

**V**ERTEX  
REVISTA ARGENTINA DE PSIQUIATRIA  
**122**



ALGUNOS APUNTES  
SOBRE EL FUTURO CERCANO

*Balda / Daray / Ferrero / Holtzman / Leiderman / Lolich  
Rago / Toro Martínez / Vázquez*

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

Volumen XXVI – Nº 122 Julio – Agosto 2015 – ISSN 0327-6139

Director:  
**Juan Carlos Stagnaro**  
Director Asociado para Europa:  
**Dominique Wintrebert**  
Secretario:  
**Martín Nemirovsky**

#### Comité Científico

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

#### Comité Editorial

Martín Agrest, Patricio Alba, Norberto Aldo Conti, Juan Costa, Pablo Gabay, Claudio González, Gabriela Silvia Jufe, Eduardo Leiderman, Santiago Levin, Daniel Matusevich, Alexis Mussa, Martín Nemirovsky, Federico Rebok, Esteban Toro Martínez, Hugo Pisa, Fabián Triskier, Daniel Vigo, 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. Mata (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); M. Outes (Hosp. B. Moyano); S. Sarubi (Hosp. P. de Elizalde); N. Stepansky (Hosp. R. Gutiérrez); E. Diamanti (Hosp. Español); J. Zirulnik (Hosp. J. Fernández). **CÓRDOBA:** C. Curtó, J. L. Fitó, A. Sassatelli. **CHUBUT:** J. L. Tuñón. **ENTRE RÍOS:** 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. **RÍO NEGRO:** D. Jerez. **SALTA:** J. M. Moltrasio. **SAN JUAN:** M. T. Aciar. **SAN LUIS:** J. Portela. **SANTA FE:** J. C. Liotta. **SANTIAGO DEL ESTERO:** R. Costilla. **TUCUMÁN:** A. Fiorio.

#### Corresponsales en el exterior

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

#### Objetivo de VERTEX, Revista Argentina de Psiquiatría

El objetivo de la revista VERTEX es difundir los conocimientos actuales en el área de Salud Mental y promover el intercambio y la reflexión acerca de la manera en que dichos conocimientos modifican el corpus teórico en que se basa la práctica clínica de los profesionales de dicho conjunto disciplinario.

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

Hecho el depósito que marca la ley.

VERTEX, Revista Argentina de Psiquiatría, Vol. XXVI Nro. 122 JULIO - AGOSTO 2015

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.

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

Corrección técnica de textos:  
Laura Carosella

Diseño  
Marisa G. Henry  
marisaghenry@gmail.com  
Impreso en:  
Sol Print SRL,  
Araoz de Lamadrid 1920, Avellaneda

## 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.ar](http://www.editorialpolemos.com.ar)

*Ilustración de tapa*

*"A la deriva"*

*Acrílicos sobre tela  
0,80 x100 cm*

*Artista: Verónica Plaza de Ayala  
Año 2014*

*Artista de Isidoro Espacio de Arte  
[contacto@isidoroarte.com.ar](mailto:contacto@isidoroarte.com.ar)*

### **REVISTA DE EXPERIENCIAS CLINICAS Y NEUROCIENCIAS**

#### **• Encuesta sobre conocimiento y satisfacción en salud mental**

María Sofía Pedraza, Nicolás Héctor Noriega pág. 245

### **DOSSIER**

#### **ALGUNOS APUNTES**

**SOBRE EL FUTURO CERCANO** pág. 254

##### **• Esquizofrenia:**

**datos recientes, perspectivas futuras**

Eduardo A. Leiderman pág. 256

##### **• Neuroprogresión y cognición**

**en los trastornos bipolares: una revisión sistemática del rendimiento cognitivo en pacientes eutímicos**

María Lolich, Jessica N. Holtzman,  
Carlo M. Rago, Gustavo H. Vázquez pág. 265

##### **• La investigación en psicofarmacología**

Alejandro Ferrero pág. 276

**• El modelo social de la discapacidad en Argentina: paradigma de la toma de decisiones con apoyos y salvaguardas**

**en el nuevo Código Civil argentino**  
Esteban Toro Martínez pág. 284

**• Farmacovigilancia intensiva de clozapina en Argentina**

María Victoria Balda, Federico Manuel Daray pág. 292

### **EL RESCATE Y LA MEMORIA**

#### **• Ernst Kretschmer: Cuerpo, Mente y Dimensión**

Norberto Aldo Conti pág. 302

#### **• Constitución y Carácter.**

**Investigaciones acerca del problema de la constitución y de la doctrina de los temperamentos (1921)**

Ernst Kretschmer pág. 303

### **LECTURAS Y SEÑALES**

#### **• La batalla del cuerpo:**

***The Knick* de Steven Soderbergh**

Lucía Matusevich pág. 318

## EDITORIAL

D

urante el siglo XX y en estos primeros años del XXI, particularmente en las últimas décadas, la psiquiatría fue una de las especialidades médicas que experimentó los cambios más profundos en su paradigma; quizás mayores que los que atravesaron otras especialidades. En los primeros años de la centuria pasada los desarrollos de la psicopatología, fruto de la entrada del psicoanálisis y la fenomenología en el paradigma psiquiátrico bajo la forma de la corriente dinámica, inauguraron un cambio cualitativo en la comprensión de los cuadros descriptos por la clínica clásica. Al mismo tiempo, la vertiente orgánica y psicológica del estudio de los fenómenos de la especialidad también se vio transformada por las nuevas concepciones sobre el Sistema Nervioso Central que introdujo la neurología globalista de Goldstein y la Gestalttheorie. A partir de esos años una sucesión ininterrumpida de novedades tanto externas como internas a la disciplina la pusieron incesantemente en cuestión y obligaron a los psiquiatras a adaptar constantemente sus teorías y sus prácticas. Se sucedieron así los acontecimientos de la denominada revolución psicofarmacológica, los desarrollos de las neurociencias, las aportaciones de la genética, de las neuroimágenes y la aparición de los sistemas diagnósticos basados en criterios explícitos. Cada uno de esos hitos fue sedimentando entre encendidas polémicas, aplicaciones prácticas discutidas, avances y retrocesos en el empeño de comprender mejor y tratar de explicar los trastornos y las enfermedades mentales, para dejar nuevos conocimientos, separando lo útil de lo accesorio. Pero, simultáneamente, el conjunto de la medicina también cambió; se transformaron los sistemas de prestación de salud; nuevos actores, como la industria farmacéutica y la de aparatología médica, se hicieron presentes en la escena socioprofesional; se expandió el concepto de Salud Mental, esa noción multidisciplinaria e intersectorial que toma forma luego de la Segunda Guerra Mundial, con la que algunos de sus sostenedores pretenden sustituir a la psiquiatría; apareció una competencia hasta entonces desconocida con otras especialidades médicas y con otras profesiones. Pero, además, hubo cambios fuertes en la cultura, en la que nuevas categorías éticas cuestionaron ordenamientos seculares; la introducción de nuevas perspectivas éticas, jurídicas y de derechos humanos en la consideración de las enfermedades mentales pusieron en tensión las prácticas y las instituciones existentes. La tentación de los reduccionismos de distinto cuño, biológicos, psicológicos o sociales, acechó y acecha constantemente la praxis psiquiátrica. Por todas estas causas no cabe duda que la psiquiatría sigue atravesando una crisis de su paradigma, como lo diagnosticó hace años Georges Lanteri Laura. Se plantea entonces la necesidad de una redefinición del campo de acción de la especialidad que atienda a las nuevas demandas en la atención y al papel del psiquiatra en el manejo de los trastornos mentales. Resulta obvio ante la magnitud de temas a abordar que en el estado actual de la problemática mencionada realizar predicciones sobre la evolución futura de la psiquiatría no resulta una tarea sencilla; sobre todo si se tiene en cuenta la vertiginosa sucesión de cambios, tan veloces como inesperados que sufren la medicina, la psicología, la sociología, la antropología y las demás disciplinas en las que se nutre la psiquiatría como especialidad médica, así como la interrelación que ésta tiene respecto a la economía, las ideologías en pugna y otros factores socioculturales de diversa índole en constante evolución en el clima de ese verdadero cambio epocal al que asistimos. En el Dossier de este número de Vertex los colegas que lo diseñaron nos proponen "Algunos apuntes sobre el futuro cercano", con la intención de abonar, con algunos ejemplos desarrollados en los artículos que lo componen, la reflexión sobre esta acuciante y difícil tarea ■

Juan Carlos Stagnaro

## **REGLAMENTO DE PUBLICACIONES**

*Los artículos que se envíen a la revista deben ajustarse a las normas de publicación que se especifican en el sitio [www.editorialpolemos.com.ar](http://www.editorialpolemos.com.ar)*

## **MÉTODO DE ARBITRAJE**

*Los trabajos enviados a la revista son evaluados de manera independiente por un mínimo de dos árbitros, a los que por otro lado se les da a conocer el nombre del autor. Cuando ambos arbitrajes son coincidentes y documentan la calidad e interés del trabajo para la revista, el trabajo es aceptado. Cuando hay discrepancias entre ambos árbitros, se solicita la opinión de un tercero. Si la opinión de los árbitros los exige, se pueden solicitar modificaciones al manuscrito enviado, en cuyo caso la aceptación definitiva del trabajo está supeditada a la realización de los cambios solicitados. Cuando las discrepancias entre los árbitros resultan irreconciliables, el director de VERTEX toma la decisión final acerca de la publicación o rechazo del manuscrito.*

## **TEMAS DE LOS DOSSIERS DEL AÑO 2015**

---

***Vertex 119 / Enero - Febrero  
LAS TERAPIAS DE  
"TERCERA GENERACIÓN"***

***Vertex 120 / Marzo - Abril  
EL GERIÁTRICO***

***Vertex 121 / Mayo - Junio  
PSIQUIATRÍA Y VIH***

***Vertex 122 / Julio - Agosto  
ALGUNOS APUNTES SOBRE EL  
FUTURO CERCANO***



*revista de  
experiencias  
clínicas y neurociencias*



## Encuesta sobre conocimiento y satisfacción en salud mental

**María Sofía Pedraza**

*Licenciada en Psicología  
E-mail: msofiapedraza@arnet.com.ar*

**Nicolás Héctor Noriega**

*Médico Psico-Immunoalergista  
Magíster en Psiconeuroinmunoendocrinología*

---

### Resumen

En nuestro trabajo clínico consideramos que resulta importante conocer qué es lo que piensa y opina el paciente consumidor de los servicios de salud mental, sobre todo en el interior del país, lugar en el que no abundan estas cifras sobre estos temas, para que con estos datos se diseñen políticas activas en este campo. Por lo tanto el grupo de trabajo integrado por una psicóloga y un inmunólogo en Villa María, Córdoba, Argentina, realizó una encuesta de conocimiento y satisfacción sobre los servicios de salud mental. Ésta se confeccionó con una base de datos de una consultora de salud. La técnica de recolección fue mediante correos electrónicos, en su mayoría con preguntas cerradas. Como datos relevantes se obtuvieron 2 afirmaciones, la primera, sólo el 1% contestó la encuesta (denotaría poco interés). El otro dato, fue que, a pesar de la hipótesis de trabajo, la población encuestada, en su mayoría, conocía profundamente sobre el uso de los servicios de salud mental, siendo su porcentaje mayor al 50%.

**Palabras claves:** Encuesta - Conocimiento - Satisfacción - Interdisciplina.

### ACKNOWLEDGMENT AND SATISFACTION SURVEY ON MENTAL HEALTH

### Abstract

Knowing patients opinion about mental healthcare services is highly important in clinical daily work settings, especially in the interior regions of the country. Since information on the subject is very scarce, gathering further data would be helpful to design active policies in this field. With this aim in mind, a work team composed of a Psychologist and an Immunologist of the city of Villa María in Córdoba, Argentina, conducted a survey to enquire about the population's knowledge regarding mental health care services and their degree of satisfaction. This survey was done using a database from a healthcare consultancy, and data collection was carried out by means of electronic mails, which contained mostly closed questions. Two conclusions were drawn as relevant information; the first one was that only 1% of the subjects answered the survey, which would reveal little interest in it. The second conclusion was that, in spite of the investigators assumptions, most of the population surveyed (over 50%), had thorough knowledge of the use of mental healthcare services.

**Keywords:** Survey - Acknowledgment - Satisfaction - Interdiscipline.

## Introducción

En nuestra práctica profesional observamos dificultades en el momento de realizar derivaciones, ya sea, desde la medicina a la psicología, como desde la psicología a la medicina. Nos preguntamos si esto podría relacionarse con falta de difusión social de esta problemática, mitos, prejuicios, errores técnicos profesionales, perfil psicopatológico del paciente o qué otras variables entrarían en juego (económicas, falta de cobertura de la intermediación sanitaria, desconocimiento de la población relacionada a esta temática). Estas dificultades, que surgen en el encuentro inter-disciplinario, nos motivaron a elaborar una encuesta acerca del conocimiento sobre el rol del psicólogo, el psiquiatra y de otros profesionales involucrados en la Salud Mental (inmunólogo).

Indagamos otras variables del proceso salud-enfermedad y la satisfacción para con estos servicios de la población que consulta.

Para conocer sobre estos interrogantes utilizamos una encuesta, definida como un medio que permite obtener información de los sujetos de estudio, proporcionada por ellos mismos, sobre opiniones, conocimientos, actitudes o sugerencias. Hay 2 maneras de obtener información: la entrevista y el cuestionario. Aquí utilizamos cuestionarios: respuestas formuladas por escrito y no se requirió la presencia del entrevistador (1).

Como trabajamos la satisfacción, la definimos como un estudio empírico basado en la observación para determinar el grado de satisfacción del encuestado. El encuestador o investigador normalmente no interviene ni controla el proceso estudiado (aunque varios estudios han criticado esta definición argumentando que el observador sí que influye en las respuestas obtenidas por parte del encuestado). La encuesta suele obtener la información a partir de un cuestionario que puede ser respondido de manera presencial, por papel, teléfono, vía internet, o por correo electrónico. Las encuestas de satisfacción suelen tener por finalidad conocer el grado de satisfacción de un público objetivo ante un servicio ofrecido o la valoración de un conjunto de circunstancias (2).

Encontramos trabajos que indagaron acerca de la satisfacción de los usuarios de servicios de Salud Mental. En uno de ellos, expectativas y satisfacción de los usuarios de un centro de Salud Mental, se planteó como objetivo describir entre los usuarios de esa institución las expectativas previas a su tratamiento, estudiando también su satisfacción con el servicio. Se concluyó que la satisfacción con el mismo se asoció con menor severidad psicopatológica inicial y mejoría sintomática. En un trabajo de revisión sobre la satisfacción de usuarios de dispositivos de Salud Mental se concluyó que un número de contactos suficientes y la percepción del paciente de un tiempo suficiente de tratamiento parecen garantizar la satisfacción (3). En otro trabajo sobre la evaluación de la satisfacción con los servicios de Salud Mental se utilizó la Escala de Verona: que es un instrumento destinado a valorar la satisfacción con dichos servicios. Se concluyó que esta escala es una herramienta útil para analizar la satisfacción de los usuarios (4).

Otro estudio sobre las características del trabajo compartido entre psiquiatras y psicoterapeutas de la ciudad de Buenos Aires concluyó que los dispositivos triangulares (pacientes, psiquiatras, psicoterapeutas) presentan un elevado grado de difusión en la misma y en sus alrededores y tendrían modalidades diferenciales según la orientación del psiquiatra y del psicoterapeuta, de lo cual deriva que su estudio deba ser una prioridad en el currículum de estos profesionales (5). En otra investigación sobre la prevalencia del tratamiento psicoterapéutico en los habitantes de la ciudad de Buenos Aires se afirma que el uso de la psicoterapia está muy extendido en ese territorio (6). Un estudio realizado sobre el conocimiento que tienen de los trastornos depresivos entre los médicos asistenciales en Argentina concluyó que, con los datos encontrados entre los médicos que respondieron el cuestionario, es necesaria la intensificación de los programas de actualización sobre el tema (7). Además, en una investigación sobre la psicoterapia ambulatoria en el Conurbano Bonaerense acerca de la tasa de utilización, su costo y las características de las psicoterapias y sus usuarios, se concluyó que la asistencia a tratamientos psicoterapéuticos en el Gran Buenos Aires es mayor que en otros países, sin embargo es menor en ciertos grupos sociales y etarios (8). En una encuesta realizada en Trujillo, Perú, se encuestaron a 50 personas a quienes les plantearon las siguientes preguntas: a) ¿Cuál crees que es la labor del psicólogo?; b) ¿Qué opinan del trabajo que realiza en Perú? Del total de los encuestados, un 8% mencionó no saber sobre el rol del psicólogo. Respecto a la otra pregunta, el 34% consideró que la labor del psicólogo es buena (9).

Los objetivos del presente trabajo fueron los siguientes:

1. Indagar el grado de conocimiento en la población de Villa María, Córdoba, y alrededores de la misma, Argentina, sobre los tratamientos psicológicos y psiquiátricos.
2. Conocer el nivel de aceptación de los consumidores de los servicios de Salud Mental en dicha población para realizar terapias psicológicas, psiquiátricas y tratamientos con médicos afines a estos temas.
3. Conocer el grado de satisfacción de los pacientes con respecto a los tratamientos recibidos por los profesionales antes mencionados.
4. Conocer si los médicos clínicos, o de otras especialidades, recomiendan este tipo de tratamiento a sus pacientes.
5. Conocer cuál es el grado de conocimiento que tiene un paciente cuando es derivado hacia el psicólogo, el psiquiatra, o hacia un médico con conocimientos en el uso racional de los psicofármacos y de las psicoterapias.

## Materiales y métodos

Diseñamos una encuesta para conocer el grado de satisfacción y conocimiento de los servicios de salud mental para la ciudad de Villa María y alrededores, provincia de Córdoba, y otras provincias, República Argentina.

Se realizó una investigación cuantitativa. Como técnica de recolección de datos se utilizaron las encuestas

on-line (a través de campañas de correos electrónicos masivos) empleando como instrumento la encuesta elaborada para tal fin. Dicho cuestionario incluyó 29 preguntas, en su mayoría cerradas.

Las encuestas mediante correo electrónico permiten optimizar el tiempo de recolección de datos y llegar a miles de personas mediante el envío masivo de correos electrónicos.

Este estudio fue realizado durante los meses de julio y agosto del año 2014.

El tamaño de la muestra estudiada fue de 250 encuestas.

Para realizar la encuesta mediante correo electrónico utilizamos una base de datos de una consultora privada. La misma estaba constituida por direcciones electrónicas provenientes de: la suscripción voluntaria a informes de eventos sociales, de empresas, de informática, de bolsas de trabajo, de clientes, y alumnos de la consultora.

El programa que se utilizó para el procesamiento de los datos obtenidos fue el SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), el cual es una herramienta validada internacionalmente para el procesamiento estadístico de datos.

## Resultados

Enviamos 38090 correos electrónicos, de los cuáles se entregaron 24956, siendo respondidas 250 encuestas (1% de total de las mismas).

El grupo poblacional encuestado tiene las siguientes características:

- El 76% de los que respondieron son mujeres.
- La edad predominante entre hombres y mujeres es de 25 a 55 años.

- El 80% de los encuestados son habitantes de la provincia de Córdoba, República Argentina y el resto de otras provincias del mismo país.

- El 85% de los encuestados trabaja (de ellos el 57% en relación de dependencia).

Las respuestas halladas fueron las siguientes:

- 1) ¿Sabe usted qué actividad desarrolla un psiquiatra?
  - El 71% respondió que sabe poco del tema.
  - El 25% conoce mucho del tema.
  - El 4% no sabe nada del tema.

2) Marque la/s actividad/es que considera que realiza un psiquiatra. Los que contestaron que conocen del tema:

- Un 46% consideró que escucha, contiene al paciente e indica medicación.

- Un 43% además de las opciones anteriores, mencionó que atienden a personas que padecen alteraciones del estado del ánimo.

- El 6% que atiende a personas con alteraciones en el estado del ánimo.

- Un 5% que indica medicación.

3) Conoce usted cuál es la actividad que desarrolla un psicólogo/a:

- El 67% respondieron que sabe poco del tema.
- El 31% conoce mucho del tema.
- El 2% no sabe nada del tema.

4) Marque la/s actividad/es que considera que realiza

un psicólogo. Los que contestaron que si conocen del tema:

- El 75% de los encuestados respondió que escucha, apoya, contiene al paciente y además realiza un diagnóstico elaborando estrategias de intervención para aliviar al mismo.

- El 14% respondió que realiza un diagnóstico y elabora estrategias de intervención para aliviar al paciente.

- Un 7% consideró que escucha, apoya y contiene al paciente.

- Un 4%, además de lo mencionado anteriormente, consideró que receta medicación y pide análisis clínicos.

5) Conoce qué diferencia hay entre el trabajo de un psiquiatra y un psicólogo:

- El 71% cree saberla.
- El 21% lo conoce perfectamente.
- El 8% no la sabe.

6) Ha concurrido usted alguna vez a la consulta con un psiquiatra:

- De los 250 encuestados el 68% no concurrió nunca a la consulta con un psiquiatra

- El 32% si lo hizo.

7) Cuál fue el/los motivo/s de su concurrencia al psiquiatra:

- Un 37% optó por la opción "otro".

- El 29% respondió que realizó la consulta por sentirse "triste" y "llorar frecuentemente".

- El 19% por dificultades para dormir.

- El 14% por sensación de falta de aire, miedos y palpitaciones.

8) Ingirió o le indicaron a usted medicación psicofarmacológica:

- El 46% respondió que no le recetaron ni ha ingerido ningún psicofármaco.

- El 54% mencionó que sí (31% ansiolíticos, el 15% antidepresivos, el 8% otros).

9) Ha concurrido usted alguna vez a la consulta con un/a psicólogo/a:

- El 69% respondió afirmativamente.

- El 31% que no.

10) Cuál fue el motivo de su concurrencia al psicólogo/a:

- El 29% mencionó problemas de pareja, familiares o laborales.

- El 26% se sentía angustiado, triste, desganado.

- El 15% estaba estresado, tensionado.

- El 12% "otro" (motivos varios).

- El 8% por alteraciones en el sueño.

- Un 5% por distintas somatizaciones (alergias, alteraciones digestivas, cardiovasculares, etc.).

- Un 5% alteraciones en la ingesta de alimentos.

11) Se sintió mejor luego de hacer terapia con un/a psicólogo/a:

- El 44% se sintió un poco mejor.

- El 39% se sintió mucho mejor.

- El 16% no encontró mejoría.

- Un 1% se sintió peor que antes de realizar el tratamiento.

12) Volvería usted a hacer terapia con un psicólogo/a:

- El 56% seguramente volvería.

- El 39% posiblemente.
  - El 5% seguramente que no.
- 13) Por qué razones no le interesaría volver a hacer terapia con un psicólogo/a:
- El 38% mencionó dificultades económicas.
  - El 33% no especificó por qué no volvería
  - El 29% por no haber visto resultados.
- 14) Fue usted derivado alguna vez por un médico al psicólogo o al psiquiatra:
- El 69% respondió que no.
  - El 31% que sí.
- 15) Sabe o entendió por qué fue derivado a esa consulta:
- El 84% entendió por qué fue derivado.
  - El 9% no entendió que tenía que ver su problema con esa derivación
  - El 7% entendió poco.
- 16) Le dio resultado a usted la derivación realizada:
- Al 66% que sí
  - Al 34%, no.
- 17) Le gustó a usted la forma en que el médico lo ha derivado:
- Al 83% le agradó la forma en qué fue derivado.
  - Al 17%, no.
- 18) Explicar el motivo por el que no le agradó la forma en que el médico lo derivó:
- El 41% no especificó motivo.
  - El 27% no se sintió contenido, ni comprendido.
  - El 18% por lo mencionado anteriormente y además por hacerlo sentir que está desequilibrado mentalmente y no haberle informado las razones de la derivación.
  - El 14% por no haberle informado las razones de la derivación.
- 19) Si usted tuviera un familiar con alguna enfermedad tumoral o con alteraciones mentales o de la memoria buscaría apoyo psicoterapéutico:
- El 71% seguramente sí buscaría apoyo.
  - El 26% posiblemente.
  - El 3% creería que no.
- 20) Selección que causas considera usted que intervinen en afecciones respiratorias, digestivas, cardíacas, alérgicas, etc.:
- El 45% optó por la multicausalidad.
  - El 24% por causas psicológicas (stress, angustia)
  - El 13% causas genéticas
  - El 12% causas ambientales.
  - El 6% por causas sociales.
- 21) Si un médico clínico lo deriva a usted a un psiquiatra/psicólogo por las afecciones mencionadas anteriormente, realizaría la consulta:
- El 68% seguramente que sí.
  - El 26% posiblemente que sí.
  - El 5% seguramente que no.
- 22) Si lo desea puede agregar comentarios sobre la temática en cuestión:
- El 62% no agregó comentarios,
  - El 38%, sí.

Con respecto a esta última pregunta procesamos el material obtenido contemplando las siguientes categorías: comentarios favorables (hacia la psiquiatría, psico-

logía), comentarios negativos, comentarios intermedios u otro tipo de comentarios. Sobre 95 comentarios: en relación a la psicología los positivos fueron 53 (55.78%), negativos 7 (7.37%), intermedios 23 (24.21%), otro tipo de comentario 12 (12.63%).

En cuanto a la psiquiatría, positivos fueron 40 (42.10%), negativos 5 (5.26%), intermedios 11 (11.58%) y otros comentarios 39 (41%).

En los comentarios negativos hacia la psiquiatría remarcaron los efectos adversos de los psicofármacos y el rechazo a los mismos.

Entre los comentarios intermedios, hacia la psiquiatría o hacia la psicología, aparece lo económico como un factor limitante de acceso a tales servicios. También el límite impuesto al acceso a estos servicios por parte de la seguridad social. Aparecen también experiencias positivas y negativas con ambas disciplinas, o el haber consultado por familiares

## Discusión

De acuerdo a los resultados, las primeras cifras que nos llamaron la atención fueron las siguientes: de las encuestas entregadas, que fueron 24956, se contestaron 250, es decir, el 1%, lo que representa un sesgo, pero el análisis se realizó en base a los resultados hallados. Entonces podríamos pensar que el 99% que no respondió la encuesta podría estar marcado por características predominantes de la sociedad actual: hiperconectividad informática y sobre-abuso de las redes sociales, predominio de lo efímero, falta de reflexión e introspección, desinterés hacia el conocimiento de uno mismo, la búsqueda de soluciones inmediatas, desinterés de temas de salud por parte de la población ya que se trabaja con mercados cautivos. Esto denotaría también falta de interés, información, desconocimiento o la psicopatología social predominante al momento de realizar la encuesta.

Si bien es elevado el porcentaje que manifestó saber o conocer poco sobre la actividad que desarrollan los psiquiatras y psicólogos, cuando se les plantearon opciones a los entrevistados no fue eso lo que apareció, si no que conocen sobre los roles que desempeñan ambos profesionales.

Observamos una ecuación invertida respecto a la consulta psicólogo/psiquiatra (69% consultó al psicólogo, 31% no; 32% consultó al psiquiatra, 68%, no), siendo mayor el porcentaje de quienes consultaron al psicólogo. Siguiendo con esta temática en la práctica profesional quienes consultan al psicólogo manifiestan cierta resistencia ante la derivación hacia el psiquiatra, fundamentalmente por no desear recibir medicación. En el caso de las consultas con el médico clínico se dificulta la derivación hacia ambos profesionales (psiquiatras, psicólogos), existiendo mayor resistencia para efectuar las psiquiátricas. Pero podemos agregar que, en general, falta información en el plantel médico general sobre la importancia, acción y eficacia de los tratamientos psicoterapéuticos.

Entre aquellos que realizaron tratamiento psicote-

rapéutico, un porcentaje considerable (83%) se sintió mejor, elevándose esta tendencia en caso de volver a realizar este tipo de tratamiento (95%). Esto podría deberse a experiencias previas positivas en este tipo de intervenciones.

Entre las razones por las cuales no volverían a consultar con un psicólogo apareció la variable económica (39%), variable importante en el contexto socio-económico en el cual se desarrolló la encuesta (mediados a fines del año 2014), la falta de cobertura hacia estas prestaciones por parte de los sistemas de intermediación, o las sesiones son limitadas, por ejemplo, lo que dificulta seriamente la asistencia de los pacientes a los tratamientos psicoterapéuticos.

Un porcentaje importante (29%) no volvería a realizar tratamiento con psicólogos por no haber encontrado resultados favorables. Esto podría deberse a las expectativas de los consultantes o, a falencias técnicas de los profesionales tratantes. Si fuese esto último lo que entre en juego, sería relevante que los profesionales de la salud, tengamos presente la importancia de la formación permanente.

Según la encuesta les indicaron medicación a la mitad (54%) de quienes consultaron al psiquiatra. Este valor puede dar cuenta del manejo racional de los psicofármacos que efectúan los psiquiatras, como así también nos lleva a preguntarnos si el porcentaje restante de quienes consultaron a estos profesionales realmente no necesitaron medicación o se resistieron a la misma.

Parecería que quienes fueron derivados por el médico clínico al psicólogo o al psiquiatra en su mayoría comprendían el motivo de su derivación, agradándoles la forma en la que fueron derivados, siendo el resultado de la misma favorable (66%).

Además se encontró un porcentaje elevado (97%) de respuestas afirmativas acerca de la búsqueda de apoyo psicoterapéutico ante la aparición de alguna enfermedad tumoral, mental, neurodegenerativa en un familiar.

Indagando sobre las causas que intervienen en afec-

ciones somáticas (respiratorias, digestivas, cardiovasculares, alergias), 45% de encuestados mencionó la multicausalidad. Es decir que la población encuestada, según los resultados obtenidos, conoce sobre la temática en cuestión.

Del total de los encuestados el 94% realizaría una consulta con un psicólogo o un psiquiatra en caso de ser derivados por las afecciones mencionadas anteriormente. Sin embargo, quienes consultan por síntomas somáticos difícilmente aceptan la derivación y esto se observó en el trabajo, ya que sólo un porcentaje mínimo (5%) consultó por somatizaciones al psicólogo. Este es un importante campo para trabajar y estudiar para lograr que más pacientes con somatizaciones concurren a los tratamientos psicoterapéuticos, pues se trata de una herramienta fundamental para los pacientes.

Los objetivos de este trabajo fueron alcanzados, sabiendo que sólo respondió el 1% de los encuestados, lo que representa un gran sesgo, pero es lo que hallamos y con lo que se trabajó. Las 250 encuestas respondidas es una cantidad importante para sacar conclusiones, intentando replicar este tipo de investigaciones en otros grupos, o poblaciones de nuestro país y el mundo. Es un importante puntapié inicial.

Párrafo aparte merecen los comentarios realizados por la población encuestada, los cuáles en su gran mayoría se mostraron agradecidos por la misma y, en general, las experiencias fueron positivas y de gran valor para el equipo que realizó el trabajo.

Finalizando, consideramos que sería necesario replicar estos hallazgos con otras investigaciones sobre esta temática en poblaciones de los diferentes lugares de nuestro país, como así también estudios con una mayor casuística, o con otras técnicas de recolección de datos, para que a partir de datos mayores se instrumenten campañas nacionales de promoción y prevención de la Salud en general y de la mental en particular ■

## Encuesta sobre el conocimiento de tratamientos psiquiátricos y psicológicos

Somos un equipo de profesionales en el área de Salud de Villa María, Córdoba. Estamos realizando una investigación sobre el conocimiento de tratamientos psicológicos y psiquiátricos. Para ello hemos elaborado un cuestionario simple y que no le llevará más de 5 minutos de su tiempo.

Con el llenado voluntario de esta encuesta Ud. consiente el uso de estos datos en FORMA ANÓNIMA para que la información obtenida pueda ser utilizada en PROCESOS de INVESTIGACIÓN, permitiendo además la futura publicación de los resultados. En compensación por su tiempo, recibirá como OBSEQUIO una CONSULTA GRATUITA (presencial o través de la web si no vive en Villa María) con los profesionales del Centro de Enfermedades Alérgicas, Psicosomáticas y por Stress: Dr. Nicolás Noriega, Director Médico, y la Lic. María Sofía Pedraza, Psicóloga, en la cual se le determinará su vulnerabilidad para padecer Stress, o si ya lo padece, determinar su grado.

(Para acceder a la consulta gratuita es necesario dejar sus datos personales al final de la encuesta para poder acreditarlo, si no desea el beneficio no hace falta dejar sus datos.) \*Obligatorio

### 1) ¿Sabe Ud. qué actividad desarrolla un/a PSQUIATRA?\*

- a - Sé mucho del tema
- b - Sé poco del tema
- c - No sé nada del tema

### 2) Marque la/s actividad/es que considera que realiza un PSQUIATRA

#### Si contestó que conoce del tema

- a - Atiende a pacientes con alteraciones en su estado del ánimo (ansiedad, angustia, depresión, psicosis)
- b - Indica medicación
- c - Escucha y contiene al paciente
- d - Todas las opciones son correctas
- e - Solo son correctas las opciones a y b
- f - Solo la b es correcta

### 3) ¿Conoce Ud. cuál es la actividad que desarrolla un PSICÓLOGO?\*

- a - Sé mucho del tema
- b - Sé poco del tema
- c - No sé nada del tema

### 4) Marque la/s actividad/es que considera que realiza un PSICÓLOGO

#### Si contestó que conoce del tema

- a - Escucha, apoya y contiene al paciente
- b - Realiza un diagnóstico y elabora estrategias de intervención para aliviar al paciente
- c - Receta medicación y pide análisis
- d - Todas las opciones son correctas
- e - Solo son correctas las opciones a y b
- f - Solo la b es correcta

### 5) ¿Conoce qué diferencia hay entre el trabajo de un PSQUIATRA y un PSICÓLOGO?\*

- a - Sí, lo sé perfectamente
- b - Sí, creo saberla
- c - No, no la sé

### 6) ¿Ha concurrido Ud. alguna vez a la consulta con un PSQUIATRA?\*

- a - SI
- b - NO

### 7) ¿Cuál fue el/los motivo/s de su concurrencia al PSQUIATRA?

#### En caso de responder afirmativamente a la pregunta anterior. Puede elegir múltiples opciones

- a - Me sentía triste y lloraba frecuentemente
- b - Me faltaba el aire, tenía miedos y palpitaciones cardíacas
- c - Tenía dificultades para dormir
- Otro: \_\_\_\_\_

### 8) ¿Ingerió, o le indicaron a Ud. medicación psicofarmacológica? Si es así, indique de qué tipo:\*

- a - No, no me recetaron y/o ingerí ningún medicamento
- b - Me recetaron y/o ingerí tranquilizantes, ansiolíticos
- c - Me recetaron y/o ingerí antidepresivos
- Otro: \_\_\_\_\_

**9) ¿Ha concurrido Ud. alguna vez a la consulta con un/a PSICÓLOGO/a?\***

- a - SI  
 b - NO

**10) ¿Cuál fue el motivo de su concurrencia al PSICÓLOGA/o?****En caso de responder afirmativamente a la pregunta anterior. Puede elegir múltiples opciones**

- a - Me sentía angustiado, triste, desganado, sin fuerzas  
 b - Por problemas de pareja, familiares o en el trabajo  
 c - Dormía mal (me despertaba de noche y no podía volver a dormirme)  
 d - Me enfermaba frecuentemente (de alergias, alteraciones digestivas, cardíacas, en la piel)  
 e - Estaba estresado, tensionado  
 f - Tenía dificultades con la comida (comía poco o en exceso)  
 Otro: \_\_\_\_\_

**11) ¿Se sintió mejor luego de hacer terapia con un/una PSICÓLOGO/a?****En caso de haber asistido al Psicólogo/a**

- a - Sí, mucho mejor  
 b - Sí, un poco mejor  
 c - No, mi problema aun no lo puedo resolver  
 d - No, me siento peor que antes

**12) ¿Volvería Ud. a hacer terapia con un PSICOLOGO/a?****En caso de haber asistido al Psicólogo**

- a - Seguramente que sí  
 b - Posiblemente que sí  
 c - Seguramente que no

**13) ¿Por qué razones no le interesaría volver a hacer terapia con un PSICÓLOGO/a?****En caso de responder negativamente la pregunta anterior. Seleccione todos los que corresponda**

- a - Porque no vi resultados  
 b - Porque el resultado que me dio fue negativo en mi vida  
 c - Porque económicamente me es imposible  
 Otro: \_\_\_\_\_

**14) ¿Fue Ud. derivado alguna vez por un médico al PSICÓLOGO o al PSIQUIÁTRA?\***

- a - SI  
 b - NO

**15) ¿Sabe o entendió por qué fue derivado a esa consulta?****En caso de haber respondido afirmativamente la pregunta anterior**

- a - Entendí perfectamente  
 b - Entendí poco  
 c - No entendí que tenía que ver mi dolencia con una consulta al psicólogo/psiquiatra

**16) ¿Le dio resultado a Ud. la derivación realizada?****En caso de haber respondido afirmativamente la pregunta anterior**

- a - SI  
 b - NO

**17) ¿Le gustó a Ud. la forma en que el médico lo ha derivado?****En caso de haber respondido afirmativamente la pregunta 14**

- a - SI  
 b - NO

**18) Explicar el motivo porque el que no le gustó la forma en que el médico lo ha derivado****En caso de haber respondido negativamente la pregunta anterior**

- a - Por no haberme informado las razones de la derivación  
 b - Por hacerme sentir que estoy desequilibrado/a mentalmente  
 c - Por no sentirme contenido y comprendido  
 d - Por todas las razones anteriores  
 Otro: \_\_\_\_\_

**19) ¿Si Ud. tuviera un familiar con alguna enfermedad tumoral, o con alteraciones mentales o de la memoria (Alzheimer, Parkinson, esquizofrenia, psicosis) buscaría apoyo psicoterapéutico?**

- a - Seguramente que sí
- b - Posiblemente que sí
- c - Creería que no

**20) ¿Por qué motivos consultaría NUEVAMENTE o POR PRIMERA VEZ con un Psicólogo/a?\***

**Seleccione todas las que correspondan**

- a - Conflictos familiares
- b - Problemas de pareja
- c - Conflictos laborales
- d - Problemas de aprendizaje
- e - Enfermedades (respiratorias, digestivas, cardíacas, alérgicas, etc.)
- f - Falta de apetito
- g - Dificultades p/ dormir
- h - Miedos
- i - Angustia
- j - Ansiedad
- k - NO consultaría nunca con un PSICÓLOGO
- Otro: \_\_\_\_\_

**21) Seleccione qué causas considera Ud. que intervienen en afecciones respiratorias, digestivas, cardíacas, alérgicas, etc.\***

**Puede elegir todas las opciones que considere**

- a - Genéticas
- b - Ambientales
- c - Sociales
- d - Psicológicas (estrés, angustia, tensión, etc.)
- e - Todas creo que intervienen

**22) ¿Si el médico clínico lo deriva a Ud. a un psiquiatra/psicólogo por esas afecciones mencionadas anteriormente, realizaría la consulta?\***

- a - Seguramente que sí
- b - Posiblemente que sí
- c - Seguramente que no

**23) Si lo desea puede agregar comentarios sobre la temática en cuestión, se lo iiiagradecemos!!!  
Coméntenos que opinión merecen los psicólogos, psiquiatras; que experiencias tuvo, todo lo que pueda aportar será importante para nuestra investigación**

**24) Sexo\***

- Hombre
- Mujer

**25) Edad\***

- a - 15 a 20
- b - 21 a 24
- c - 25 a 35
- d - 36 a 45
- e - 46 a 55
- f - 56 a 65
- g - Mas de 65

**26) Lugar de residencia\***

- a - Villa María / Villa Nueva
- b - Zona de Córdoba
- c - Otra provincia

**27) Indique su trabajo\***

- a - Independiente
- b - Relación de dependencia
- c - No trabajo

**28) Mencione su puesto de trabajo. Si contestó que trabaja**  
**Ejemplo: docente, vendedor, contador, médico, operario, mecánico, etc.**

\_\_\_\_\_

**29) OPCIONAL. Por favor, escriba a continuación, sus datos personales. Estos datos son confidenciales y se solicitan solo si desea solicitar la CONSULTA GRATUITA con el Dr. Nicolás Noriega**

**Apellido** \_\_\_\_\_

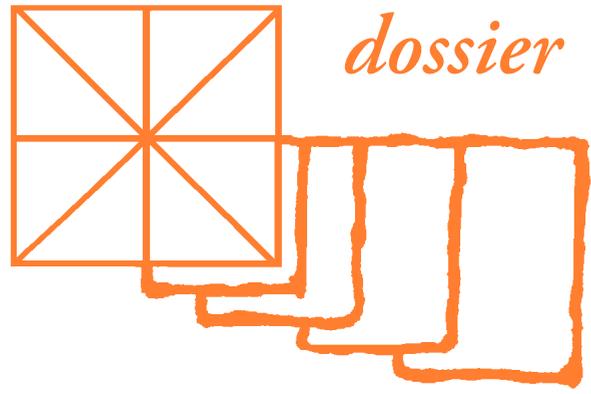
**Nombre** \_\_\_\_\_

**E-mail** \_\_\_\_\_

**Teléfono** \_\_\_\_\_

## Referencias bibliográficas

1. Pineda EB, de Alvarado EL. Metodología de la investigación. 3ra edición. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2008. p. 148-150.
2. Johnson R, Kuby R. Estadística elemental, lo esencial. 3ra edición. México DF: International Thomson; 2005.
3. Moré Herrero MA. Satisfacción de usuarios de dispositivos de salud mental. *Informaciones psiquiátricas* 2003; 174 (4).
4. Artal J, Vázquez-Barquer JL, Rodríguez-Pulido F, Gaité L, García-Usieto E, Ramírez N, et al. Evaluación de la satisfacción con los servicios de salud mental: la escala de Verona (VSSS-54). *Arch Neurobiol* 1997; 60 (2): 185-200
5. Lipovetzky G, Agrest M. Características del trabajo compartido entre psiquiatras y psicoterapeutas en el área metropolitana de la ciudad de Buenos Aires. *Vertex* 2008; 19: 85-94.
6. Escalante C, Leiderman E. Prevalencia de tratamiento psicoterapéutico en los habitantes de la ciudad de Buenos Aires. 2008. *Vertex* 2008; 19: 261-7.
7. Suárez Richards M, Pujol S, Arboleda-Florez JE, Goñi MM. Estudio de conocimiento sobre los trastornos depresivos entre los médicos asistenciales en Argentina. *Vertex* 2009; 20: 405-10.
8. Leiderman EA, Dayan N, Delbono P, Ferrando R, Pérez A, Ramat R et al. Psicoterapia ambulatoria en el Conurbano Bonaerense: tasa de utilización, costo y características de las psicoterapias y sus usuarios. *Vertex* 2009; 20: 225-59.
9. Encuesta opinando sobre los psicólogos [Internet]. Disponible en: [ceppcam.over-blog.com](http://ceppcam.over-blog.com).



# ALGUNOS APUNTES SOBRE EL FUTURO CERCANO

*Coordinación*

**Gabriela Jufe**

**Esteban Toro Martínez**

**Federico Rebok**

*Es frecuente escuchar que la Psiquiatría está estancada, que no avanza al mismo ritmo que otras ramas de la Medicina, que el cerebro sigue siendo inaccesible, que las diversas corrientes de pensamiento acerca de la llamada Salud Mental no se ponen ni se pondrán nunca de acuerdo y que esto frena cualquier intento de avance, etc, etc, etc.*

*Nos propusimos, entonces, intentar recopilar alguna información acerca de las novedades que habrá en un futuro en Psiquiatría. Y planeamos un dossier al que denominamos "Lo que vendrá". Hasta le pusimos música de Piazzolla a ese título. Pero el intento nos fue llevando por caminos muy divergentes, muy lejanos, algunos rozando la ciencia-ficción. Aunque resultó entretenido, decidimos que era necesario acotar, y acercarnos en el tiempo a un futuro muy cercano, a veces un presente novedoso. De esa manera el dossier "Lo que vendrá" (y su música) fue reemplazado por este: "Algunos apuntes sobre el futuro cercano", donde intentamos mostrar algunas de las novedades que se están gestando en el campo de la Psiquiatría. Muchas otras ya fueron abordadas en distintos artículos publicados en otros números de esta revista.*

*Es así que Eduardo Leiderman nos presenta un artículo sobre los datos recientes y las perspectivas futuras que se pueden encontrar en el tema esquizofrenia, en el que revisa los nuevos hallazgos sobre la fisiopatogenia, las nuevas conceptualizaciones de la enfermedad y las perspectivas terapéuticas futuras, tanto desde la psicoterapia como desde la farmacoterapia.*

*Maria Lolich, Jessica N. Holtzman, Carlo Rago y Gustavo H. Vázquez analizan la validez de un modelo de neuroprogresión para el abordaje de*

*los déficits cognitivos en los pacientes con trastornos bipolares, tema que está siendo estudiado por diversos investigadores a partir de estudios con neuroimágenes y baterías de evaluación neurocognitiva, así como de la identificación de biomarcadores específicos.*

*Alejandro Ferrero hace una puesta al día del derrotero que está siguiendo hoy en día la investigación en Psicofarmacología, con sus novedades y sus estancamientos.*

*En el siguiente artículo, Esteban Toro Martínez nos acerca una novedad concerniente a nuestro país al hablar del modelo social de discapacidad, dado que en los últimos años en la Argentina se han sancionado un conjunto de leyes especiales y un nuevo Código Civil y Comercial que ponen el marco normativo argentino en consonancia con los Tratados de Derechos Humanos y en particular con la Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad. De este modo se ha dejado atrás el paradigma protectorio tutelar de sustitución de la voluntad por el nuevo paradigma de derecho a la capacidad en igualdad de condiciones con asistencia en las decisiones mediante sistemas de apoyos y salvaguardias.*

*Para finalizar, volvemos a un clásico de los clásicos, la clozapina, y le pedimos a María Victoria Balda y Federico M. Daray que nos cuenten si es posible volver a utilizar este antipsicótico en un paciente que haya presentado un evento adverso hematológico con este fármaco. El resultado fue una revisión más que interesante.*

*Aún tratándose del futuro cercano, esperamos que este dossier resulte en un aporte de novedades de utilidad en la práctica asistencial diaria ■*

# Esquizofrenia: datos recientes, perspectivas futuras

**Eduardo A. Leiderman**

*Médico Especialista en Psiquiatría  
Doctor en Psicología  
Profesor Titular Universidad de Palermo  
Médico de planta del Hospital de Emergencias Psiquiátricas "Torcuato de Alvear"  
Miembro de Proyecto Suma  
E-mail: edule@psi.uba.ar*

## Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad que afecta a casi un 1% de la población actual y tiene una de las morbimortalidades más importantes de todas las enfermedades crónicas que presenta la humanidad (1). El siglo XXI ha comenzado con ciertas perspectivas nuevas en relación a este trastorno, pero también con nuevos desafíos a enfrentar. La urbanización ha incrementado la estigmatiza-

ción y consecuente disminución de la autoestima y autovaloración, así como ha creado nuevas barreras a la inserción social. La institucionalización, que fue una respuesta a las dificultades de convivencia y socialización terminó provocando nuevos problemas que lentamente se están tratando de resolver. El propósito de este artículo es revisar algunos de los nuevos descu-

---

## Resumen

La esquizofrenia es una de las enfermedades mentales más discapacitantes. En los últimos años se han realizado nuevos hallazgos como ser la influencia de la inflamación, de los cambios gliales, de las oscilaciones neuronales y de las alteraciones en las interneuronas gabaérgicas en la fisiopatología de la enfermedad. Asimismo, nuevas conceptualizaciones han llevado a la investigación de nuevas terapéuticas tanto biológicas como psicoterapéuticas. Las perspectivas del refinamiento del diagnóstico y del desarrollo de nuevas terapéuticas permiten ser optimista y suponer en un futuro la posibilidad de que las personas con esquizofrenia puedan integrarse plenamente a la sociedad.

**Palabras clave:** Esquizofrenia - Nuevos descubrimientos - Terapéutica - Futuro.

SCHIZOPHRENIA: RECENT DATA, FUTURE PERSPECTIVES

## Abstract

Schizophrenia is one of the most incapacitating mental disorders. During the last years, new findings have been done in the physiopathology of the disorder such as the influence of inflammation, glial changes, neural oscillations and alterations in the gabaergic interneurons. Furthermore, new conceptualizations have led to research of new therapeutics both biological and psychotherapeutic. The perspectives of the diagnostic refinement and the new therapeutics allow us to be optimistic and imagine the possibility in the future when individuals with schizophrenia could fully integrate to the society.

**Key words:** Schizophrenia - New discoveries - Therapeutics - Future.

brimientos que se han realizado en los últimos años, junto con las consecuentes perspectivas diagnósticas y terapéuticas que se abren a través de estos.

## **Clínica y fisiopatología**

### *Nueva clasificación diagnóstica*

La nueva clasificación de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA) vio la luz en el año 2013, luego de varios años de atraso (2). A pesar de su ansiada espera no aportó muchas diferencias conceptuales en relación al diagnóstico de la esquizofrenia: En el DSM-5 se mantuvieron los cinco síntomas característicos con el requisito de que debían estar presentes al menos 2 por un mes. Se eliminó el tratamiento especial de las alucinaciones de comentario de pensamientos y actos así como la conversación de dos o más voces por su inespecificidad y también se suprimió la presencia de delirios bizarros por la dificultad para diferenciarlos. En estos casos, en el DSM-IV un sólo síntoma era necesario para completar los requisitos del criterio A. Además en el DSM-5 uno de los síntomas del criterio A debe ser los delirios, las alucinaciones o el habla desorganizada. Los síntomas negativos fueron definidos principalmente por la abulia y la disminución de la expresión emocional y se cambiaron los especificadores de curso. Un cambio mayor fue la eliminación de la subtipificación de esquizofrenia por su pobre estabilidad diagnóstica, el pobre reflejo de la heterogeneidad de la enfermedad, el escaso uso clínico, la falta de predicción evolutiva y las pocas diferencias sociodemográficas o cognitivas halladas. En cambio, se decidió caracterizar a los pacientes que sufren esquizofrenia según la presencia y gravedad de distintos dominios sintomáticos (distorsión de la realidad como delirios y alucinaciones, síntomas negativos, desorganización, deterioro cognitivo, síntomas motores, síntomas del humor como depresión y manía). Todos estos cambios sin embargo, no han variado mucho el manejo clínico en relación a este trastorno. Un estudio reciente observó que en 22 ensayos controlados de antipsicóticos en pacientes diagnosticados según el DSM-IV, el 99.5% de los pacientes cumplían con los requisitos del DSM-5. Por otra parte, si bien no habían diferencias en cuanto a eficacia antipsicótica de acuerdo a los subtipos previos, el uso de los nuevos dominios permitió observar que la distorsión de la realidad así como el habla desorganizada y la manía fueron los dominios en los que los antipsicóticos tuvieron mayor eficacia (3).

El hallazgo ya conocido de la superposición de factores neurobiológicos, genéticos, sintomáticos y de respuesta a tratamientos en distintos diagnósticos categoriales ha dado impulso a la idea de futuras clasificaciones psicopatológicas dimensionales que el DSM-5 abordó muy tibiamente. El proyecto de criterios de dominios de investigación (RDoC) está en línea con esta idea aunque aún está en sus inicios. Posiblemente, el diagnóstico de esquizofrenia, tal cual lo conocemos ahora sea muy distinto dentro de unos años (4).

### *Nuevos hallazgos genéticos*

Una manera de disecar la genética subyacente en una enfermedad tan compleja como la esquizofrenia es con el uso de endofenotipos, que son fenotipos genéticamente determinados y asociados a la enfermedad que han demostrado estabilidad, confiabilidad y heredabilidad (5). Esto reafirma la idea de la esquizofrenia como un grupo de enfermedades y demuestra la dificultad de estudiar la genética y la fisiopatología de la esquizofrenia como una unidad mórbida. El Consorcio en Genética de la Esquizofrenia ha comenzado a estudiar en un ensayo que comprende a más de 1000 personas las características de 12 endofenotipos (como ser el reconocimiento de emociones y alteración de movimientos oculares) para entender la base genética de la esquizofrenia (5). La investigación genética está aportando actualmente ciertas evidencias para desagregar a la esquizofrenia (o esquizofrenias, según lo consideró el mismo Eugen Bleuler) en distintas enfermedades. La esquizofrenia es una enfermedad compleja que es influenciada por miles de variantes genéticas que interactúan en formas intrincadas. Aunque lentamente se está tratando de identificar esos genes, hoy en día sólo se ha explicado por variantes genéticas específicas el 25% de la variabilidad en el riesgo hereditario en estudios de asociación genómica (7). En la esquizofrenia, muchos genes o redes genotípicas podrían llevar al mismo evento clínico o rasgo (fenómeno conocido como heterogeneidad o equifinalidad) y la misma red genotípica podría conducir a diferentes rasgos o eventos clínicos (fenómeno conocido como multifinalidad o pleiotropía). Un estudio reciente midió la arquitectura genotípica y fenotípica de la esquizofrenia teniendo en cuenta la variación en características clínicas, dato que no se tomó en cuenta en estudios previos. De esta manera, pudieron identificar 8 síndromes clínicos específicos que están asociados a redes genotípicas particulares y a sets fenotípicos. Según ellos, estos 8 síndromes clínicos se diferenciarían según la presencia de síntomas positivos y negativos, así como por la gravedad clínica de la enfermedad y estarían vinculados a diferentes redes genotípicas (7). Estos datos pudieron ser replicados en dos muestras independientes. Un estudio reciente publicado en Nature Genetics halló 22 regiones cromosómicas con variaciones genéticas que están ligadas a la esquizofrenia (8). Los polimorfismos de nucleótido único (SNP) identificados en este estudio se agrupan en regiones genéticas que dan las variaciones de riesgo para tener esquizofrenia. Una de ellas es la vía de señalización del canal de calcio que ya ha sido implicada en otros trastornos. Esto podría dar abrir la posibilidad de nuevos tratamientos a través de bloqueantes de canales de calcio. La epigenética está dando nuevos avances en el conocimiento de la esquizofrenia. Las marcas epigenéticas como la metilación de la citosina del ADN y las modificaciones de las histonas son el puente por el cual los factores internos y ambientales moldean el material genético de las células. En el último tiempo ha surgido el concepto de la herencia epigenética transgeneracional, por la cual la salud física y emocional de un progenitor

sería un factor potencial de moldeado del estado epigenético de las células cerebrales en su progenie. Hasta ahora, la mayoría de los estudios se han centrado en la cuantificación de la metilación del ADN, así como en la acetilación y metilación de las histonas. En linfocitos de pacientes se han hallado modificaciones de la metilación del ADN y de las histonas de los promotores de la reelina, el GAD1 que codifica la enzima glutamato descarboxilasa y el BDNF. De esta manera, los factores de riesgo prenatales como la infección viral o la desnutrición podrían producir efectos sobre la expresión o no de ciertos genes específicos que llevarían a la enfermedad. La epigenética, por otra parte, da una ventana para la introducción de nuevas terapias que, actuando en ciertos procesos, como la acetilación de las histonas permitiría o no la expresión genética. La deacetilasa de clase I (que disminuiría la expresión genética) se encuentra aumentada en la corteza prefrontal y el hipocampo de cerebros de personas con esquizofrenia post-mortem. Esta enzima está asociada a su vez con alteraciones cognitivas en estudios de animales. Es por ello que una droga que inhibiese a la deacetilasa glial o cerebral podría tener efectos terapéuticos en la esquizofrenia. Estas drogas existen hoy en día, aunque aún no se han realizado ensayos clínicos en pacientes con esquizofrenia (9). Seguramente, en los próximos años, se comenzarán a hacer los ensayos necesarios a medida que se vayan desarrollando drogas más específicas y de mayor tolerabilidad.

### *Teoría inflamatoria*

Una de las hipótesis que se ha venido desarrollando con más fuerza durante los últimos años es la implicancia de la inflamación en la fisiopatología de la esquizofrenia (10). Numerosos estudios hallaron que las personas con esquizofrenia tienen concentraciones aumentadas de citoquinas en la sangre (11). Las citoquinas son moléculas que regulan la inflamación y que tienen un rol importante en el sistema inmune. Aunque los resultados no han sido semejantes en todos los estudios, hay evidencias de que la interleuquina (IL) 1-beta, la IL-6 y el factor de crecimiento transformante beta (BDNF) están incrementados durante los periodos de exacerbación de los síntomas, mientras que la IL-12, el interferón gama y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) están aumentados tanto en pacientes agudos como en pacientes crónicos, siendo considerados marcadores de rasgo (10); la citoquina IL-2, en cambio, estaría disminuida. La proteína reactiva C (PCR), un componente del sistema inmunitario que es liberada por las citoquinas en reacción a infecciones y que representa el grado de inflamación existente, también parece ser un marcador de rasgo. Un estudio danés ha observado que las personas que tienen altos valores de PCR en la sangre tienen entre 6 a 11 veces más riesgo de desarrollar esquizofrenia de comienzo tardío aún ajustando los valores con posibles confundidores (12). A su vez, otro estudio reciente finlandés, halló que los hijos de madres con PCR aumentada durante el embarazo también tenían más riesgo de desarrollar esquizofrenia posteriormente (13). Una de las

posibilidades es que esta molécula facilite el ingreso de otras citoquinas o autoanticuerpos al cerebro alterando la barrera hematoencefálica (13). También se han hallado autoanticuerpos anti receptor NMDA, así como evidencias de estrés oxidativo en el cerebro de personas con esquizofrenia, niveles elevados de leucocitos y citoquinas en el líquido cefalorraquídeo (14). La asociación de la presencia de anticuerpos contra el *Toxoplasma gondii* elevados en las personas con esquizofrenia implicando a la infección de este parásito con la esquizofrenia es ya un conocimiento clásico (15) que se ha visto vigorizado actualmente con el hallazgo de una asociación entre la presencia de gatos en las casas de niños y el futuro desarrollo de la esquizofrenia (16).

Una de las maneras en que la activación glial y de citoquinas podría actuar en la fisiopatología de la esquizofrenia es a través de la disregulación del glutamato aumentando el ácido quinurénico, el único antagonista natural del receptor NMDA. Según Feigenson, Kusnecov y Silverstein la esquizofrenia sería un trastorno biológico dinámico en el cual ocurrirían procesos inmunitarios en periodos tempranos del desarrollo llevando a una actividad neuronal alterada en forma inmediata o retardada. Esto ocurriría a través de mecanismos disruptivos en la neurotransmisión y alteraciones en la activación de la microglía (14).

Una de las consecuencias positivas de la consideración de la inflamación como mecanismo fisiopatológico en la esquizofrenia es la apertura de posibles tratamientos con mecanismos distintos a los utilizados hasta ahora. Hay algunos ensayos clínicos con adición de antiinflamatorios a los antipsicóticos en el tratamiento. Se ha visto cierta eficacia en síntomas positivos y negativos aunque la magnitud del efecto es baja (17). También se ha reportado que la minociclina (que tiene efectos antibacterianos y antiinflamatorios) agregada al tratamiento antipsicótico usual, fue superior al placebo en pacientes esquizofrénicos (18). Un metaanálisis halló que la adición de alopurinol (un agonista al receptor de la adenosina, con efectos antiinflamatorios) mejora los síntomas positivos y negativos (19).

La teoría inflamatoria de la esquizofrenia abre la puerta a futuras investigaciones con probables consecuencias diagnósticas y terapéuticas: ¿Podrían ser las citoquinas u otros factores inflamatorios utilizados como marcadores biológicos de recaída, de enfermedad o de riesgo? ¿Se podrá desagregar al grupo de las esquizofrenias, en el cual un tipo fuese dado por la inflamación alterada con el tratamiento correspondiente a su fisiopatología específica? Dado que factores inflamatorios han sido hallados en otras enfermedades mentales tales como la depresión, la demencia y el trastorno bipolar, hace falta determinar la especificidad del tipo de inflamación en la esquizofrenia, y si ésta es diferente de la hallada en los otros trastornos.

La inflamación, así como una alteración generalizada de la microvasculatura en las personas esquizofrénicas, ha sido implicada en el hallazgo realizado en la cohorte de Dunedin (más de 1000 individuos seguidos desde los 3 años en Dunedin, Nueva Zelanda). Se observó que

las personas que desarrollaron esquizofrenia, así como aquellos que tuvieron psicosis de niños o tenían una mayor riesgo de tener psicosis, presentaban un ensanchamiento de las vénulas de la retina (20). Estas anomalías vasculares están asociadas a inflamación, pero también a hipoxia, estrés oxidativo y disfunción endotelial. Se deberán hacer más estudios para poder establecer este signo como uno de los marcadores de riesgo de enfermedad tan buscados últimamente.

#### *Oscilaciones neuronales*

Uno de los fenómenos neuronales que han recibido un renovado interés en los últimos años para el estudio de la esquizofrenia son las oscilaciones neuronales. La mayoría de las funciones cognitivas están basadas en interacciones coordinadas de un gran número de neuronas que están distribuidas a lo largo del cerebro. Existe la posibilidad de que las oscilaciones neuronales (actividad neuronal rítmica dentro de un rango de frecuencia) faciliten la formación de redes neuronales a gran escala y representen los correlatos neuronales de una función cognitiva. Los ritmos oscilatorios en la banda gamma (30 a 80 Hz) establecen una sincronización precisa de las respuestas neuronales. A su vez, se sabe que esto es dependiente de las interneuronas gabaérgicas que se hallan alteradas en la esquizofrenia. En esta enfermedad, existe una reducción de la amplitud de las oscilaciones gamma así como de su sincronización. Esto llevaría a un síndrome de desconexión que ha sido propuesto como el elemento nuclear en la fisiopatología de la esquizofrenia (21). También las oscilaciones en la banda beta se hayan alteradas. Aunque el campo de investigación aún es incipiente, estas alteraciones podrían explicar en parte las alteraciones cognitivas de la esquizofrenia y podrían ser potenciales biomarcadores así como blancos de tratamiento. Se sabe, por ejemplo, que la estimulación magnética transcraneal puede ser utilizada como herramienta para modular las oscilaciones neuronales (21).

#### *Alteraciones gliales*

Otros de los hallazgos de renovado interés en el estudio de la fisiopatología de la esquizofrenia son las alteraciones en las células gliales de las personas con esquizofrenia. Varios estudios han demostrado variaciones en los 3 tipos de células gliales. Se ha observado disminución en el número de oligodendrocitos (producto de la ausencia del aumento normal de oligodendrocitos por la edad) así como una alteración en su maduración y distribución; se conocen alteraciones en la disposición de la membrana especialmente en corteza frontal y núcleo caudado, así como cambios en la composición química de la misma (como niveles reducidos de la glucoproteína asociada a la mielina y la transferrina en la sustancia blanca de la porción anterior de la corteza cingulada) (22). Estas modificaciones explicarían, en parte, las anomalías de la sustancia blanca y las alteraciones en la conectividad intra e interhemisférica, que son signos de la esquizofrenia. La expresión de genes de los oligoden-

drocitos y de los astrocitos está perturbada. Esta expresión alterada tendría un rol significativo en las anomalías de la transmisión glutamatérgica y gabaérgica a través de la alteración de la glutamina sintetasa de los astrocitos (que convierte al glutamato liberado por las neuronas en glutamina). También hay un aumento de la densidad de células de la microglía que sugiere alteraciones inflamatorias, como vimos previamente (22).

Estas alteraciones en las células gliales podrían tornarse también en objeto de tratamiento ya que se sabe que factores de crecimiento tipo insulina (IFG) I y II están involucrados en el desarrollo de los oligodendrocitos y su reparación. Estas hormonas han comenzado a estudiarse para el tratamiento de otras enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica o la diabetes, y podrían ser potenciales terapéuticas en la esquizofrenia (22).

#### *Alteraciones en las interneuronas*

En relación a las alteraciones bioquímicas en la esquizofrenia, las investigaciones de los últimos años han puesto el énfasis en lo que acontece a nivel de las interneuronas gabaérgicas. A la hipótesis de que la hipofunción del receptor NMDA de las interneuronas llevaría a una disminución de la inhibición gabaérgica sobre las células piramidales glutamatérgicas, se han agregado los hallazgos de la reducción del transportador de GABA (GAT1) y de la enzima glutamato descarboxilasa (GAD67) especialmente en las interneuronas que expresan la proteína parvalbúmina a nivel prefrontal. Posiblemente esto se deba a la reducción del ZIF268, que actúa normalmente activando al gen que codifica la enzima citada (23). De todos modos, existe aún controversia acerca de si las aberraciones gabaérgicas se deben a un mal funcionamiento del receptor NMDA o viceversa (24).

La hipofunción de los receptores NMDA alteraría la integridad del circuito corticolímbico produciendo síntomas negativos y alteraciones cognitivas (25).

#### *Nuevos hallazgos en los déficits cognitivos*

En los últimos años se ha seguido investigando la naturaleza de las disfunciones cognitivas en la esquizofrenia: hoy en día, hay más evidencias de una disfunción del procesamiento sensorial primario (26). En la esquizofrenia, la función de los sistemas sensoriales, tales como la orientación de la atención a regiones específicas y a características del ambiente, y la decodificación de la información recogida para permitir procesos más complejos se encuentra perturbada. Algunas de estas alteraciones se pueden observar a través de los cambios en los potenciales evocados, como ser las modificaciones en la onda P50 y en la onda P300 a nivel de la audición así como alteraciones en la generación de potencial 1 visual de estímulos a través del sistema magnocelular (26). Los pacientes con esquizofrenia necesitan más tiempo para detectar un estímulo (hecho observable en las perturbaciones realizando el test de la mascarada posterior) y tienen dificultades visuales para completar imágenes fragmentadas y discriminar emociones facia-

les. Estas alteraciones sensoriales producirían una incapacidad para detectar variaciones en la tonalidad usadas para comunicar información como rechazo, sarcasmo, humor, emoción así como para interpretar las expresiones faciales dificultando entonces la interacción con el mundo que los rodea. Esto debiera ser tenido en cuenta a la hora de la atención clínica, comprendiendo que el procesamiento de una información, tal como una indicación médica, puede demorar más de lo común y debe ser transmitida de manera fácil y repetida varias veces.

El estudio de las neuronas en espejo también ha tenido redoblado interés, ya que una gran cantidad de estudios han demostrado una actividad disfuncional de estas neuronas en pacientes con esquizofrenia. A estas alteraciones se le han atribuido diversos síntomas de la enfermedad como alteraciones en la cognición social, síntomas negativos y déficits de automonitoreo (26). En los próximos años, seguramente se verán más estudios utilizando este paradigma.

## Tratamiento

### Prevención de la enfermedad

En los últimos años se ha comenzado a considerar la posibilidad de realizar prevención de la enfermedad. Esto se ha pensado desde el mismo embarazo de la madre, ya sea con suplementos dietéticos como la colina (27), así como ante síntomas prodrómicos del presunto paciente que desarrollará la enfermedad. En el último tiempo, impulsados por el grupo de McGorry en Australia, se han venido estudiando estrategias para evitar que personas con síntomas y antecedentes que nos hacen posible suponer que van a tener un brote pasen a experimentarlo (28). Una reciente revisión y metaanálisis estudió las investigaciones sobre intervenciones para disminuir la transición a psicosis en personas con alto riesgo de tener esquizofrenia. Existen varias investigaciones farmacológicas al respecto (con risperidona, olanzapina, amisulprida, aripiprazol y omega 3). Las evidencias fueron de bastante baja calidad y mostraron una disminución de la transición a la psicosis en los primeros 12 meses que en la mayoría de los casos no se sostuvo en los estudios posteriores a los 2 años (29). Además, hay que considerar los posibles efectos biológicos y psicosociales que estas indicaciones farmacológicas podrían producir. El riesgo de producir efectos adversos y estigmatización en individuos que nunca pasarían a tener psicosis es muy alto.

En dicho sentido, el uso de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 podría constituirse en una indicación farmacológica interesante por la falta de estigmatización y la escasez de efectos adversos. El estudio de Amminger utilizó dosis de 1 a 2 g/día de omega 3 con un NNT (número necesario para tratar) de 4 para el pasaje a la psicosis en comparación con el placebo (sólo un 5% de los sujetos con omega 3 tuvieron psicosis a los 12 meses vs. el 27.5% de los individuos con placebo) (30). También se han estudiado intervenciones psicoterapéuticas con ciertos resultados beneficiosos (29). La intervención familiar también debería tener su lugar en la prevención de la

psicosis. Un estudio reciente comprobó que los pacientes de alto riesgo de tener esquizofrenia se beneficiaban del tratamiento familiar junto con otras terapéuticas y reducían el pasaje a la psicosis a sólo el 6.3% de los individuos de un grupo de 205 personas (31). Posiblemente, la combinación de ambos tratamientos pueda aumentar las chances de frenar el comienzo de la esquizofrenia.

### Tratamiento antipsicótico

Los antipsicóticos son el tratamiento estándar para los síntomas positivos de la esquizofrenia. Los estudios CATIE y CUTLASS no han hallado grandes diferencias en efectividad entre los antipsicóticos de primera con los de segunda generación (32, 33). Actualmente se está iniciando el estudio OPTIMISE (*Optimization of treatment and management of schizophrenia in Europe* - Optimización del tratamiento y manejo de la esquizofrenia en Europa). Este estudio que utiliza la amisulprida como primer antipsicótico tratará de determinar si las resonancias magnéticas del cerebro tienen valor predictivo, cuánto tiempo se debe esperar antes de cambiar o aumentar la dosis del antipsicótico y cuándo se debe considerar el uso de clozapina (34). Este ensayo clínico, cuyo reclutamiento de 500 pacientes con esquizofrenia concluirá a principios del 2016, permitirá tener una mejor guía de cómo proceder en el tratamiento antipsicótico de los pacientes. La eficacia y los efectos adversos de las drogas son heterogéneos, existiendo una gran variación individual. Es por ello que, aún hoy en día, se realizan pruebas terapéuticas para hallar la medicación más eficaz para cada persona. Mucha de la variación individual es debida a factores genéticos por lo que si se pudiera determinar cuáles son los factores genéticos que predisponen a mejores o peores respuestas, aumento o disminución de efectos adversos, se ganaría en tiempo y adherencia al tratamiento. El uso de factores genéticos para predecir la respuesta de un individuo a una droga tanto en términos de eficacia como en efectos adversos se conoce como farmacogenética. En la esquizofrenia se han determinado ciertos factores que predecirían una mejor respuesta terapéutica a los antipsicóticos, como ser ciertas variaciones de genes que codifican el receptor a la dopamina  $D_2$ ,  $D_3$ , el receptor a la serotonina  $5-HT_{1A}$  y  $5-HT_{2A}$ , así como variaciones del gen ZNF804A cuya función biológica aun se desconoce. A su vez, las variaciones genéticas de los genes que codifican el receptor a la serotonina  $5-HT_{2C}$  y a la melanocortina 4 están asociadas con un mayor riesgo de aumento de peso, la variación G6672C del gen que codifica el antígeno de histocompatibilidad HLA-DBQ1 está asociado a un mayor riesgo de agranulocitosis con la clozapina y las variaciones en los genes que codifican al receptor  $D_2$ , el  $5-HT_{2A}$  y el gen del proteoglicano de heparán sulfato (HSPG2) están asociados a un mayor riesgo de disquinesia tardía (35). Si bien algunos de ellos se han comenzado a testear en ciertos países, faltan repeticiones de los estudios y mayor accesibilidad económica para poder incorporarlos a la práctica habitual.

La necesidad de mantenimiento del tratamiento antipsicótico para evitar el riesgo de recaídas es un prin-

cipio sin discusión en el tratamiento de la esquizofrenia. Sin embargo, un estudio aparecido en *JAMA Psychiatry* demostró que el grupo de pacientes de primer episodio que habían discontinuado su medicación o reducido su dosis a los 6 meses, tenían tasas de recuperación más altas que aquellos que habían continuado con su tratamiento antipsicótico a los 7 años (40.4% vs. 17.6%) (36). Este dato, aunque preliminar, pone en cuestionamiento los beneficios de la terapia a largo plazo con antipsicóticos, a pesar de las evidencias a favor en estudios más cortos.

Se están investigando nuevas drogas antipsicóticas ya sea con mecanismos de acción parecidos o semejantes a los ya conocidos así como con mecanismos de acción diferentes. La actividad excesiva o insuficiente  $D_1$  es deletérea a la función cognitiva de la corteza prefrontal, por lo que es necesaria para un nivel óptimo de funcionamiento normal. Las bajas dosis de dihidrexina, el agonista selectivo  $D_1$ , aumentó la perfusión prefrontal en estudios clínicos, pero sin cambios clínicos o cognitivos. La cariprazina, un agonista parcial  $D_2/D_3$  y agonista parcial 5-HT<sub>1A</sub>, se encuentra en ensayos clínicos de fase III. Sin embargo, se han frenado los desarrollos de los agonistas parciales  $D_2$  por su menor perfil terapéutico comparados con los antipsicóticos ya existentes. A pesar de ello, el agonista parcial  $D_2$  OPC-34712 se encuentra en fase III de investigación. Inspirados en la acción favorable de la clozapina se investigaron a los antagonistas selectivos  $D_4$ ; sin embargo, no resultaron efectivos, al menos en monoterapia. Dado que estudios preclínicos mostraron que el agonismo 5-HT<sub>1</sub> potenciaría el efecto antagonista  $D_2$ , se están estudiando drogas que combinan ambos efectos tales como el RGH-188 y el SLV-3131. La pimavanserina, un agonista inverso del receptor 5-HT<sub>2A</sub>, ha comenzado a ser estudiado en ensayos clínicos como tratamiento en la esquizofrenia. El conocimiento de que los receptores 5-HT<sub>3</sub> inhiben a las interneuronas GABA ha llevado a estudiar al ondansetron, un antagonista selectivo 5-HT<sub>3</sub> adicionado a antipsicóticos, hallando eficacia para síntomas negativos y trastornos cognitivos (memoria visual), pero no para los síntomas positivos. Asimismo, el antagonista 5-HT<sub>6</sub>, GSK-742457 está siendo estudiado por la probable eficacia para mejorar los déficits cognitivos y los síntomas negativos.

Inspirados en la teoría de la disfunción del receptor NMDA, se realizaron ciertos ensayos con drogas que actúan sobre este receptor. Si bien ciertos estudios inicialmente observaron mejorías de la sintomatología negativa con los agentes glutamatérgicos glicina (37), d-serina (38) y cicloserina (39), un estudio multicéntrico reciente de más de 150 pacientes, no halló resultados positivos en pacientes esquizofrénicos con sintomatología moderada o severa (40). En cambio, un estudio -recién presentado- halló mejorías en la sintomatología negativa luego de 8 semanas de agregado de bitopertina, un inhibidor de la recaptación de glicina (41). El agregado de sarcosina, otro inhibidor del transportador de la glicina también ha demostrado eficacia en síntomas positivos y negativos (42sarcosine (a glycine transporter-I inhibitor).

La N-acetilcisteína, un precursor del glutatión que

potencia la respuesta del receptor NMDA al glutamato, ha sido utilizado como agregado a tratamiento antipsicótico con mejorías en la sintomatología negativa principalmente (43).

Inicialmente, se presumió que los antipsicóticos atípicos podían mejorar las alteraciones cognitivas, y durante los primeros años en que fueron investigados surgieron numerosos trabajos que mostraban la superioridad en relación con los de primera generación para mejorar dichas alteraciones, aunque los pacientes nunca llegaban a tener el desempeño de los controles (44, 45). No obstante, en el CATIE se observó que a los 2 y 6 meses los beneficios cognitivos producidos eran similares y muy escasos para los 2 grupos de antipsicóticos; y a los 18 meses los beneficios cognitivos producidos por la perfenazina (un antipsicótico de primera generación) eran superiores que aquellos producidos por los antipsicóticos de segunda generación (46).

Se ha utilizado una gran variedad de drogas para mejorar la cognición en los pacientes con esquizofrenia con escasos beneficios. Es posible que la heterogeneidad de los mecanismos responsables de los déficits sea en parte responsable de esos pobres resultados al utilizar sólo una estrategia terapéutica.

Se han estudiado los psicoestimulantes, como la d-anfetamina, basándose en la capacidad para aumentar la liberación de dopamina y noradrenalina en la corteza prefrontal. Se observaron mejorías en la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento, tiempo de reacción, función ejecutiva y atención. De todas maneras, debido a la preocupación de exacerbar la psicosis con estas drogas, no se las puede recomendar actualmente como un tratamiento para estos déficits.

También se han investigado agonistas adrenérgicos- $\alpha_2$ , como la guanfacina, observándose algunas mejorías en la memoria de trabajo espacial (47).

Se han comenzado a estudiar potenciales estimuladores cognitivos con drogas que apuntan a vías intracelulares de la neurotransmisión a través del NMDA, como inhibidores de la fosfodiesterasa, aunque el sildenafil no ha dado resultados benéficos aún. Se han observado mejorías muy preliminares con el DMXB-A (agonista de los receptores nicotínicos- $\alpha_7$ ) y con la xanomelina (agonista de los receptores muscarínicos  $M_1/M_4$ ). Los inhibidores de la acetilcolinesterasa como el donepecilo, la rivastagmina y la galantamina han dado resultados contradictorios, pero de todas maneras, los beneficios no han sido muy importantes.

En los últimos años, a través de la iniciativa del MATRICS (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* - Medición e Investigación en Terapéutica para Mejorar la Cognición en la Esquizofrenia) han surgido muchas investigaciones en las cuales se ha estudiado el uso de diversas drogas para tratar las alteraciones cognitivas. La mayoría de esos estudios son de bajo poder estadístico, han durado menos de 8 semanas, y han sido realizados en grupos pequeños de pacientes con esquizofrenia crónica estabilizada. Se han utilizado davutenide, ampakina, armodafinilo, atomoxetina, memantina y modafinilo sin resultados benéficos.

Por el contrario, han aparecido algunos pocos beneficios con la utilización de: 1) la minociclina (tetraciclina con efectos inhibidores de la microglía y de la óxido nítrico sintetasa), mejoría en el funcionamiento ejecutivo; 2) el MK0777 (agonista selectivo parcial en los receptores GABA<sub>A</sub>), mejoría en la memoria visual y en el razonamiento y resolución de problemas; 3) la pregnenolona y dehidroepiandrosterona (efectos neuroprotectores y moduladores de los receptores GABA<sub>A</sub> y NMDA), mejoría en el desempeño en atención y memoria del trabajo (48).

En conclusión, no existe hoy en día evidencia de que alguna droga produzca una franca mejoría significativa en el tratamiento de los déficits cognitivos. La remediación cognitiva, a pesar de sus resultados limitados, se ha tornado actualmente en la terapéutica más recomendada para estas alteraciones.

#### *Tratamientos biológicos no farmacológicos*

Se ha comenzado a emplear la estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de la esquizofrenia. Un metaanálisis reciente halló que si bien la magnitud del efecto es escasa para los síntomas positivos (0.17) y para los síntomas negativos (0.27) es muy importante para las alucinaciones auditivas (1.04) (49).

Se han realizado 3 estudios en los que se utilizó la estimulación transcraneal de corriente directa que consiste en la aplicación de una corriente eléctrica de baja intensidad de 1-2 mA entre 2 electrodos de superficie ubicados en el cráneo. Dos de estos estudios mostraron eficacia en el tratamiento de alucinaciones auditivas, mientras que uno no halló ningún cambio. Los mecanismos propuestos para su acción serían la modulación de la excitabilidad cortical, el aumento de la eficacia del receptor NMDA y la modulación de las interneuronas GABA. Obviamente, se necesitaran más estudios para poder establecerlo como tratamiento usual (50).

Un estudio de Petrides y colaboradores, demostró recientemente que el uso de terapia electroconvulsiva (TEC) bilateral durante 8 semanas produjo mejorías en la PANSS en la mitad de los pacientes que tenían esquizofrenia resistente y que estaban medicados con clozapina sin efectos adversos importantes (51).

#### *Tratamientos psicoterapéuticos*

En el último tiempo se han incrementado las eviden-

cias favorables al uso de la terapia cognitiva conductual, basada en la idea de que los síntomas positivos como las ideas delirantes se deben a malas interpretaciones y atribuciones irracionales. Sin embargo, un metaanálisis reciente concluyó que la terapia cognitiva conductual presenta efectos benéficos pequeños, siendo su magnitud de efecto de 0.25 para síntomas positivos y de 0.13 para síntomas negativos (52).

Una terapia novedosa que ha aparecido recientemente es la terapia del avatar desarrollada por Julian Leff y colaboradores (53). Está enfocada en alucinaciones auditivas resistentes a la medicación, se basa en el hecho de que dado que es muy difícil establecer un diálogo con una entidad invisible, se construye un avatar con la voz alucinada (con un software especial se diseña un cara y se sincronizan los movimientos de los labios con el habla) de manera de que el terapeuta pueda hablar a través del avatar con la voz que el paciente escucha; con el tiempo, el terapeuta permite que el paciente controle al avatar y que la voz pase de ser abusiva a ser comprensiva. Esta terapia rara y controversial disminuyó la intensidad y frecuencia de las alucinaciones auditivas (que no respondían a tratamiento medicamentoso), la disrupción que producían en la vida y las creencias que los pacientes habían desarrollado por ellas, su efecto se mantuvo al menos por 3 meses. Aunque seguramente esta terapia nunca forme parte del tratamiento usual de la esquizofrenia, permite imaginar en un futuro no muy lejano el establecimiento de tratamientos psicoterapéuticos que utilicen los avances tecnológicos actuales.

### **Conclusiones**

Claramente, las necesidades terapéuticas de los pacientes con esquizofrenia están muy lejos de haber sido satisfechas hoy en día. El concepto de recuperación, que actualmente ha cobrado un renovado valor permite suponer como objetivo que un paciente, más allá de sus síntomas, pueda tener una vida fructífera, plena y productiva.

Las perspectivas del refinamiento del diagnóstico y del desarrollo de nuevas terapéuticas permite ser optimista y suponer en un futuro, tal vez no muy lejano, la posibilidad de que las personas con esquizofrenia puedan gozar de la mayoría de las posibilidades que la vida en sociedad permite, integrándose plenamente a la misma ■

## Referencias bibliográficas

1. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008; 102 (1-3): 1-18.
2. American Psychiatry Association. DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatry Association; 2013.
3. Mattila T, Koeter M, Wohlfarth T, Storosum J, Brink W Van Den. Impact of DSM-5 changes on the diagnosis and acute treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015; 41 (3): 637-43.
4. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research Domain Criteria (RDoC): Toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010; 167 (7): 748-51.
5. Greenwood TA, Swerdlow NR, Gur RE, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, et al. Genome-wide linkage analyses of 12 endophenotypes for schizophrenia from the consortium on the genetics of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2013; 170 (5): 521-32.
6. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res* 2009; 110 (1-3): 1-23.
7. Arnedo J, Svrakic DM, Del Val C, Romero-Zaliz R, Hernández-Cuervo H; Molecular Genetics of Schizophrenia Consortium, et al. Uncovering the hidden risk architecture of the schizophrenias: confirmation in three independent genome-wide association studies. 2015; (February): 139-53.
8. Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K, Moran JL, Kähler AK, Akterin S, et al. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet* 2013; 45 (10): 1150-9.
9. Akbarian S. Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2014; 16: 405-17.
10. Kirkpatrick B, Miller BJ. Inflammation and Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013; 39 (6): 1174-9.
11. Fineberg AM, Ellman LM. Inflammatory cytokines and neurological and neurocognitive alterations in the course of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2013; 73 (10): 951-66.
12. Wium-Andersen MK, Orsted DD, Nordestgaard BG. Elevated C-Reactive Protein associated with late- and very-late-onset schizophrenia in the general population: a prospective study. *Schizophr Bull* 2013; 40 (5): 1117-27.
13. Canetta S, Sourander A, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, Leiviskä J, Kellendonk C, et al. Elevated maternal C-Reactive Protein and increased risk of schizophrenia in a national birth cohort. *Am J Psychiatry* 2014; 171 (9): 960-8.
14. Feigenson KA. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 38: 72-93.
15. Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2007; 33 (3): 729-36.
16. Fuller Torrey E, Simmons W, Yolken RH. Is childhood cat ownership a risk factor for schizophrenia later in life? *Schizophr Res* 2015; 165 (1): 1-2.
17. Nitta M, Kishimoto T, Müller N, Weiser M, Davidson M, Kane JM, et al. Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2013; 39 (6): 1230-41.
18. Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S, Braw Y, Levkovitch-Verbin H, Gal G, et al. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2010; 71 (2): 138-49.
19. Hirota T, Kishi T. Adenosine hypothesis in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial of adjuvant purinergic modulators. *Schizophr Res* 2013; 149 (1-3): 88-95.
20. Meier MH, Shalev I, Moffitt TE, Kapur S, Keefe RS, Wong TY, et al. Microvascular Abnormality in Schizophrenia as Shown by Retinal Imaging. *Am J Psychiatry* 2013; 170 (12): 1451-9.
21. Uhlhaas PJ, Singer W. High-frequency oscillations and the neurobiology of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2013; 15: 301-13.
22. Bernstein H, Steiner J, Guest PC, Dobrowolny H, Bogerts B. Glial cells as key players in schizophrenia pathology: recent insights and concepts of therapy. *Schizophr Res* 2015; 161 (1): 4-18.
23. Kimoto S, Bazmi HH. Lower expression of glutamic acid decarboxylase 67 in the prefrontal cortex in schizophrenia: contribution of altered regulation by Zif268. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 969-78.
24. Kahn RS, Sommer IE. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 84-97.
25. Snyder MA, Gao W. NMDA hypofunction as a convergence point for progression and symptoms of schizophrenia. *Front Cell Neurosci* 2013; 7 (March): 1-12.
26. Meherwan U, Thirthalli J, Aneelraj D, Jadhav P, Gangadhar BN, Keshavan MS. Mirror neuron dysfunction in schizophrenia and its functional implications: a systematic review. *Schizophr Res* 2014; 160 (1-3): 9-19.
27. Ross RG, Hunter SK, McCarthy L, Beuler J, Hutchison AK, Wagner BD, et al. Perinatal choline effects on neonatal pathophysiology related to later schizophrenia risk. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 290-8.
28. McGorry PD, Yung A, Phillips L. Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step. *Schizophr Res* 2001; 51 (1): 17-29.
29. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, Morrison AP, Kendall T. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: 1185.
30. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67 (2): 146-54.
31. McFarlane WR, Levin B, Travis L, Lucas FL, Lynch S, Verdi M, et al. Clinical and functional outcomes after 2 years in the early detection and intervention for the prevention of psychosis multisite effectiveness trial. *Schizophr Bull* 2015; 41 (1): 30-43.
32. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1079-87.
33. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353 (11): 1209-23.
34. Arango C, Kapur S, Kahn RS. going beyond "trial-and-error" in psychiatric treatments: OPTiMiSE-ing the treatment of first episode of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015; 41 (3): 546-8.
35. Pouget JG, Shams TA, Tiwari AK. Pharmacogenetics and outcome with antipsychotic drugs. *Dialogues Clin Neurosci* 2014; 16: 555-66.
36. Wunderink L, Roeline N, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis F. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2013; 70 (9): 913-20.
37. Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Silipo G, Lichtenstein M. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56 (1): 29-36.
38. Kantrowitz JT, Malhotra AK, Cornblatt B, Silipo G, Balla A, Suckow RF, et al. High dose d-serine in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2011; 121 (1-3): 125-30.
39. Goff DC, Guochuan T, Manoach DS, Coyle JT. Dose-finding

- trial of d-cycloserine for negative symptoms. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1213-5.
40. Buchanan RW, Javitt DC, Marder SR, Schooler NR, Gold JM, McMahon RP, et al. The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (10): 1593-602.
  41. Umbricht D, Alberati D, Martin-Facklam M, Borroni E, Youssef EA, Ostland M, et al. Effect of bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, on negative symptoms of schizophrenia: a randomized, double-blind, proof-of-concept study. *JAMA Psychiatry* 2014; 71 (6): 637-46.
  42. Lane HY, Liu YC, Huang CL, Chang YC, Liao CH, Perng CH, et al. Sarcosine (N-methylglycine) treatment for acute schizophrenia: a randomized, double-blind study. *Biol Psychiatry* 2008; 63 (1): 9-12.
  43. Berk M, Copolov D, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, et al. N-acetylcysteine as a glutathione precursor for schizophrenia—a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2008; 64 (5): 361-8.
  44. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25 (2): 233-55.
  45. Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, Ames D, Marder SR, McGurk S, et al. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997; 154 (6): 799-804.
  46. Keefe RSE, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64 (6): 633-47.
  47. Friedman JI, Temporini H, Davis KL. Pharmacologic strategies for augmenting cognitive performance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45 (1): 1-16.
  48. Keefe RSE, Buchanan RW, Marder SR, Schooler NR, Dugar A, Zivkov M, et al. Clinical trials of potential cognitive-enhancing drugs in schizophrenia: what have we learned so far? *Schizophr Bull* 2011; 39 (2): 417-35.
  49. Freitas C, Fregni F, Pascual Leone A. Meta-analysis of the effects of rTMS on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; 108 (1-3): 11-24.
  50. Koops S, Brink H Van Den, Sommer IEC. Transcranial direct current stimulation as a treatment for auditory hallucinations. *Front Psychol* 2015; 6 (March): 1-6.
  51. Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am J Psychiatry* 2015; 172 (1): 52-8.
  52. Jauhar S, McKenna PJ, Radua J, Fung E, Salvador R, Laws KR. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *Br J Psychiatry* 2014; 204 (1): 20-9.
  53. Leff J, Williams G, Huckvale MA, Arbutnot M, Leff AP. Computer-assisted therapy for medication-resistant auditory hallucinations: Proof-of-concept study. *Br J Psychiatry* 2013; 202 (6): 428-33.

# Neuroprogresión y cognición en los trastornos bipolares: una revisión sistemática del rendimiento cognitivo en pacientes eutímicos

**María Lolich**

*Licenciada en Psicología. Magíster en Psicología Cognitiva,  
Centro de Investigación en Neurociencias y Neuropsicología Clínica,  
Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Palermo, Buenos Aires, Argentina  
E-mail: mlolic@palermo.edu*

**Jessica N. Holtzman**

*Licenciada en Biología Humana  
Centro de Investigación en Neurociencias y Neuropsicología Clínica,  
Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Palermo, Buenos Aires, Argentina  
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, EEUU*

**Carlo M. Rago**

*Licenciado en Psicología. Magíster en Neurociencias Cognitivas  
Centro de Investigación en Neurociencias y Neuropsicología Clínica,  
Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Palermo, Buenos Aires, Argentina  
Dipartimento di Psicologia Clinica, Università La Sapienza, Roma, Italia*

**Gustavo H. Vázquez**

*Médico Psiquiatra, Doctor en Medicina  
Centro de Investigación en Neurociencias y Neuropsicología Clínica,  
Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Palermo, Buenos Aires, Argentina*

## Introducción

Los trastornos bipolares (TBs) constituyen un conjunto severo de desórdenes afectivos. Se caracterizan por presentar serias dificultades en la regulación de los estados de ánimo y en la recuperación de la funcionalidad (41). Además, conllevan un alto impacto sobre la calidad de vida (10), coexisten con diferentes enfermedades (o comorbilidades) (17, 39, 51) y presentan un variado conjunto de síntomas cognitivos (42). Aún durante los periodos de eutimia, las alteraciones cognitivas pueden permanecer estables, afectando notoriamente la funcionalidad y la calidad de vida e incrementar potencialmente el riesgo de nuevas recaídas (22). En los últimos años se ha venido reportando sistemáticamente la presencia de alteraciones en la *performance* cognitiva de los pacientes con TB (32). En particular, se verían alteradas las funciones atencionales, las funciones ejecutivas, la memoria visual y verbal, y la velocidad de procesamiento (43). No obstante, aún existen resultados contradictorios en cuanto a si la presencia de dichas deficiencias prosiguen un curso degenerativo o bien, si dichos déficits se mantienen relativamente estables a lo largo del tiempo (29).

En medicina en general y en oncología en particular, así como también más recientemente en psiquiatría, los modelos que postulan etapas progresivas para entender las enfermedades son frecuentemente utilizados (50). Los mismos posibilitan delimitar el estadio clínico en el que se encuentra un paciente, detectar los primeros síntomas, prevenir futuras complicaciones, e idear inter-

venciones idóneas para cada etapa (21). Como tal, en los últimos años distintos autores han propuesto modelos que posibilitan aproximarse a trastornos tales como la esquizofrenia, la depresión, e inclusive los TBs a partir de una mirada progresiva (3). De todas maneras, estos modelos teóricos no son nuevos en nuestro campo de estudio particular. Emil Kraepelin describió una enfermedad con un curso progresivo sostenido, debilitante e incluso dementizante a la que hoy conocemos con el nombre de esquizofrenia (*dementia praecox*) (23). Por otro lado, este mismo autor entendía a los trastornos bipolares (o psicosis maníaco depresivas) como un grupo de enfermedades de tipo episódico o fásico, de aparición recurrente, pero con un curso general no deteriorante y con recuperación completa entre los episodios afectivos. Sin embargo, parecería que al menos en lo que respecta a la fenomenología clínica, la neurobiología, el desempeño funcional y la respuesta terapéutica, los trastornos bipolares también mostraban una progresión temporal.

De esta forma, considerando las características clínicas de los TBs, las dificultades usualmente implicadas en un diagnóstico temprano, y las complicaciones asociadas a las recidivas afectivas, contar con un modelo neuroprogresivo podría ser de gran utilidad (15). Hasta el momento, las propuestas que entienden los TBs como un grupo de enfermedades con un curso temporal progresivo provienen de distintos grupos de investigadores reconocidos a nivel mundial (4, 5, 7, 19, 38).

Se ha propuesto que la neuroprogresión se debería a una reorganización patológica del sistema nervioso cen-

## Resumen

En los últimos años, distintos investigadores comenzaron a considerar la posibilidad de explicar la fisiopatología del trastorno bipolar desde una perspectiva neuroprogresiva. Las evidencias que respaldan la factibilidad de dicho abordaje son variadas y provienen de estudios con neuroimágenes y baterías de evaluación neurocognitiva así como de la identificación de biomarcadores específicos del trastorno. El presente artículo buscó realizar una revisión de las investigaciones publicadas que evaluaron los déficits cognitivos en los trastornos bipolares. Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de artículos publicados desde 1990 a 2015. Se exploró el desempeño cognitivo en estudios tanto transversales como longitudinales. Todos los trabajos concuerdan en señalar la presencia de una afectación de las funciones cognitivas, aún durante los periodos de eutimia. No obstante, existen resultados contradictorios en cuanto a la existencia de un curso neurodegenerativo para dichas funciones. Nuevas líneas de investigación sugieren que sólo un porcentaje de los individuos con trastorno bipolar se verían afectados de un modo progresivo. Se considera necesario promover nuevos estudios longitudinales en poblaciones de alto riesgo, en pos de la validación o refutación de un modelo de neuroprogresión para el abordaje de los déficits cognitivos en los pacientes con trastornos bipolares.

**Palabras clave:** Cognición - Depresión - Eutimia - Manía - Neurodegeneración - Neuroprogresión - Trastorno Bipolar.

NEUROPROGRESSION AND COGNITION IN BIPOLAR DISORDERS: A SYSTEMATIC REVIEW OF COGNITIVE PERFORMANCE IN EUTHYMIC PATIENTS

## Abstract

In recent years, investigators have begun to consider the possibility of explaining the physiopathology of bipolar disorder from a neuroprogressive perspective. The evidence that supports the feasibility of such an approach is varied, and arises from neuroimaging studies, batteries of neurocognitive evaluations, and tests to identify the specific biomarkers of the disorder. The present article seeks to perform a review of the research that investigates the cognitive deficits in bipolar disorder. A bibliographic revision was performed of articles published between 1990 and 2015. Levels of cognitive performance were explored in both cross-sectional and longitudinal studies. The compiled studies signal the presence of altered cognitive function, even during periods of euthymia. However, there are contradictory results as to whether bipolar disorder presents a degenerative course. New lines of investigation suggest that only a percentage of individuals with bipolar disorder are affected in a progressive manner. It is of paramount importance to perform new longitudinal studies in high-risk populations, so as to validate or refute a neuroprogressive model of cognitive deficits in patients with bipolar disorder.

**Key words:** Cognition - Depression - Euthymia - Mania - Neurodegeneration - Neuroprogression - Bipolar Disorder.

tral como resultado de una acumulación de los efectos de la inflamación sistémica y del estrés oxidativo (11). De esta manera, a mayor cantidad de episodios o a mayor duración de la enfermedad, los pacientes se volverían más vulnerables al estrés cotidiano y, como resultado, podrían recaer más fácilmente en nuevos episodios afectivos. Si bien han sido publicados trabajos que respaldan la existencia de marcadores biológicos (30, 31), las investigaciones que dan cuenta de evidencias en relación al funcionamiento cognitivo de sus pacientes resultan de particular interés para un amplio espectro de profesionales en el ámbito clínico. Contar con un panorama claro y ordenado respecto a los mecanismos biológicos y los indicadores cognitivos característicos de cada etapa posibilitaría realizar una detección rápida y potencialmente llegar a intervenir de forma más temprana.

El presente artículo tiene como finalidad hacer una revisión sistemática y una discusión crítica de aquellos estudios publicados cuyo objetivo fue evaluar el desempeño cognitivo de los pacientes con TB en el contexto de un modelo neuroprogresivo de la enfermedad.

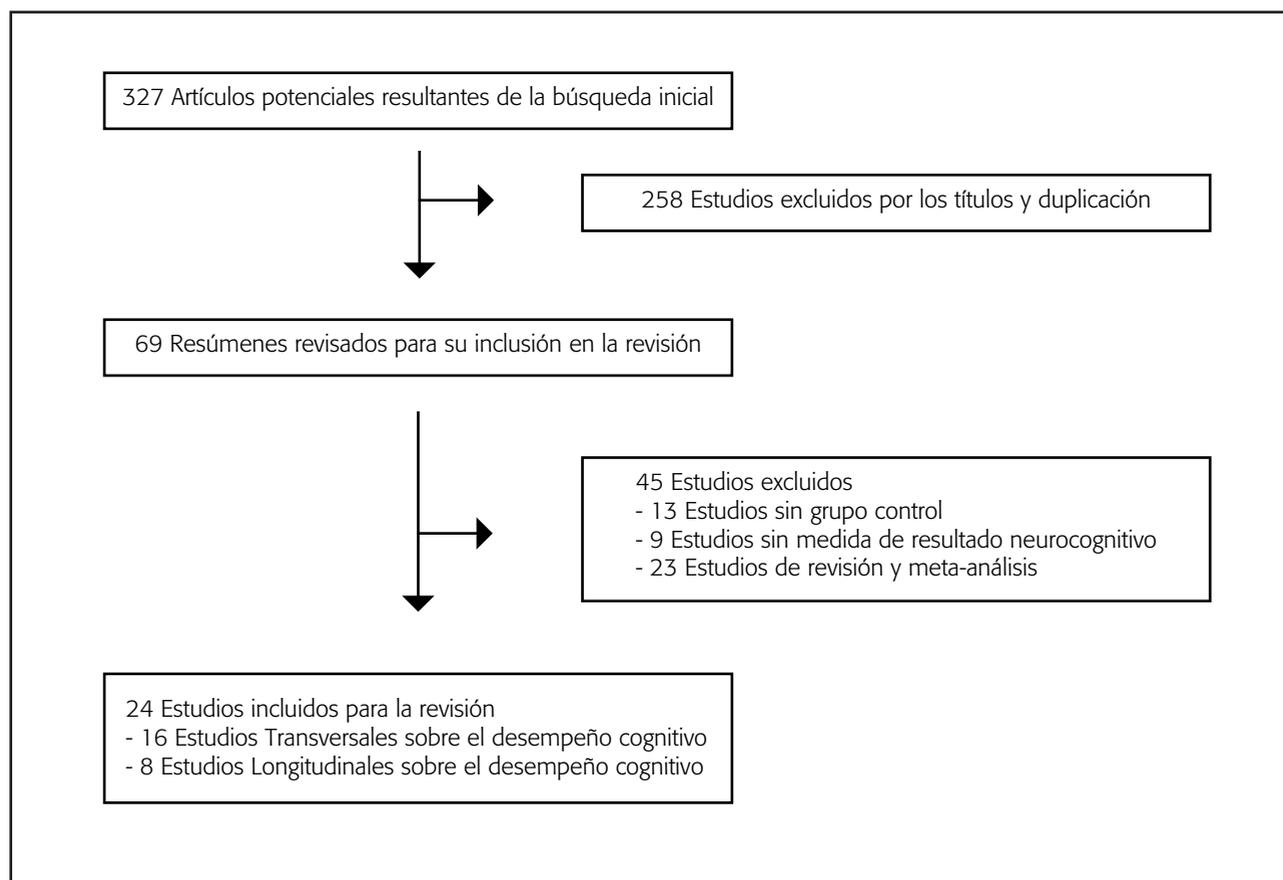
## Métodos

Se realizó una revisión sistemática computarizada en las bases de datos, PubMed, EBSCO, MedlinePlus, Cambridge Journals Online, Directory of Open Access Jour-

nals, PsycArticles, PsycInfo, Wiley Online Library, Scopus y Google Scholar. Se incluyeron todos los artículos publicados desde 1990 hasta febrero de 2015 en idioma inglés y que respondieran a las palabras claves *bipolar disorder* en combinación con los términos *neuroprogresión*, *neurodegeneration*, *staging model*, y con los términos *cognitiv\**, *neurocogni\**, y *neuropsych\**. Fueron incluidos aquellos artículos empíricos que hayan tenido como objetivo estudiar el rendimiento cognitivo mediante una batería validada y confiable de evaluación en muestras de pacientes eutímicos con TB y que tuvieran al menos un grupo control. Fueron excluidos aquellos artículos cuyos datos no fueran originales (por ejemplo, un meta-análisis de estudios previos) o que no evaluaran el nivel de rendimiento cognitivo de los pacientes.

Dicha estrategia computarizada de búsqueda fue además complementada por medio de una búsqueda manual a partir de las referencias presentes en los artículos científicos incluidos para la revisión. Los artículos fueron evaluados de modo independiente por 3 de los autores (ML, JH, y GV) en pos de su posible inclusión o exclusión en la revisión. Si un artículo era visto como potencialmente elegible basado en su título y resumen, la revisión del texto completa fue realizada. La decisión de revisar el texto completo fue tomada en forma conjunta. El diagrama de flujo del proceso de selección se muestra en la Figura 1.

**Figura 1.** Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios para la revisión.



## Resultados

Fueron incluidos un total de 24 estudios seleccionados en la revisión sistemática. En pos de una mayor claridad de exposición, los trabajos fueron clasificados en una de las siguientes categorías por el tipo de

diseño del estudio: a) desempeño cognitivo en estudios trasversales y b) desempeño cognitivo en estudios longitudinales. El resumen sobre la información relativa al tamaño muestral, los objetivos y resultados principales de los distintos estudios se presenta en las Tabla 1 y 2.

**Tabla 1.** Desempeño cognitivo en estudios trasversales.

Estudio	Objetivo primario	Participantes	Resultado principal
El Badri, Ashton & Moore, 2001	Evaluar el funcionamiento cerebral de individuos adultos jóvenes con TB en respuesta al tratamiento	29 individuos con TB con edad menor a 40 años 26 controles sanos	Pacientes con TB en eutimia mostraron alteraciones en actividad de EEG y déficits viso-espaciales significativos, no relacionados con la edad de inicio ni con la duración de la enfermedad, pero si con la cantidad de episodios previos
Gildengers et al., 2007	Evaluar la relación entre el funcionamiento cognitivo y las tareas instrumentales de la vida diaria en pacientes bipolares adultos mayores	20 pacientes mayores con TB 20 controles sanos emparejados por edad	Pacientes mayores con TB en eutimia presentaron un mayor declive en la velocidad de procesamiento y función ejecutiva, lo cual se encontró relacionado además con un peor rendimiento en las tareas instrumentales de la vida diaria
Gildengers et al., 2012	Evaluar similitudes y diferencias en el funcionamiento cognitivo de adultos mayores con TB y trastorno depresivo mayor	43 adultos mayores de 65 años con TB tardío 122 mayores de 65 años con trastorno depresivo mayor 92 controles sanos	A mayor edad, los pacientes con TB presentaron un peor rendimiento cognitivo en comparación a los individuos con trastorno depresivo mayor. Se respalda la hipótesis de que el TB está asociado con un declive cognitivo
Hill et al., 2009	Comparar la mejoría cognitiva después de seis semanas de tratamiento en pacientes con TB con psicosis, depresión psicótica, y esquizofrenia	22 individuos con TB con psicosis 21 individuos con depresión psicótica 30 individuos con esquizofrenia	Fueron observados perfiles similares de rendimiento cognitivo en los tres grupos, y ningún grupo mostró una mejoría cognitiva mayor a la anticipada como efecto de la práctica
López-Jaramillo et al., 2010	Evaluar el impacto de episodios maníacos recurrentes en el desempeño cognitivo de individuos con TB-I	24 individuos con TB-I que experimentaron un episodio maníaco 27 individuos con TB-I que experimentaron dos episodios maníacos 47 individuos con TB-I que experimentaron tres episodios maníacos 66 controles sanos	La cantidad de episodios maníacos previos predijo un peor rendimiento cognitivo, sugiriendo que la recurrencia de manía puede tener un efecto neuropsicológico duradero
Martínez-Arán et al., 2004	Evaluar el funcionamiento neuropsicológico en individuos con TB en diferentes estadios afectivos	30 individuos depresivos con TB 34 individuos hipo/maníacos con TB 44 individuos eutímicos con TB 30 controles sanos	Pacientes con TB en todos los estadios afectivos mostraron un peor rendimiento en la función ejecutiva y la memoria verbal en comparación con los controles sanos, lo cual puede ser relacionado con las dificultades en el funcionamiento diario
Martínez-Arán et al., 2007	Investigar factores neuropsicológicos y farmacológicos asociados con un resultado funcional	77 pacientes con TB en periodo de eutimia, dividido en dos grupos de alta y baja funcionalidad ocupacional 35 controles sanos	Pacientes con baja funcionalidad mostraron peor rendimiento cognitivo, incluyendo a la función ejecutiva y a la memoria verbal, en comparación a los pacientes con un mayor nivel de funcionalidad

Martino et al. 2013	Evaluar el riesgo de recurrencia en individuos con TB con y sin deterioro cognitivo significativo	49 individuos con TB con déficits cognitivos significativos 21 individuos con TB sin déficits cognitivos significativos	El déficit cognitivo puede ser, en parte, responsable de un peor curso clínico, pero los resultados siguen sin ser concluyentes
Olié et al., 2015	Comparar el perfil neuropsicológico de pacientes con o sin antecedentes de intento de suicidio, en pos de mejorar la identificación de pacientes con alto riesgo de intento de suicidio	214 pacientes con TB sin antecedentes de intento de suicidio 88 pacientes con TB con antecedentes leves de intento de suicidio 41 pacientes con TB con antecedentes graves de intento de suicidio	Las pruebas neuropsicológicas administradas a los pacientes con TB no encontraron diferencias significativas entre aquellos pacientes que habían intentado suicidarse de los que no presentaban dichos antecedentes
Pavuluri et al., 2006	Evaluar el rendimiento neurocognitivo en pacientes pediátricos con TB, agudos y eutímicos, e investigar posibles efectos de los tratamientos psicofarmacológicos en el declive cognitivo	28 pacientes pediátricos con TB sin tratamiento psicofarmacológico 28 pacientes pediátricos con TB con tratamiento psicofarmacológico 28 controles pediátricos sanos	No se encontraron diferencias significativas en el rendimiento neurocognitivo entre pacientes agudos sin tratamiento psicofarmacológico y pacientes eutímicos bajo tratamiento psicofarmacológico
Reinares et al., 2013	Identificar combinaciones de predictores que puedan ser utilizadas para especificar subtipos diagnósticos y etapa clínica	106 pacientes con TB, clasificados en dos grupos de resultados "satisfactorio" e "insatisfactorio"	La densidad de episodios, el nivel de síntomas depresivos residuales, la inteligencia verbal estimada, y el control inhibitorio fueron identificados como factores que pueden predecir un resultado funcional satisfactorio o insatisfactorio
Rosa et al., 2014	Investigar diferencias en el estatus funcional y rendimiento cognitivo en pacientes en diferentes etapas clínicas del TB	54 pacientes con TB, clasificados en 4 etapas clínicas 43 controles sanos	Los pacientes mostraron una mayor deficiencia cognitiva en las etapas clínicas más avanzadas del TB
Schouws et al., 2007	Evaluar el funcionamiento neuropsicológico en individuos con TB de inicio temprano	15 individuos adultos mayores con TB 15 controles sanos	Los pacientes adultos mayores con TB en periodo de eutimia presentaron impedimentos cognitivos similares al declive presentado en pacientes más jóvenes
Schouws et al., 2009	Comparar el rendimiento cognitivo entre pacientes con TB con un edad de inicio temprano o tardía en periodo de eutimia	59 pacientes mayores con TB con edad de inicio anterior a los 40 años 60 pacientes mayores con TB con edad de inicio posterior a los 40 años 78 controles sanos	Los pacientes mayores con TB presentaron déficits significativos en comparación con los controles sanos. Los pacientes con una edad de inicio tardía presentaron peor rendimiento cognitivo en comparación a los pacientes con edades de inicio temprana
Strejilevich & Martino, 2013	Comparar el desempeño cognitivo de individuos adultos mayores con TB, individuos control e individuos adultos con TB en pos de abordar el desempeño cognitivo en los TBs a lo largo del tiempo	24 individuos adultos mayores con TB 24 individuos adultos con TB 20 controles sanos	Aunque los pacientes adultos mayores con TB tuvieron una duración de la enfermedad cuatro veces más larga que los pacientes de menor edad, el rendimiento neurocognitivo no mostró diferencias significativas
Zubieta et al., 2001	Evaluar distintos dominios cognitivos en individuos con TB	15 individuos con TB I con antecedentes previos de psicosis durante un episodio maníaco 15 controles sanos	Pacientes eutímicos con TB presentaron declive en una variedad de funciones cognitivas en comparación con los controles sanos, lo cual puede ser asociado a un curso más grave del trastorno y a un peor resultado funcional

**Tabla 2.** Desempeño cognitivo en estudios longitudinales.

Estudio	Objetivo Primario	Participantes	Resultado Principal
Balanza Martinez et al., 2005	Investigar de manera prospectiva durante tres años, la estabilidad y especificidad del rendimiento cognitivo de pacientes con TB en comparación con pacientes con esquizofrenia	15 individuos con TB I 15 individuos con esquizofrenia	El perfil del rendimiento cognitivo fue similar entre los pacientes con TB y esquizofrenia, el desempeño se mantuvo mayormente estable durante los tres años de seguimiento
Gildengers et al., 2013	Evaluar, durante el curso de dos años, el desempeño cognitivo y las tareas instrumentales de la vida diaria en individuos adultos mayores con TB	47 adultos mayores con TB 22 controles sanos	Los pacientes con TB presentaron un rendimiento cognitivo disminuido en comparación a los controles sanos, si bien el declive cognitivo no fue más pronunciado que el del grupo control
Mur et al., 2008	Evaluar, durante dos años de seguimiento, el desempeño cognitivo en relación a variables psicosociales y clínicas en individuos con TB	33 individuos con TB tratados con litio 33 controles sanos	Los pacientes con TB mostraron un rendimiento disminuido en las funciones ejecutivas, atencionales, y en la velocidad de procesamiento, pero el rendimiento cognitivo se mantuvo estable tras dos años de seguimiento
Pavuluri et al., 2009	Evaluar, durante tres años de seguimiento, el desempeño cognitivo en una población pediátrica para caracterizar la trayectoria evolutiva	26 individuos jóvenes con TB 17 controles sanos	Después de 3 años, los pacientes con TB presentaron mayor retraso neurocognitivo en las funciones ejecutivas y memoria verbal en comparación a los controles sanos
Rosa et al., 2012	Comparar, durante un año de seguimiento, el desempeño cognitivo de pacientes con TB que tuvieron uno o más episodios afectivos	60 pacientes con TB y al menos un episodio afectivo previo 59 pacientes con TB y más de un episodio afectivo previo	Aquellos pacientes con un solo episodio afectivo presentaron un mejor rendimiento cognitivo en comparación a aquellos pacientes con más de un episodio, respaldándose un modelo de evolución por etapas
Santos et al., 2014	Evaluar el curso longitudinal del desempeño cognitivo en pacientes eutímicos durante cinco años de seguimiento	80 pacientes con TB en un periodo de eutimia 40 controles sanos	El nivel de disfunción cognitiva en individuos con TB se mantuvo estable a lo largo del tiempo, observándose un curso progresivo en el desempeño de la memoria verbal
Torrent et al., 2012	Evaluar el curso longitudinal, el desempeño cognitivo y los correlatos clínicos de los TBs	53 individuos con TB-I 15 individuos con TB-II 45 controles sanos	El rendimiento cognitivo se mantuvo estable tras el periodo de seguimiento, a excepción de la función ejecutiva que mostró una disminución en su desempeño asociada además a la duración del trastorno y síntomas subdepresivos
Torres et al., 2014	Evaluar cambios cognitivos en una muestra de pacientes con TB luego del año posterior al episodio maniaco inicial	42 Pacientes con TB 23 controles sanos	Luego de un año de la resolución del primer episodio maniaco, los pacientes con TB mostraron una mejora en el rendimiento cognitivo, lo cual también se mostró asociado con la abstinencia de abuso de sustancias y con la discontinuación del tratamiento con antipsicóticos

*Desempeño cognitivo en estudios transversales*

Si bien diferentes investigadores han utilizado en sus estudios una variedad de diseños para investigar la validez de la aplicación del constructo de neuroprogresión en los TBs, hasta ahora, la gran mayoría de los trabajos publicados en este campo han sido transversales. Dentro de éste último tipo de estudios, distintos investigadores han comparado el rendimiento cognitivo entre grupos de pacientes de acuerdo a una serie de características incluyendo: grupos etarios, grados de deterioro cognitivo y funcional, cantidad de episodios, y duración de la enfermedad.

Algunos investigadores sugieren comparar distintos grupos etarios de individuos con TB en relación a su rendimiento cognitivo (52). Si los pacientes con TB cursan con un deterioro que se incrementa con el paso del tiempo, entonces los pacientes adultos mayores que presentan una duración de su enfermedad más prolongada deberían presentar mayores déficits cognitivos que sus congéneres sanos y que los individuos con TB más jóvenes (46).

En 2007, Gildengers y colaboradores compararon el desempeño cognitivo en pruebas neuropsicológicas y en tareas instrumentales de la vida diaria entre un grupo de individuos adultos mayores (61-86 años) con TB y un grupo control. El grupo clínico mostró un rendimiento significativamente menor en la velocidad de procesamiento y en las funciones ejecutivas en comparación con el grupo control (13). Posteriormente, en el 2012, Gildengers y su equipo compararon el rendimiento cognitivo y el desempeño en tareas instrumentales de la vida diaria entre un grupo de individuos adultos mayores ( $\geq 65$ ) con TB, un grupo de individuos adultos mayores con un trastorno depresivo mayor, y un grupo control. Nuevamente, los grupos clínicos mostraron un peor rendimiento en todos los dominios cognitivos evaluados, especialmente en las funciones ejecutivas y en la velocidad de procesamiento (12). Es así que, en los últimos años, los investigadores concluyen que los pacientes con TB presentan un desempeño cognitivo inferior a los individuos con depresión mayor y a los individuos control. No obstante, Hill y colaboradores no encontraron diferencias significativas en el rendimiento neurocognitivo entre grupos de pacientes con TB con psicosis, depresión psicótica, y esquizofrenia (16). Otro grupo de investigadores tampoco encontró perfiles neurocognitivos diferentes entre pacientes con historia de suicidio en comparación a pacientes sin estos antecedentes (35). Por su parte, Schouws y colaboradores evaluaron a un grupo de individuos adultos mayores (>60), con un inicio del trastorno previo a los 50 años, y un grupo control mediante una batería neuropsicológica. El grupo con TB mostró un rendimiento disminuido en tareas de atención selectiva, memoria verbal, fluencia verbal y esfuerzo mental. Los autores concluyen que los déficits cognitivos representarían una característica clínica propia del TB (49).

Un estudio reciente también comparó el rendimiento en una batería neuropsicológica, pero esta vez entre un

grupo de individuos adultos mayores (>60) con TB, un grupo de individuos adultos jóvenes (<40) con TB, y 2 grupos de individuos control emparejados por edad con los grupos clínicos. Si bien el grupo de individuos adultos mayores presentaba una duración del trastorno 4 veces más extensa que el grupo de individuos adultos jóvenes con TB, no se encontraron diferencias significativas en el rendimiento cognitivo entre estos grupos (52). Schouws y su equipo compararon el rendimiento de pacientes con una edad de inicio temprana, una edad de inicio tardía, y controles sanos (2009). Los resultados indicaron que los pacientes con una edad de inicio tardía presentaron un rendimiento neurocognitivo disminuido, es decir, lo contrario a lo anticipado en su hipótesis (48). Aunque el déficit cognitivo parece ser una característica clínica bien consistente en los estudios con pacientes con TB, estos resultados no respaldan la hipótesis de que la sintomatología cognitiva sigue un curso progresivo aplicable por igual a todos los individuos afectados.

Sin embargo, la duración total de la enfermedad y la cantidad de episodios hipo/maníacos, depresivos, o mixtos son consideradas variables clínicas de relevancia en relación al efecto que podrían generar a nivel neurobiológico. Martínez-Arán y colaboradores evaluaron la *performance* en tareas neuropsicológicas en un grupo de individuos eutímicos con TB, dos grupos de pacientes con TB agudo (hipo/maníaco o depresivo), y un grupo control sano (26). Todos los grupos clínicos mostraron un rendimiento disminuido en el desempeño de tareas ejecutivas y memoria verbal en comparación al grupo control, lo cual se mostró significativamente asociado con la mayor duración del TB así como con la cantidad total de episodios maníacos previos.

En un estudio en el que se comparó a un grupo de individuos adultos con TB con un grupo de individuos control también se encontró un rendimiento disminuido en el grupo clínico, particularmente en el dominio viso-espacial. Cuando estos resultados fueron ajustados por las distintas variables clínicas, los déficits cognitivos se encontraron fuertemente asociados a la cantidad de episodios afectivos previos (9). Otro estudio que buscó evaluar directamente el efecto de la cantidad de episodios afectivos de tipo maníacos específicamente en el desempeño cognitivo, dividió a los pacientes con TB en grupos que habían experimentado sólo un episodio maníaco, dos episodios maníacos, tres o más episodios maníacos, y un grupo de individuos control. Los autores encontraron que el número de episodios maníacos mostró una asociación positiva con un menor rendimiento cognitivo, particularmente con respecto a las funciones atencionales y ejecutivas, aún controlando por cantidad de episodios depresivos, cronicidad del trastorno, edad de inicio y tipo de tratamiento psicofarmacológico (24). Por tanto, se concluyó que, más allá de las otras variables clínicas, sería la recurrencia maníaca la que puede generar un efecto nocivo a largo plazo en el desempeño de tareas neurocognitivas.

Por otro lado, Zubieta y sus colaboradores encontraron que el desempeño de pacientes con TB en pruebas de funciones ejecutivas presentó asociaciones negati-

vas con la cantidad de episodios depresivos y episodios maníacos de los pacientes bipolares (55). De esta manera, si bien el grado de funcionamiento cognitivo y la duración de enfermedad y/o cantidad de episodios previos se encontraron relacionados, aún no se sabe con claridad si este vínculo es causal, la dirección de dicha relación o bien, si dicha asociación significativa se encuentra mediada través de otras variables confusoras.

Por otro lado, en los últimos años, algunos autores han comenzado a sostener la hipótesis de que no todos los pacientes con TB se verían afectados por un curso de deterioro progresivo (25, 29). En este sentido, se propone que existiría sólo un porcentaje de pacientes con TB que presentaría un desempeño cognitivo significativamente disminuido, y cuyo nivel de adaptación psicosocial se vería afectado (20, 42, 49).

Considerando lo anterior y teniendo en cuenta el grado de funcionalidad global y ocupacional, se llevó a cabo un estudio que buscó evaluar el desempeño en tareas neuropsicológicas y otras variables clínicas en un grupo de pacientes con TB con alto y bajo funcionamiento ocupacional y un grupo de controles sanos (27). Aunque los 2 grupos clínicos no presentaban diferencias entre sí, los pacientes con TB mostraron un rendimiento cognitivo disminuido en relación al grupo control. Particularmente, el grupo con TB con bajo grado de funcionalidad ocupacional mostró un menor desempeño en tareas de memoria verbal y funciones ejecutivas. Los autores concluyen que estas funciones cognitivas se encuentran particularmente afectadas en aquellos individuos con TB que presentan mayores dificultades de adaptación psicosocial.

En otro estudio llevado a cabo con un grupo de pacientes bipolares sin deterioro cognitivo y un grupo de pacientes con deterioro cognitivo significativo, encontraron que los individuos con TB con deterioro presentaban un mayor riesgo de presentar recurrencias afectivas en comparación al grupo sin deterioro (29). Esto se observó tanto para ambos tipos de recidivas, evaluadas de forma conjunta, como para los episodios hipo/maníacos y depresivos considerados de modo independiente. No obstante, y en oposición a los hallazgos presentados previamente, estos resultados se mantuvieron constantes aún cuando los análisis fueron controlados por la cantidad de episodios, tiempo desde la última recaída, tipo clínico de TB, síntomas subclínicos, y exposición a tratamiento con antipsicóticos (29).

#### *Estudios longitudinales sobre el desempeño cognitivo*

Son relativamente recientes, y aún escasos, los estudios de tipo longitudinal que han buscado evaluar el desempeño cognitivo a lo largo del tiempo en pacientes con TB. En este sentido, en un estudio a 2 años de seguimiento en pacientes bipolares bajo tratamiento con litio y un grupo control, fueron evaluados en 2 oportunidades el desempeño cognitivo en tareas de atención, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas, y memoria verbal y visual (34). Los resultados indicaron diferencias entre los grupos para las funciones ejecutivas

y velocidad de procesamiento. Los autores concluyen que las respectivas funciones presentan alteraciones en el largo plazo en pacientes afectados con TB y que las mismas producen un impacto en el grado de ajuste y funcionalidad psicosocial.

De modo similar, otro estudio comparó, durante un año de seguimiento, el desempeño cognitivo de pacientes con TB con antecedentes de un sólo episodio afectivo con el de pacientes que presentaban más de un episodio afectivo previo. Los autores reportaron que los pacientes con sólo un episodio presentaron un mejor rendimiento cognitivo que los que habían presentado más de una recidiva. Por lo tanto, concluyeron que los resultados encontrados apoyan el modelo clínico evolutivo por etapas (estadificación o *staging*) para el TB, siendo las etapas más tempranas las menos severas (45).

Otro grupo de investigadores buscaron evaluar la trayectoria evolutiva del TB en una población pediátrica en pos de caracterizar los efectos que el trastorno puede generar en el desarrollo normal de niños y adolescentes. Para ello, durante 3 años, los investigadores evaluaron el desempeño cognitivo en un grupo de individuos jóvenes con TB y otro grupo de controles sanos con edades promedio similares. Después de 3 años, los pacientes con TB presentaron un retraso significativo en el desempeño neurocognitivo, particularmente en las funciones ejecutivas y en la memoria verbal, en comparación con los controles sanos. Aunque los autores encontraron una interrupción en el desarrollo evolutivo normal de los niños con TB, no es posible afirmar que el TB tiene un efecto directo en el funcionamiento del cerebro ya que los resultados podrían deberse a un efecto secundario de la psicopatología o del tratamiento psicofarmacológico (37).

Torres y su equipo llevaron a cabo un estudio longitudinal de 12 meses con individuos adultos jóvenes (edad media de 22.9 años), recientemente recuperados de su primer episodio maníaco, e individuos control de similares características. Todos los individuos fueron evaluados neuropsicológicamente en diferentes dominios cognitivos. Si bien el grupo clínico mostró un peor desempeño que el grupo de referencia, no obstante también se reportaron mejorías a lo largo del tiempo en las tareas de velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas. Se concluyó que, a pesar de que el curso temprano de los TB se encontró influenciado por diversas variables, como ser la presencia de un tratamiento antipsicótico o el abuso de sustancias, al cabo de un año y luego de la resolución del primer episodio afectivo los pacientes con TB mostraron mejorías significativas en el desempeño cognitivo (54).

Por otro lado, Torrent y colaboradores realizaron un estudio a 9 años con un grupo de pacientes bipolares y un grupo control. Los resultados de varias pruebas neuropsicológicas a lo largo del tiempo indicaron un leve incremento en el rendimiento de las tareas de atención en el grupo clínico. En cambio, el desempeño en tareas de funciones ejecutivas se vio disminuido con el paso del tiempo en el grupo de individuos con TB. Tanto la duración de la enfermedad como la presencia de sínto-

mas depresivos subsindrómicos, en el tiempo basal de evaluación, mostraron asociaciones significativas con una menor *performance* en las funciones ejecutivas. Finalizado el estudio, los síntomas depresivos a nivel subsindrómico también mostraron asociaciones significativas con un funcionamiento psicosocial disminuido. Los autores destacaron que la memoria verbal basal fue la variable que mejor predijo el funcionamiento disminuido. No obstante, las afectaciones cognitivas permanecieron estables a lo largo del tiempo, a excepción de una merma en las funciones ejecutivas. Por tanto, parecería que la evolución de las alteraciones cognitivas no se presenta en todas las funciones mentales por igual ni tampoco progresaría con la misma velocidad. (53)

De manera similar, Santos y colaboradores diseñaron un estudio para evaluar el curso longitudinal del desempeño cognitivo con un seguimiento a 5 años en un grupo de pacientes eutímicos con TB y un grupo de controles sanos. Los investigadores observaron que el nivel de disfunción cognitiva en el grupo de pacientes con TB se mantuvo estable, sin empeorar ni mejorar. Los pacientes con TB sólo presentaron declive cognitivo en las funciones relativas a la memoria verbal, una afectación cognitiva ya observada con anterioridad (47). Otro estudio comparó un grupo de pacientes con TB con un grupo de pacientes con esquizofrenia para investigar la estabilidad y especificidad del rendimiento cognitivo en el TB. Tras 3 años de seguimiento, los pacientes con TB mantuvieron un nivel de alteración cognitiva mayormente estable, sin indicios de un curso progresivo. Además, los investigadores no encontraron diferencias significativas entre el perfil cognitivo de los pacientes con TB y los pacientes con esquizofrenia (2).

En otro ensayo (esta vez longitudinal a 2 años con pacientes bipolares mayores a 50 años y un grupo control), Gildengers y colaboradores evaluaron en diferentes oportunidades el desempeño cognitivo y el desenvolvimiento en tareas instrumentales de la vida diaria. Una vez finalizado, no se encontró suficiente evidencia que permita suponer una aceleración en el deterioro cognitivo en el grupo clínico. No obstante, la cohorte con TB mostró un rendimiento disminuido, en comparación el control, al inicio del estudio, al año y a los dos años de la primera evaluación, tanto en el rendimiento cognitivo como en el desempeño de las actividades instrumentales (14).

La falta de consistencia entre los resultados observados en estos estudios pone de relieve la necesidad de llevar a cabo mayor cantidad de estudios de diseño longitudinal con la intención de clarificar el impacto del curso evolutivo del TB sobre el rendimiento neurocognitivo de los pacientes.

## Discusión

Los TBs cursan con diversos síntomas cognitivos que suelen permanecer a nivel subsindrómico durante los periodos de eutimia encontrándose además estrechamente relacionados con los niveles de funcionamiento psicosocial (44). No obstante, los déficits neurocogniti-

vos aún carecerían de la especificidad suficiente como para poder hacer una clasificación de los mismos en relación a las diferentes etapas neuroprogresivas de los TBs (31).

Si bien se cuenta con distintas fuentes de evidencia que sugieren que las funciones cognitivas se verían proporcionalmente afectadas en relación a la cantidad de episodios previos y al tiempo total de enfermedad, aún no se dispone de información suficiente que permita postular indicadores de funcionamiento asociados a determinados estadios neuroprogresivos de los TBs (25, 30).

No obstante, se considera interesante la propuesta sugerida por diversos autores respecto a un curso deteriorante a nivel cognitivo, para al menos un subgrupo de los individuos afectados por TB (18, 29). En este sentido, sería importante poder detectar cuales son los rasgos específicos de dicho subgrupo así como los factores que pudieran estar tornando resilientes a los restantes individuos con TB para no verse afectados por un curso neuroprogresivo.

Las limitaciones de los estudios revisados residen principalmente en el hecho de que la mayoría de los mismos fueron investigaciones de tipo transversales, donde sólo es posible establecer la asociación entre variables o la ausencia de relación entre ellas, pero a partir de los cuales no es posible identificar vínculos de causalidad. Además, los estudios que se centran en poblaciones en riesgo de desarrollar un TB o bien en pacientes con pocos años de enfermedad, son escasos. A su vez, se considera relevante mencionar que la mayoría de los estudios incluyeron un número muestral limitado, lo que podría haber afectado la potencia para detectar diferencias estadísticas entre los grupos y por tanto haber incrementado los errores de tipo II.

Otro aspecto que todavía necesita de mayor investigación refiere al impacto que los tratamientos psicofarmacológicos producen sobre la *performance* cognitiva de los pacientes con TB. Hasta ahora, los medicamentos utilizados por los pacientes con TB permanecen como un factor confusor en los estudios que miden el rendimiento cognitivo. Por un lado, algunos autores sostienen que los fármacos disminuyen la *performance* cognitiva (6), mientras que otros argumentan que en realidad la mejoran o bien que, de existir un efecto, el mismo es despreciable (8). En este sentido, un estudio encontró que el litio causa un daño sutil pero claro sobre la velocidad psicomotriz y la memoria verbal, subrayando la importancia de llevar a cabo estudios que midan los efectos neurocognitivos de los diferentes medicamentos para evaluar mejor los efectos adversos en los pacientes (1, 8). En contraste, otro artículo evaluó el rendimiento neurocognitivo en 2 grupos de pacientes pediátricos con TB: un grupo de pacientes agudos bajo tratamiento psicofarmacológico y otro grupo de pacientes eutímicos sin tratamiento psicofarmacológico (36). En este caso, los autores no encontraron diferencias significativas en el rendimiento neurocognitivo entre los grupos. No obstante, la controversia del rol de los medicamentos en el rendimiento neurocognitivo de los pacientes con TB aún

debe ser resuelta, y para ello se necesitan nuevos estudios que aporten mayor información a este debate. De esta manera, resultaría necesario indagar en mayor profundidad las recientemente postuladas terapias de rehabilitación y remediación cognitiva que han demostrado resultados preliminares prometedores (53).

Por tanto, se considera imperioso contar con próximas investigaciones que puedan hacer un seguimiento del desempeño cognitivo en diferentes subgrupos de individuos con TB. Buscar implementar, en un futuro, estudios que complementariamente se centren en las etapas previas o inclusive en los primeros periodos de los TBs podría ser de gran utilidad (30). En este sentido, se ha reportado recientemente la existencia de alteraciones cognitivas premórbidas en estudios con conscriptos de las fuerzas armadas (28). Por otra parte, en individuos con alto riesgo de desarrollo del TB, se ha

reportado una disminución en la *performance* inicial de la atención, memoria verbal y de trabajo, así como en las funciones ejecutivas, y en el coeficiente intelectual basal (33, 40).

Sin lugar a dudas consideramos que los estudios longitudinales confieren la mayor relevancia posible para evaluar la hipótesis de un modelo neuroprogresivo a nivel cognitivo en los TBs. A la fecha existen sólo 8 ensayos longitudinales publicados, de los cuáles 4 sostienen que no existiría un deterioro cognitivo progresivo (2, 14, 34, 54), dos trabajos sostienen que sólo la memoria verbal (47) y las funciones ejecutivas (53) presentarían un deterioro progresivo en el marco de un rendimiento cognitivo global estable, y 2 investigaciones sostienen la hipótesis de la existencia de la neuroprogresión en la *performance* neuropsicológica de los pacientes con TB (37, 45) ■

## Referencias bibliográficas

- Balanzá-Martínez V, Selva G, Martínez-Arán A, Prickaerts J, Salazar J, González-Pinto A, et al. Neurocognition in bipolar disorders - A closer look at comorbidities and medications. *Eur J Pharmacol* 2010; 626 (1): 87-96.
- Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R, Selva-Vera G, Martínez-Arán A, Torrent C, Salazar-Fraile J, et al. Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: A 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom* 2005; 74: 113-9.
- Berk M, Conus P, Kapczinski F, Andreatza AC, Yücel M, Wood SJ, et al. From neuroprogression to neuroprotection: implications for clinical care. *Med J Aust* 2010; 193 (4): 36-40.
- Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bip Disord* 2007; 9 (7): 671-8.
- Berk M, Hallam KT, McGorry PD. The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective. *J Affect Disord* 2007; 100 (1-3): 279-81.
- Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 2009; 113 (1-2): 1-20.
- Cosci F, Fava GA. Staging of mental disorders: systematic review. *Psychother Psychosom* 2013; 82 (1): 20-34.
- Dias VV, Balanzá-Martínez V, Soeiro-de-Souza MG, Moreno RA, Figueira ML, Machado-Vieira R, et al. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: A critical overview. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 126: 315-31.
- El-Badri S, Ashton C, Moore P. Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bip Disord* 2001; 3 (2): 79-87.
- Fajutrao L, Locklear J, Prialux J, Heyes A. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2009 Jan 23; 5: 3.
- Gama CS, Kunz M, Magalhães PVS, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr* 2013; 35 (1): 70-4.
- Gildengers AG, Butters MA, Chisholm D, Anderson SJ, Begley A, Holm M, et al. Cognition in older adults with bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bip Disord* 2012; 14 (2): 198-205.
- Gildengers AG, Butters MA, Chisholm D, Rogers JC, Holm MB, Bhalla RK, et al. Cognitive functioning and instrumental activities of daily living in late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15 (2): 174-9.
- Gildengers AG, Chisholm D, Butters MA, Anderson SJ, Begley A, Holm M, et al. Two-year course of cognitive function and instrumental activities of daily living in older adults with bipolar disorder: evidence for neuroprogression? *Psychol Med* 2013; 43 (4): 801-11.
- Grande I, Magalhães PV, Chendo I, Stertz L, Panizutti B, Colpo GD, et al. Staging bipolar disorder: clinical, biochemical, and functional correlates. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 129 (6): 437-44.
- Hill SK, Reilly JL, Harris MSH, Rosen C, Marvin RW, DeLeon O, et al. A comparison of neuropsychological dysfunction in first-episode psychosis patients with unipolar depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *Schizophr Res* 2009; 113 (2-3): 167-75.
- Hirschfeld RMA, Vornik LA. Bipolar disorder-costs and

- comorbidity. *Am J Manag Care* 2005; 11 (3): 85-90.
18. Iverson GL, Brooks BL, Langenecker SA, Young AH. Identifying a cognitive impairment subgroup in adults with mood disorders. *J Affect Disord* 2011; 132 (3): 360-7.
  19. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grasi-Oliveira R, Colom F, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother* 2009; 9 (7): 957-66
  20. Kapczinski F, Magalhães PVS, Balanzá-Martinez V, Dias VV, Frangou S, Gama CS, et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130 (5): 354-63.
  21. Kapczinski F, Streb LG. Neuroprogression and staging in psychiatry: historical considerations. *Rev Bras Psiquiatr* 2014; 36 (3): 187-8.
  22. Kauer-Sant'Anna M, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Functional outcomes in first-episode patients with bipolar disorder: a prospective study from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania project. *Compr Psychiatry* 2009; 50 (1): 1-8.
  23. Kraepelin E. La locura maniaco-depresiva, La catatonia, La hebefrenia. Buenos Aires, Argentina: Pemos; 1996.
  24. López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A, Ospina-Duque J, Bell V, Torrent C, et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bip Disord* 2010; 12 (5): 557-67.
  25. Malhi GS, Rosenberg DR, Gershon S. Staging a protest! *Bip Disord* 2014; 16 (7): 776-9
  26. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (2): 262-70.
  27. Martínez-Arán A, Vieta E, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bip Disord* 2007; 9 (1-2): 103-13.
  28. Martino DJ, Samamé C, Ibañez A, Strejilevich SA. Neurocognitive functioning in the premorbid stage and in the first episode of bipolar disorder: a systematic review. *Psychiatry Res* 2015; 226 (1): 23-30.
  29. Martino DJ, Strejilevich SA, Marengo E, Igoa A, Fassi G, Teitelbaum J, et al. Relationship between neurocognitive functioning and episode recurrences in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2013; 147 (1-3): 345-51.
  30. McGorry P, Keshavan M. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry* 2014; 13 (3): 211-23.
  31. McIntyre RS, Cha DS, Jerrell JM, Swardfager W, Kim RD, Costa LG, et al. Advancing biomarker research: utilizing "Big Data" approaches for the characterization and prevention of bipolar disorder. *Bip Disord* 2014; 16 (5): 531-47.
  32. McIntyre RS, Correll C. Predicting and preventing bipolar disorder: the need to fundamentally advance the strategic approach. *Bip Disord* 2014; 16 (5): 451-4.
  33. Meyer SE, Carlson GA, Wiggs EA, Martinez PE, Ronsaville DS, Klimes-Dougan B, et al. A prospective study of the association among impaired executive functioning, childhood attentional problems, and the development of bipolar disorder. *Dev Psychopathol* 2004; 16 (2): 461-76.
  34. Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E. Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium treated euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (5): 712-9.
  35. Olié E, Seyller M, Beziat S, Loftus J, Bellivier F, Bougerol T, et al. Clinical and neuropsychological characteristics of euthymic bipolar patients having a history of severe suicide attempt. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 131 (2): 129-38.
  36. Pavuluri MN, Schenkel LS, Aryal S, Harral EM, Hill SK, Herbener ES, et al. Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients. *Am J Psychiatr* 2006; 163 (2): 286-93.
  37. Pavuluri MN, West A, Hill SK, Jindal K, Sweeney JA. Neurocognitive function in pediatric bipolar disorder: 3-year follow-up shows cognitive development lagging behind healthy youths. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48 (3): 299-307.
  38. Post RM. Mechanisms of illness progression in the recurrent affective disorders. *Neurotox Res* 2010; 18 (3-4): 256-71.
  39. Post RM, Kalivas P. Bipolar disorder and substance misuse: Pathological and therapeutic implications of their comorbidity and cross-sensitisation. *Br J Psychiatry* 2013; 202 (3): 172-6.
  40. Ratheesh A, Lin A, Nelson B, Wood SJ, Brewer W, Betts J, et al. Neurocognitive functioning in the prodrome of mania - an exploratory study. *J Affect Disord* 2013; 147 (1-3): 441-5.
  41. Reinares M, Colom F, Rosa AR, Bonnín CM, Franco C, Solé B, et al. The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psychoeducation. *J Affect Disord* 2010; 123 (1-3): 81-6.
  42. Reinares M, Papachristou E, Harvey P, Mar Bonnín C, Sánchez-Moreno J, Torrent C, et al. Towards a clinical staging for bipolar disorder: defining patient subtypes based on functional outcome. *J Affect Disord* 2013; 144 (1-2): 65-71.
  43. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bip Disord* 2006; 8 (2) :103-16.
  44. Robinson L, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 93 (1-3): 105-15.
  45. Rosa AR, González-Ortega I, González-Pinto A, Echeburúa E, Comes M, Martínez-Arán A, et al. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125 (4): 335-41.
  46. Rosa AR, Magalhães PV, Czepielewski L, Sulzbach MV, Goi PD, Vieta E, et al. Clinical staging in bipolar disorder: focus on cognition and functioning. *J Clin Psychiatry* 2014; 75 (5): 450-6.
  47. Santos JL, Aparicio A, Bagney A, Sánchez-Morla EM, Rodríguez-Jiménez R, Mateo J, et al. A five-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Bip Disord* 2014; 16 (7): 722-31.
  48. Schouws SN, Comijs HC, Stek ML, Dekker J, Oostervink F, Naarding P, et al. Cognitive impairment in early and late bipolar disorder. *Am J Ger Psychiatry* 2009; 17 (6): 508-15.
  49. Schouws SN, Zoeteman JB, Comijs HC, Stek ML, Beekman AT. Cognitive functioning in elderly patients with early onset bipolar disorder. *Int J Ger Psychiatry* 2007; 22 (9): 856-61.
  50. Scott J, Leboyer M, Hickie I, Berk M, Kapczinski F, Frank E, et al. Clinical staging in psychiatry: A cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. *Br J Psychiatry* 2013; 202 (4): 243-5.
  51. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, Fossey M, Sagduyu K, Frank E, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: Data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2004; 161 (12): 2222-9.
  52. Strejilevich SA, Martino DJ. Cognitive function in adulthood and elderly euthymic bipolar patients: a comparison to test models of cognitive evolution. *J Affect Disord* 2013; 150 (3): 1188-91.
  53. Torrent C, Martínez-Arán A, Del Mar Bonín M, Reinares M, Daban C, Solé B, et al. Long-term outcome of cognitive impairments in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2012; 73 (7): 899-905.
  54. Torres IJ, Kozicky J, Popuri S, Bond DJ, Honer WG, Lam RW, et al. 12-Month Longitudinal Cognitive Functioning in Patients Recently Diagnosed With Bipolar Disorder. *Bip Disord* 2014; 16 (2): 159-71.
  55. Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001; 102 (1): 9-20.

# La investigación en psicofarmacología

Alejandro Ferrero

*Farmacéutico*  
*Doctor de la Universidad de Buenos Aires*  
*Fundación FAERAC, Santa Rosa, La Pampa*  
*Fundación CESIM, Santa Rosa, La Pampa*  
*E-mail: alejandroferrero@hotmail.com*

---

## Resumen

La investigación en psicofarmacología tiene su inicio en la década de 1950 con el descubrimiento de las primeras drogas antipsicóticas, al que siguió poco después el de las antidepresivas. En estas primeras etapas, la industria farmacéutica estaba abierta al conocimiento y realizando una apuesta muy importante a desarrollar nuevos fármacos que fueran más eficaces y con menores eventos adversos. En paralelo a esto, se desarrollaban las teorías que intentarían demostrar la etiología de estas enfermedades. Esta revisión resume las nuevas drogas en desarrollo para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Presenta también una síntesis de los biomarcadores en estudio.

Actualmente, se abren muchas incógnitas, en lugar de estar más cerca de responder todas las preguntas, a partir de los nuevos descubrimientos acerca de las estructuras, vías de señalizaciones, proteínas, genes que se activan o reprimen según la patología. Sumado a esto, la industria farmacéutica pareciera que no pone todo su esfuerzo en el nuevo conocimiento, sino que lo ha repartido en otras áreas que también le son útiles, como la promoción y el marketing de sus productos.

Si sumamos todas las dificultades prácticas y epistemológicas con la que se encuentra la investigación en psiquiatría y psicofarmacología y le agregamos que para la industria es potencialmente más redituable la promoción y el marketing que la costosa inversión en investigación, claramente podemos deducir que no encontraremos avances inmediatos y muy novedosos en cuanto a la farmacoterapéutica de estas complicadas patologías.

**Palabras clave:** Depresión - Esquizofrenia - Biomarcadores en psiquiatría - Farmacoterapia - Industria farmacéutica.

## RESEARCH IN PSYCHOPHARMACOLOGY

### Abstract

Research in psychopharmacology began around 1950 with the description of antipsychotic effect of chlorpromazine followed shortly later with the mechanism of action of antidepressants. In these initial phases, pharmacy industry was open to knowledge and made efforts tending to the development to new drugs that showed efficacy and good safety profiles. In parallel development of theories attempting to find the etiology of psychiatric disorders acquired impulse. This review summarizes the new drugs for the treatment of psychiatric disorders currently under development and also presents a short list of the main biomarkers proposed for the diagnosis or the comprehension of the etiopathogeny in Psychiatry.

Several questions arose when brain structures, biochemical pathways, proteins and genes began to be identified in the search for a better comprehension of etiopathogeny of mental disorders. Pharmaceutical industry virtually moved away from this field of research. Epistemological and methodological obstacles in psychopharmacological investigation together with the lack of priority given by industry to this field allow us to predict few advances for the treatment in Psychiatry in the short term.

**Key words:** Depression - Schizophrenia - Pharmaceutical industry - Biomarkers - Pharmacotherapy.

## La investigación en psicofarmacología: sus orígenes

La investigación en psiquiatría ha desafiado el modelo de las ciencias naturales, que sí pudo ser empleado en el resto de las especialidades médicas. Una de las principales herramientas en la investigación en ciencias naturales es la experimentación empleando animales, la que no puede aplicarse de lleno en Psiquiatría, ya que el funcionamiento mental tanto normal como patológico es un fenómeno humano. Por otro lado, la ausencia de lesiones visibles en el examen post-mortem de los cerebros de los pacientes con enfermedades psiquiátricas fue bastante decisivo para que los investigadores de la época encontraran dificultades para realizar estudios en esta área (1).

En los años '50, con más precisión en 1952, con la publicación de la eficacia antipsicótica de la clorpromazina, se dio comienzo la que luego sería considerada la "era de la psicofarmacología". Este descubrimiento, como muchos otros en psiquiatría, fue realizado sin seguir los métodos tradicionales de experimentación. De hecho, muchos de estos descubrimientos fueron realizados sin buscarlos intencionalmente (serendipia). Once años después, Carlsson y sus colegas comienzan a relacionar la neurotransmisión dopaminérgica con la acción antipsicótica de los neurolepticos, y recién en la década de 1970 fue cuando se comprobó, mediante los ensayos de *binding* con marcador radioactivo, la relación directa entre los antipsicóticos y la neurotransmisión dopaminérgica (1). Todos estos hallazgos fueron realizados en animales de experimentación. Pero el mayor desafío fue demostrar la validez de estos constructos para los seres humanos y desarrollar una teoría aceptable sobre la esquizofrenia que englobara todo lo descubierto hasta el momento. En la década de 1980 se fue desarrollando gradualmente la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia. El desarrollo de la tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés) permitió a Farde y colaboradores detectar que para obtener el efecto antipsicótico las drogas tienen que ocupar entre un 65% y un 85% de los receptores dopaminérgicos (2).

Para la década de 1990 se empezaron a aprobar por las agencias gubernamentales los antipsicóticos de segunda generación (efecto más marcado sobre receptores serotoninérgicos que sobre el receptor  $D_2$ ), cuyo mecanismo de acción se va a parecer más al del antipsicótico atípico clozapina, que salió al mercado a principio de la década de 1970 y en 1975 fue retirado del mercado por causar agranulocitosis. Luego fue reintroducido al mercado bajo farmacovigilancia permanente a finales de la década de 1980 (3).

En la siguiente década, con el nuevo siglo, aparece un nuevo antipsicótico, el aripiprazol, con un perfil distinto al de los anteriores fármacos del grupo. Éste posee agonismo parcial sobre los receptores  $D_2$  y  $D_3$  y un potente antagonista del receptor  $5HT_{1A}$ .

Todo este arsenal de fármacos utilizados en el pasado y en la actualidad sólo tiene por objetivo disminuir los síntomas de la enfermedad, ya que no se ha encontrado una cura para tan compleja patología.

En el caso de los antidepresivos, ocurrió algo similar. En 1957 se encuentra el primer compuesto con propiedades antidepresivas, la imipramina, aunque fue desarrollado como antipsicótico. Comienza la "era de los antidepresivos tricíclicos", cuando en 1959 la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de América (FDA por sus siglas en inglés) la aprueba para el tratamiento de la depresión. Durante la década de 1960, se empiezan a gestar dos teorías sobre la etiología de la depresión, la primera fue la noradrenérgica y algunos años después la serotoninérgica (3).

Para finales de la década de 1970 y durante la década de 1980 aparecen los inhibidores selectivos de la recaptación de estas monoaminas provocando un efecto muy importante en el tratamiento de esta patología; se habían conseguido drogas con efectos terapéuticos similares a las primeras, pero con efectos adversos significativamente menos peligrosos. En 1987, la FDA aprueba el antidepresivo fluoxetina, desarrollado por Eli Lilly y este evento da origen al comienzo de la "nueva era de los antidepresivos". Los mismos dominaron el mercado y fueron indiscutiblemente la primera línea de tratamiento de la depresión mayor durante muchos años (incluyendo la actualidad).

Estas drogas inhibidoras selectivas de la recaptación de monoaminas fueron luego usadas para el tratamiento de otros trastornos psiquiátricos como los de ansiedad, el trastorno obsesivo compulsivo, entre otros.

Como había sucedido con los antipsicóticos, en el caso de los antidepresivos también hubo un "atípico", que fue la mirtazapina (aprobada en 1996 por la FDA). Esta droga, no interactúa con los transportadores de monoaminas, sino que bloquea los receptores  $5HT_{2C}$  y adrenérgicos- $\alpha_2$ .

Aquí también, todo el arsenal de fármacos utilizados en el pasado y hasta la actualidad de drogas antidepresivas solo alivian o contrarrestan los signos y síntomas de la enfermedad, pero no tienen propiedades curativas.

## La investigación en la actualidad

En los últimos años se han destinado abundantes recursos a la investigación en psiquiatría, tanto en el ámbito público como en el privado, en el académico y en la industria. Se está buscando desde diferentes vías de investigación entender la "real" etiopatogenia de estos desórdenes a través del estudio de los sistemas, proteínas, estructuras afectadas. El objetivo último es, desde luego, hallar una droga que permita revertir, y no sólo corregir temporalmente, estas anomalías.

La gran mayoría de los trabajos publicados en los últimos años se inscriben en uno de los 2 siguientes grupos; el que apunta a encontrar nuevos blancos moleculares asociados etiopatogénicamente a la enfermedad, y el que se centra en desarrollo de moléculas que puedan acceder a cascadas de señales vinculadas estrechamente con el genoma. Estas 2 formas de encarar la investigación en psicofarmacología no excluyen a la ya conocida búsqueda de nuevas estrategias de tratamiento que pres- tan atención a sistemas de neurotransmisores distintos a

los monoaminérgicos (el adrenérgico-serotoninérgico en el caso de depresión o el dopaminérgico en el caso de la esquizofrenia).

Con respecto a la investigación genética, podemos destacar que en los últimos 10 años, se ha avanzado mucho en este área, identificándose polimorfismos dentro del genoma humano que luego pueden correlacionarse con patologías específicas. En psiquiatría, puntualmente, se han encontrado varios genes involucrados en diferentes trastornos mentales, como TDAH, autismo, trastornos bipolar, esquizofrenia, depresión, trastornos de ansiedad, trastornos de la personalidad, neurocognición (4, 5).

A pesar del interés en relacionar diversos genes con el riesgo de enfermedades psiquiátricas, no se ha podido encontrar un efecto claro para ninguno de ellos, aunque, por ejemplo se ha descrito la asociación de unos 1000 genes con la susceptibilidad a padecer esquizofrenia (5).

En Europa, desde el año 2010 se está llevando a cabo un proyecto multicéntrico elaborado por una red de expertos multidisciplinarios que recibe el nombre de *European Network of Schizophrenia Networks for the Study of Gene Environment Interactions* (EU-GEI). Este consorcio estudia el desarrollo, severidad y curso de la esquizofrenia con el fin de identificar determinantes e interacciones entre ellos que permitan indagar y conocer más profundamente las interacciones gen-ambiente.

Este nuevo horizonte de investigación genética ha abierto un número importante de nuevos interrogantes y nuevos campos de investigación ya que por ejemplo se han postulado orígenes genéticos comunes para la esquizofrenia, el autismo y las distintas formas del trastorno bipolar (6).

Sumado a esto, muchas funciones biológicas han sido asociadas con trastornos psiquiátricos. Por ejemplo, en el caso de la depresión, se puede constatar la alteración en el metabolismo energético, en el transporte celular, en la comunicación celular y en la señalización (7). Pero estos resultados encontrados no son sencillos de interpretar o, al menos, de utilizar en el futuro como blanco molecular farmacológico. Por ejemplo, podemos citar el caso de la proteína HINT1 (*histidine triad nucleotide-binding protein 1*), cuya activación genómica se ha demostrado en pacientes con depresión, mientras que los pacientes con esquizofrenia presentan una reducción en la expresión de esta proteína (7). El resultado encontrado parece muy contundente, pero desde el punto de vista farmacológico resultaría muy difícil encontrar una droga que regule sólo a esta proteína y de encontrarse, resultaría muy poco factible que regule la expresión llevándola a valores normales, sin provocar ni un exceso ni una disminución de la misma.

Otros autores se han enfocado en la sinapsis y en las proteínas encargadas de su estabilidad. Si consideramos sus resultados, que sugieren que tanto en la esquizofrenia como en la depresión la plasticidad sináptica está comprometida y que hay perturbación en las estructuras y funcionalidad del citoesqueleto neuronal, no cabe duda de que las proteínas involucradas se ven afectadas (8, 9, 10).

Si analizamos el estudio de las proteínas sinápticas,

ya se han identificado un número considerable de ellas (hay más de 1000 proteínas identificadas en la densidad pos sináptica), revelando su extrema complejidad molecular (11). Nuestro grupo ha demostrado que el tratamiento con el antidepresivo fluoxetina revierte la disminución de las proteínas sinápticas, pero no la de los neurofilamentos (proteínas estructurales y funcionales del citoesqueleto) asociadas a una alteración conductual que se considera un modelo de depresión en roedores. Cuando se interrumpe el tratamiento con el antidepresivo, con el tiempo dichas proteínas de la sinapsis vuelven a los valores que se encontraban antes del tratamiento (8, 10).

Por otro lado, existe evidencia científica de que los antipsicóticos, cuyo principal mecanismo de acción es a nivel de receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos, modulan también el receptor NMDA (receptor ionotrópico de glutamato) y a las moléculas proteicas de la densidad post sináptica (PSD95, Homer, Shank, DISC1, MAGUK, Kalirin) (12). Todos estos resultados indican una clara alteración en las proteínas antes mencionadas (y en muchas otras no tenidas en cuenta en esta revisión), pero hasta el momento no se ha podido comprender con exactitud cuál es la exacta función biológica de cada una de ellas, así que mucho menos se está en condiciones de desarrollar un fármaco dirigido a revertir las posibles alteraciones encontradas.

Otro campo de investigación muy desarrollado desde el punto de vista de la investigación básica es la del trofismo neuronal. Se sabía desde hace tiempo que en los modelos animales de depresión ocurría una poda de dendritas y una disminución del volumen celular en algunas regiones del cerebro, fundamentalmente el hipocampo. Esto había sido corroborado en humanos por estudios de imágenes (13). La teoría genómica o de las bases celulares y moleculares de la depresión, sostiene que los mecanismos más relevantes inducidos por los antidepresivos, se encontrarían "corriente abajo" de todos los neurotransmisores y receptores estudiados hasta este momento; es decir, que actuarían a nivel de la expresión genética (14). Todos los resultados relacionados con este tópico conducen al factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés), que se encuentra disminuido en todos los modelos animales de depresión, y que sería un punto de convergencia para la acción de todas las drogas antidepresivas. Se propone que la modulación de esta proteína reestablecería la funcionalidad neuronal, afectada en la depresión.

Aparte de los campos de investigación antes mencionados, todos los cuales usan como punto de partida los receptores monoaminérgicos y sus cascadas de señales hacia el núcleo neuronal, otros autores exploraron otros sistemas de neurotransmisión. Una de las vías que está siendo estudiada rigurosamente en este último tiempo es la glutamatérgica (15, 16). Cobra importancia este sistema cuando se demuestra que el estrés crónico en animales puede generar conductas compatibles con un modelo experimental de depresión; se ha observado que el estrés puede activar a esta vía, aparte de la clásica activación hipotálamo-pituitario-adrenal. Por otro lado, el estudio

del mecanismo de acción del antidepresivo tianeptina (aprobado por la FDA en 1988), que originalmente se sugirió que tenía efecto antidepresivo por aumentar la recaptación de serotonina, hoy en día se conoce que promueve, indirectamente, la plasticidad sináptica por modulación de la neurotransmisión glutamatérgica (17, 18).

El litio, utilizado para el tratamiento del trastorno bipolar, entre otros mecanismos de acción inhibe la glucógeno sintetasa 3 kinasa, además de modular la señal intracelular que involucra a Wnt y las cateninas e influye tanto en las vías glutamatérgicas como serotoninérgicas (19, 20). Además del litio, otras drogas estabilizantes del humor como la carbamazepina y la lamotrigina modulan la neurotransmisión glutamatérgica, ya sea de manera directa (caso de la lamotrigina) o de manera indirecta (carbamazepina). Por otro lado, el ácido valproico, posee efecto similar antidepresivo en animales (21) y también ejerce una modulación de la vía del glutamato.

Por otro lado, se ha demostrado en varios estudios que los antipsicóticos pueden afectar la neurotransmisión glutamatérgica a diferentes niveles, pueden regular la formación y sinaptogénesis de las espinas dendríticas, además de la expresión, el tráfico y el funcionamiento de la proteína de la post sinapsis (9).

En estos últimos 5 años se ha profundizado mucho en el estudio del manejo de la depresión y el glutamato, en esta vía se está estudiando el bloqueo de los receptores metabotrópicos tipo 2, tipo 5 y tipo 7 del receptor de glutamato y el bloqueo de la subunidad NR2B del receptor ionotrópico de NMDA de glutamato (3, 22, 23).

Aparte de la investigación básica, la industria farmacéutica está desarrollando nuevas drogas. A continuación se detallarán alguna de ellas que ya están en el mercado o que están en proceso de aprobación.

*Brexiprazol*: es un modulador de la actividad de serotonina-dopamina que actúa como agonista parcial, con similar potencia, de los receptores 5HT<sub>1A</sub> y D<sub>2</sub>. Por otro lado es antagonista de los receptores 5HT<sub>2A</sub> y de los noradrenérgicos  $\alpha$ . Está siendo probado en esquizofrenia (24).

*Glyx-13*: es un agonista parcial del sitio de glicina de la subunidad NRB2 del receptor NMDA de glutamato (25). Actualmente en fase III en protocolos de depresión.

*Ezogabina (retigabina)*: es una droga antiepiléptica que está siendo estudiada en depresión mayor como antidepresiva. Su mecanismo de acción principal es la activación de los canales de voltaje de potasio Kv7, mientras que además, como mecanismo de acción secundario aumenta la inhibición gabaérgica y a altas dosis inhibe al receptor ionotrópico de glutamato (kainato) y los canales de sodio-calcio (26).

*Basimglurant*: es un modulador alostérico negativo de los receptores metabotrópicos subtipo 5 del glutamato. Actualmente en fase III en protocolos de depresión (22, 27).

*Lisdexamfetamina dimesilato*: es una pro-droga inactiva de la D-anfetamina aprobada para el tratamiento del TDAH. Actualmente está en fase III en estudios con pacientes que sufren esquizofrenia, y en combinación con antidepresivos en depresión mayor (28).

*ITI-007*: es un potente antagonista de los receptores 5HT<sub>2A</sub> y en menor medida de los D<sub>2</sub> y el transportador de serotonina (29). Está siendo estudiada para el tratamiento de la esquizofrenia, actualmente en fase III.

*Mifepristona*: es un antagonista de los receptores de glucocorticoides con efecto inhibitorio sobre el transportador de serotonina (30). Está siendo investigado en estudios de depresión y en estrés post traumático.

*Cariprazina*: es un agonista parcial de los receptores D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> (con mayor selectividad por el segundo), además es un agonista parcial del 5HT<sub>1A</sub> y antagonista de los 5HT<sub>2B</sub>. Está siendo estudiado para ser usado en esquizofrenia y en trastorno bipolar de tipo I (31, 32).

En la Tabla 1 podemos encontrar las moléculas registradas que se encuentran en fase clínica de investigación (33).

## El futuro de la investigación en psiquiatría

La gran mayoría de las condiciones que afectan a quienes realizan una consulta psiquiátrica consiste en una asociación entre distintas agrupaciones signosintomatológicas, en las que el trasfondo genético tiene algún papel cuya importancia es difícil de ponderar. Esto dificulta sobremanera el hallazgo de curas efectivas, entendiéndose por ellas algún procedimiento que restablezca

**Tabla 1.** Moléculas en fase clínica de investigación.

Laboratorio	Denominación	Fase clínica	Patología
Abbott	ABT 436	II	Depresión
AbbVie	ABT 126	II	Esquizofrenia
Acadia Pharmaceuticals	ACP104	II	Esquizofrenia
Alkermes Inc.	ALKS 5461	III	Depresión
Astellia Pharma Inc.	FX 949E	II	Depresión
AstraZeneca	AZD 6765	II	Depresión
AstraZeneca	TC 5214	II	Depresión
AstraZeneca	AZD 8529	II	Esquizofrenia

Avanir Pharmaceuticals	AVP 786	II	Depresión
BioLite Inc.	PDC 1421	II	Depresión
Boheringer Ingelheim	BI 409306	II	Esquizofrenia
Brain Cell Inc.	BCI 540	II	Depresión
Cerecor Inc.	CERC 301	II	Depresión
Eli Lilly	LY 2216684	II	Depresión
Eli Lilly	LY 2940094	II	Depresión
Eli Lilly	LY 2140023	II	Esquizofrenia
Epix Pharmaceuticals	PRX 00023	II	Depresión
e-Therapeutics PLC	ETC 6103	II	Depresión
Forest Laboratories	RGH 188	II	Esquizofrenia
Foum Pharmaceuticals	EVP 6124	II	Esquizofrenia
Glaxo Smith Kline	GSK 163090	II	Depresión
Glaxo Smith Kline	GW 597599B	II	Depresión
Glaxo Smith Kline	GW 679769	II	Depresión
Glaxo Smith Kline	GW 856553X	II	Depresión
Glaxo Smith Kline	GSK 372475	II	Depresión
Glaxo Smith Kline	GSK 561679	II	Depresión
Glaxo Smith Kline	GW 856553	II	Depresión
Glaxo Smith Kline	GSK 239512	II	Esquizofrenia
GW Research Ltd.	GWP 42003	II	Esquizofrenia
Hoffmann La Roche	RO 4917523	II	Depresión
Hoffmann La Roche	RO 4995819	II	Depresión
Janssen	JNJ 40411813	II	Depresión
Johnson and Johnson Pharmaceuticals	R 092670	II	Esquizofrenia
Johnson and Johnson Pharmaceuticals	JNJ 37822681	II	Esquizofrenia
Lundbeck	LuAA 34893	II	Depresión
Lundbeck	LuAA24530	II	Depresión
Merck Sharp & Dohme	MK 6096	II	Depresión
Merck Sharp & Dohme	MK 8777	II	Depresión
Merck Sharp & Dohme	MK 0557	II	Esquizofrenia
Merck Sharp & Dohme	MK 5757	II	Esquizofrenia
Merck Sharp & Dohme	MK 8998	II	Esquizofrenia
Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation	MP 214	II	Esquizofrenia
Naurex Inc.	GLYX 13	II	Depresión
Novartis	AQW 051	II	Esquizofrenia
Ono Pharma Inc.	ONO 2333Ms	II	Depresión
Otsuka Pharmaceuticals	OPC 34712	II	Depresión
Pfizer	CP 101606	II	Depresión
Pfizer	CP 601927	II	Depresión
Pfizer	PF 02545920	II	Esquizofrenia
Reviva Pharmaceuticals	RP 5063	II	Esquizofrenia

Rexahn Pharmaceuticals	RX 10100	II	Depresión
Sanofi	SSR 411298	II	Depresión
Sanofi	SSR149415	II	Depresión
Sunovion	SEP 225289	II	Depresión

el bienestar y la salud en forma duradera y más allá de la continuidad del tratamiento (34).

Las disfunciones biológicas, psicológicas o de la conducta resultan esquivas para la aplicación convencional del método científico (34). Hasta el momento no tenemos un marcador genético, físico, molecular o de otro tipo que sea inequívoco para la identificación de una enfermedad psiquiátrica. Es cierto que en los últimos años se han asociado varios genes con diferentes patologías, lo que permite en algunos casos predecir el riesgo de incidencia del desorden, pero la baja reproducibilidad de los resultados sumada a la compleja relación entre genes y comportamiento, a la que debemos agregar la compleja interacción entre estos factores y el medio ambiente en cada individuo hace virtualmente

inaplicable la metodología típica de investigación de las ciencias médicas (34).

En cuanto a los marcadores moleculares como predictores o diagnóstico de los trastornos psiquiátricos estamos recién comenzando a entenderlos. En la Tabla 2 podemos encontrar algunas de las proteínas candidatas a ser predictores de estas patologías. Un punto importante al que tenemos que arribar es poder realizar un análisis comparativo de la cuantificación y de la funcionalidad de las proteínas en el estado normal versus el estado patológico lo cual nos puede ayudar comprender mejor la enfermedad (35). Además, nos puede guiar a identificar o desarrollar nuevas drogas que apunten a restablecer la cantidad y la funcionalidad de estas proteínas alteradas.

**Tabla 2.** Proteínas propuestas como biomarcadores de diferentes patologías psiquiátricas (7, 35).

Patología	Posible biomarcador	Estudio en animal o Humano	Tejido	Función
Depresión/ Ansiedad	Gliosialasa-1	Animal	Corteza pre frontal	Energía y metabolismo del glutatión
Depresión/ Ansiedad	Proteína relacionada con la dihidropirimidinas-2	Animal	Corteza pre frontal	Energía y metabolismo del glutatión
Depresión/ Ansiedad	Prohibitin-2 (PHB2)	Animal	Cerebro	Función mitocondrial
Depresión/ Ansiedad	Prohibitin	Animal	Hipocampo	Función mitocondrial
Depresión/ Ansiedad	Miembro 5 de la familia 25 del transportador de solute (SLC25A5)	Animal	Cerebro	Función mitocondrial
Depresión/ Ansiedad	Canal aniónico 3 dependiente de voltaje (VDAC3)	Animal	Cerebro	Función mitocondrial
Depresión/ Ansiedad	Isocitrato deshidrogenasa	Animal	Cerebro	Función mitocondrial
Depresión/ Ansiedad	LASP-1	Animal	Hipocampo	Traducción de señales y metabolismo energético
Depresión/ Ansiedad	Fascin	Animal	Hipocampo	Traducción de señales y metabolismo energético
Depresión/ Ansiedad	Proteína asociada al receptor de serotonina	Animal	Cerebro	Múltiples funciones

Depresión/ Ansiedad	Proteína unida a los nucleótidos trivalentes de histidina-1 (HINT-1)	Humano	Cerebro	Metabolismo energético y funciones sinápticas
Esquizofrenia	HSP 72kDa	Animal	Corteza	Metabolismo energético
Esquizofrenia	Superóxido dismutasa soluble	Animal	Corteza	Metabolismo energético
Esquizofrenia	Subunidad beta de la ATP sintasa mitocondrial	Animal	Corteza	Metabolismo energético
Esquizofrenia	PDH	Animal	Corteza	Metabolismo energético
Esquizofrenia	Beta actina	Animal	Corteza	Metabolismo energético
Esquizofrenia	HSP 70kDa mitocondrial	Animal	Corteza	Metabolismo energético
Esquizofrenia	Enolasa	Animal	Corteza	Metabolismo energético
Esquizofrenia	HSP 60 kDa	Animal	Corteza	Metabolismo energético
Esquizofrenia	HSP 72 kDa	Animal	Corteza	Metabolismo energético
Esquizofrenia	Aldolasa C	Humano	Cerebro	Metabolismo energético
Esquizofrenia	Enolasa gama	Humano	Cerebro	Metabolismo energético
Esquizofrenia	Aconitasa	Humano	Cerebro	Metabolismo energético
Esquizofrenia	Hexokinasa	Humano	Cerebro	Metabolismo energético
Esquizofrenia	Gliceraldehído 3 fosfato deshidrogenasa	Humano	Cerebro	Metabolismo energético
Esquizofrenia	ATPasa mitocondrial	Humano	Cerebro	Metabolismo energético
Trastorno bipolar	GFAP	Humano	Corteza	Diferenciación celular
Trastorno bipolar	Proteína relacionada con la dihidropirimidasa-2	Humano	Corteza	Diferenciación celular
Trastorno bipolar	Anhidrasa carbónica	Humano	Corteza	Diferenciación celular
Trastorno bipolar	Fructosa bifosfatasa	Humano	Corteza	Diferenciación celular
Trastorno bipolar	Aldolasa C	Humano	Corteza	Diferenciación celular

## Conclusiones

Las dificultades prácticas e incluso epistemológicas que enfrenta la investigación tanto en psiquiatría en general como en psicofarmacología hacen que el avance en el conocimiento, así como la obtención de información original con potencialidad traslacional sean lentos. Sería deseable un movimiento del interés desde el campo de las monoaminas y los neurotransmisores al de otras señales y elementos estructurales que sin lugar a dudas están modificados en gran parte de las patologías psiquiátricas. El papel de la industria farmacéutica hasta

ahora ha sido hegemónico en el desarrollo de recursos farmacoterapéuticos, y es posible que su inclinación a privilegiar las estrategias de promoción y *marketing* por sobre las más costosas de investigación explique en parte las muy pocas novedades realmente interesantes que se les ofrecen a los psiquiatras para su práctica farmacoterapéutica.

## Declaración de conflictos de intereses

El autor declara no tener conflictos de intereses ■

## Referencias bibliográficas

- Wikinski S. Psicofármacos y teorías etiopatogénicas en psiquiatría. Del contexto de descubrimiento al obstáculo epistemológico. *Vertex* 2008; 19 (80): 196-202.
- Farde L, Wiesel FA, Halldin C, Sedvall G. Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45 (1): 71-6.
- Millan MJ, Goodwin GM, Meyer-Lindenberg A, Ove Ogren S. Learning from the past and looking to the future: Emerging perspectives for improving the treatment of psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25 (5): 599-656.
- Salamanca-Ortiz D, Vergara-Vergara J, Escobar-Cordoba, Rodriguez-Gama y Caminos-Pinzón J. Avances genéticos y moleculares en el estudio de trastornos mentales. *Rev Fac Med* 2014; 62: 319-24.
- Valiente A, Lafuente A, Bernardo M. Systematic review of the Genomewide Association Studies (GWAS) in schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2011; 4 (4): 218-27.
- Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, Sklar P. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009; 460 (7256): 748-52.
- Martins-de-Souza D. Proteomics, metabolomics, and protein interactomics in the characterization of the molecular features of major depressive disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2014; 16 (1): 63-73.
- Reinés A, Cereseto M, Ferrero A, Bonavita C, Wikinski S. Neuronal cytoskeletal alterations in an experimental model of depression. *Neuroscience* 2004; 129 (3): 529-38.
- de Bartolomeis A, Latte G, Tomasetti C, Iasevoli F. Glutamatergic postsynaptic density protein dysfunctions in synaptic plasticity and dendritic spines morphology: relevance to schizophrenia and other behavioral disorders pathophysiology, and implications for novel therapeutic approaches. *Mol Neurobiol* 2014; 49 (1): 484-511.
- Reinés A, Cereseto M, Ferrero A, Sifonios L, Podestá MF, Wikinski S. Maintenance treatment with fluoxetine is necessary to sustain normal levels of synaptic markers in an experimental model of depression: correlation with behavioral response. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33 (8): 1896-908.
- Durand A. The molecular era of psychiatry. *Acta Med Per* 2007; 24 (2): 121-5.
- Iasevoli F, Tomasetti C, Buonaguro EF, de Bartolomeis A. The glutamatergic aspects of schizophrenia molecular pathophysiology: role of the postsynaptic density, and implications for treatment. *Curr Neuropharmacol* 2014; 12 (3): 219-38.
- Duman RS, Li N. A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012; 367 (1601): 2475-84.
- Cereseto M, Ferrero A. El mecanismo de acción de los anti-depresivos a la luz de la teoría genómica de la depresión. *Vertex* 2003; 14 (51): 30-5.
- Ferrero A, Cereseto M. Neurotransmisión glutamatérgica, depresión y antidepresivos. *Vertex* 2004; 15 (56): 91-8.
- Ferrero A, Cereseto M. Excitotoxicidad: teorías y enfermedades relacionadas. *Vertex* 2004; 15 (58): 251-8.
- McEwen BS, Chattarji S, Diamond DM, Jay TM, Reagan LP, Svenningsson P, Fuchs E. The neurobiological properties of tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. *Mol Psychiatry* 2010; 15 (3): 237-49.
- Kasper S, McEwen BS. Neurobiological and clinical effects of the antidepressant tianeptine. *CNS Drugs* 2008; 22 (1): 15-26.
- Duman RS, Voleti B. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends Neurosci* 2012; 35 (1): 47-56.
- Ferrero A, Cereseto M, Sifonios L. La señalización via WNT y su relación con enfermedades psiquiátricas. *Vertex* 2006; 17 (67): 165-71.
- Ferrero AJ, Cereseto M, Sifonios LL, Reinés A, Peixoto E, Rubio MC, Wikinski S. Cytoskeleton of hippocampal neurons as a target for valproic acid in an experimental model of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31 (7): 1419-28.
- Lindemann L, Porter RH, Scharf SH, Kuennecke B, Bruns A, von Kienlin M, et al. Pharmacology of basimglurant (RO4917523, RG7090), a unique metabotropic glutamate receptor 5 negative allosteric modulator in clinical development for depression. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 353 (1): 213-33.
- Jaeschke G, Kolczewski S, Spooren W, Vieira E, Bitter-Stoll N, Boissin P, et al. Metabotropic glutamate receptor 5 negative allosteric modulators: discovery of 2-chloro-4-[1-(4-fluorophenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]pyridine (basimglurant, RO4917523), a promising novel medicine for psychiatric diseases. *J Med Chem* 2015; 58 (3): 1358-71.
- Correll CU, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD, et al. Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Acute Schizophrenia: A 6-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2015; en prensa.
- Burgdorf J, Zhang XL, Nicholson KL, Balster RL, Leander JD, Stanton PK, et al. GLYX-13, a NMDA receptor glycine-site functional partial agonist, induces antidepressant-like effects without ketamine-like side effects. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38 (5): 729-42.
- Orhan G, Wuttke TV, Nies AT, Schwab M, Lerche H. Retigabine/Ezogabine, a KCNQ/K(V)7 channel opener: pharmacological and clinical data. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13 (12): 1807-16.
- Jaeschke G, Kolczewski S, Spooren W, Vieira E, Bitter-Stoll N, Boissin P, et al. Metabotropic glutamate receptor 5 negative allosteric modulators: discovery of 2-chloro-4-[1-(4-fluorophenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]pyridine (basimglurant, RO4917523), a promising novel medicine for psychiatric diseases. *J Med Chem* 2015; 58 (3): 1358-71.
- Madhoo M, Keefe RS, Roth RM, Sambunaris A, Wu J, Trivedi MH, et al. Lisdexamfetamine dimesylate augmentation in adults with persistent executive dysfunction after partial or full remission of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39 (6): 1388-98.
- Davis RE, Vanover KE, Zhou Y, Braši JR, Guevara M, Bisuna B, et al. ITI-007 demonstrates brain occupancy at serotonin 5-HT(2A) and dopamine D (2) receptors and serotonin transporters using positron emission tomography in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2015; en prensa.
- Li C, Shan L, Li X, Wei L, Li D. Mifepristone modulates serotonin transporter function. *Neural Regen Res.* 2014; 9 (6): 646-52.
- Gao Y, Peterson S, Masri B, Hougland MT, Adham N, Gyertyán I, et al. Cariprazine exerts antimanic properties and interferes with dopamine D2 receptor  $\beta$ -arrestin interactions. *Pharmacol Res Perspect* 2015; 3 (1): e00073.
- Sachs GS, Greenberg WM, Starace A, Lu K, Ruth A, Laszlovszky I, et al. Cariprazine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *J Affect Disord* 2015; 174: 296-302.
- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [Internet]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
- López-Ibor JJ, López-Ibor MI. Paving the way for new research strategies in mental disorders. First part: the recurring crisis of psychiatry. *Actas Esp Psiquiatr* 2013; 41 (1): 33-43.
- Patel S. Role of proteomics in biomarker discovery: prognosis and diagnosis of neuropsychiatric disorders. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2014; 94: 39-75.

# El modelo social de la discapacidad en Argentina: paradigma de la toma de decisiones con apoyos y salvaguardas en el nuevo Código Civil argentino

Esteban Toro Martínez

*Médico especialista en Psiquiatría y Medicina Legal  
Médico Forense de la Corte Suprema de Justicia de la Nación  
Profesor Titular de Psiquiatría Forense de la Carrera de Especialistas en Psiquiatría, Instituto Superior de Posgrado, APSA  
Profesor Titular de Legislación en Salud Mental, Maestría en Gestión en Salud Mental, ISALUD  
Docente Adscripto al Departamento de Salud Mental, Facultad de Medicina, UBA  
Email: etoromartinez@gmail.com.ar*

## Introducción

*Antecedentes del paradigma jurídico tutelar con sustitución de la voluntad en el Código Civil de Vélez Sarsfield*

En la Argentina nuestro actual Código Civil (C.C.) rige desde el 1° de enero de 1871. Su autor, el célebre Vélez Sarsfield, inspirado en el *Esboço* de Freitas y recogiendo la evolución de la tradición romana, introdujo en nuestro *corpus legal* la dicotomía caracterizada por

la presencia de salud mental-capacidad vs. ausencia de salud mental-incapacidad. De este modo, quedaban por un lado los “sanos” dotados de plena capacidad y por el otro los enfermos “insanos” desprovistos de toda capacidad (incapacitados) para la realización de todos los actos de la vida civil.

Este paradigma se erigió sobre la base de la joven psiquiatría decimonónica y sus novedosas clasificaciones,

---

## Resumen

En los últimos años en la Argentina se han sancionado un conjunto de leyes especiales y un nuevo Código Civil y Comercial que pone el marco normativo argentino en consonancia con los Tratados de Derechos Humanos y en particular con la Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad. De este modo se ha dejado atrás el paradigma protectorio tutelar de sustitución de la voluntad, por el nuevo paradigma de derecho a la capacidad en igualdad de condiciones con asistencia en las decisiones mediante sistemas de apoyos y salvaguardias.

**Palabras clave:** Capacidad - Restricción de capacidad - Incapacidad - Apoyos - Salvaguardias.

THE SOCIAL MODEL OF DISABILITY IN ARGENTINA: PARADIGM OF DECISION-MAKING SUPPORT AND SAFEGUARDS IN THE NEW ARGENTINE CIVIL CODE

## Abstract

There has been a new framework with new laws and a new Code in Argentina in recent years in order to put its legal system in congruence with International Conventions on Human Rights and in particular with the Convention on the Rights of Persons with Disabilities. Through this new laws Argentina legal system recognize that persons with disabilities enjoy capacity on an equal basis with others in all aspects of life and the State shall take appropriate measures to provide access by persons with disabilities to the support they may require in exercising their legal capacity with safeguards.

**Key words:** Capacity - Legal capacity on equal basis - Disability - Support - Safeguards.

---

que llenaban de entusiasmo al campo de la investigación científica en la psiquiatría y sobre la noción de tutela al débil de mente o espíritu tomada de la tradición romana. Esto quedaba claramente reflejado en la redacción del artículo 141 del C.C. previo a su modificación en 1968: "*Se declaran dementes los individuos de uno y otro sexo que se hallen en estado habitual de manía, demencia o imbecilidad, aunque tengan intervalos lúcidos, o la manía sea parcial*" (1).

Puede apreciarse en la terminología técnica utilizada en la redacción, la huella de la obra de Pinel y de su discípulo Esquirol pero atento a las sempiternas dificultades que la nosografía psiquiátrica ha ofrecido como desafío y como obstáculo al derecho y a la ciencia el codificador en el artículo 3615 del C.C. párrafo 2 expresó que la demencia era una expresión genérica que designaba a todas las variedades de la locura. De esta manera, comprobada la enfermedad, se decretaba la incapacidad para ejercer sus derechos de un modo absoluto y el insano quedaba sometido a curatela. El artículo 475 del C.C. (De la curatela) completa el círculo: "*los declarados incapaces son considerados como los menores de edad en cuanto persona y bienes. Las leyes sobre la tutela de los menores se aplicarán a la curaduría de los incapaces*" (2).

Pero para comprender cabalmente cómo se llegó a dicho artículo 141 del C.C., debe realizarse una breve reseña del Derecho Romano (DR) y será sorprendente descubrir la vigencia de aquél sobre este aspecto en este siglo XX que, en materia de capacidad, finalizó con la Convención de los Derechos de las Personas con Discapacidad (CDPD) del año 2006.

En el DR se destacaron dos expresiones a lo largo de los tiempos: *los furiosus (furiosus) et demens* o *mente cap-tus* que en algunas ocasiones, se utilizaron como sinónimos de enajenación mental y en otras, para discriminar por un lado entre furiosos o violentos y por el otro, en débiles de mente pero con las mismas consecuencias jurídicas. Sin embargo, entre los estudiosos del DR algunos estiman que para los primeros se suspendía la capacidad de obrar o del ejercicio de derecho, mientras que para los segundos les correspondía la asignación de un curador atento a que su condición acarrearía una incapacidad absoluta (1, 2).

Asimismo, mientras que en el DR se fueron suprimiendo muchas de las diferencias entre la tutela y la curatela, en el Reino de Castilla la primera correspondió a los menores impúberes y la segunda para los menores adultos o púberes (hasta que cumplieran la mayoría de edad a los 25 años) con el acento puesto en la administración de los bienes. Finalmente, con el descubrimiento de América, el Derecho Castellano pasó a las Indias y el sistema de tutelas y curatelas se prolongó desde el 25 de mayo de 1810 hasta la codificación definitiva (2).

De lo hasta aquí desarrollado se desprende que se establecían dos formas de afecciones, una más grave que la otra, a las cuales se le asignaban distintas consecuencias legales a la hora de determinar el ejercicio de sus derechos y la oferta de protección a través de sistemas de curatelas. En consecuencia, es importante para comprender los conceptos de nuestro C.C., conocer qué entiende la doctrina jurídica por capacidad, sus tipos y por incapacidad.

La capacidad es la aptitud de las personas para adquirir derechos y contraer obligaciones. Esta puede referirse al goce de los derechos o a su ejercicio; en el primer caso, es la capacidad de derecho y en el segundo, se trata de la capacidad de hecho o de ejercicio. Por lo tanto hay 2 tipos de capacidades: a) De Derecho que es aquella que se inicia desde el momento mismo de la concepción en el seno materno y es la aptitud presentada por las personas para adquirir y gozar de derechos que no les estén prohibidos; y b) De Hecho, de ejercicio o de obrar que es la aptitud para adquirir derechos y contraer obligaciones (3). De este modo, el artículo 52 del C.C. estipula que las personas de existencia visible (los seres humanos) son precisamente *capaces* de adquirir derechos o contraer obligaciones reputándose como tales (*capaces*) todos los que en este Código no están expresamente declarados incapaces y a éstos les serán permitidos todos los actos y derechos que no les fueren expresamente prohibidos (artículo 53 C.C.). En consecuencia, en el artículo 54 del C.C. se demarca quiénes tiene incapacidad absoluta: 1°) las personas por nacer; 2°) los menores impúberes; 3°) los dementes; 4°) los sordomudos que no saben darse a entender por escrito; el artículo 56 de C.C. establece que los incapaces pueden, sin embargo, adquirir derechos o contraer obligaciones por medio de los representantes necesarios que les da la ley, y en el artículo 58 se estipula que este Código protege a los incapaces, pero sólo para el efecto de suprimir los impedimentos de su incapacidad, dándoles la representación que en él se determina, y sin que se les conceda el beneficio de restitución, ni ningún otro beneficio o privilegio.

En esta apretada síntesis se da cuenta que el objetivo del instituto de la incapacidad es el de brindar protección con el objetivo de suprimir los impedimentos que la incapacidad ocasiona, protección que se da a través de la representación (4).

El avance en las conceptualizaciones psicopatológicas y en las terapéuticas fue marcando en las enfermedades mentales un espectro de gradaciones de gravedad que fue tornando al Código insuficiente en su finalidad tutelar y así se llegó a la reforma Borda de 1968, en la cual se redefinió quiénes serán considerados incapaces creando además la figura de la inhabilitación; esta última, destinada a proteger a aquellos que portaban una enfermedad mental de menor gravedad que la contemplada bajo la insania. Para ser claros, la inhabilitación no consistía en un régimen más benigno de restricciones a la capacidad, aunque en los hechos lo fuera, sino que implicaba la posibilidad de proteger de actos jurídicos perjudiciales para sí, en aquellas personas que aún no se encontraban en peligro por su enfermedad, pero que del ejercicio de la plena capacidad se estimara que sí. La mencionada reforma modificó la redacción del artículo 141 del C.C.: "*se declaran incapaces por demencia las personas que por causa de enfermedades mentales no tienen aptitud para dirigir su persona o administrar sus bienes*" (4). Adviértase que retiró de su redacción la condición de "*estado habitual*" que contemplaba la versión anterior de dicho artículo. No obstante la doctrina acepta que tal enfermedad mental debe ser habitual, actual y de sufi-

ciente gravedad (1). En relación a las nuevas formas de patologías menos graves que quedaban desprotegidas bajo la concepción del paradigma tutelar, esta reforma introdujo el artículo 152 bis: *"Podrá inhabilitarse judicialmente: 1º) A quienes por embriaguez habitual o uso de estupefacientes estén expuestos a otorgar actos jurídicos perjudiciales a su persona o patrimonio; 2º) A los disminuidos en sus facultades cuando sin llegar al supuesto previsto en el artículo 141 de este Código, el juez estime que del ejercicio de su plena capacidad pueda resultar presumiblemente daño a su persona o patrimonio ... Se nombrará curador al inhabilitado y se aplicarán en lo pertinente las normas relativas a la declaración de incapacidad por demencia y rehabilitación. Sin la conformidad del curador los inhabilitados no podrán disponer de sus bienes por actos entre vivos. Los inhabilitados podrán otorgar por sí solos actos de administración, salvo los que limite la sentencia de inhabilitación teniendo en cuenta las circunstancias del caso"* (4). Al respecto resulta de suma importancia prestar atención al tiempo verbal, atento que para el artículo 141 del C.C. se declararán incapaces a aquellas que a causa de sus enfermedades mentales no tengan aptitud -tiempo verbal presente- para dirigir su persona o administrar sus bienes mientras que para el artículo 152 bis del C.C. inciso 2º podrá inhabilitarse judicialmente a los disminuidos en sus facultad (toda vez que) el juez estime que del ejercicio de su plena capacidad pueda resultar -tiempo verbal potencial- presumiblemente daño a su persona o patrimonio.

Por lo dicho hasta aquí el Código de Vélez Sarsfield previó en su versión de 1871 un sistema de representación legal, necesario, universal, controlado y promiscuo (porque más allá del representante interviene el Ministerio Público) (2). El Código actual, tras la reforma de 1968, promueve 2 tipos de medidas de protección: un sistema de representación y un sistema de asistencia en función del *quantum de gravedad*. La voluntad del insano, o declarado incapaz, queda reemplazada por la del representante legal quien ejercerá la prerrogativas jurídicas en todos los actos jurídicos que correspondan; mientras que en el caso del inhabilitado funcionará un sistema de asistencia que permite al asistido ejercer sus derechos de administración personalmente, pero para aquellos actos de importancia tales como los de disposición entre vivos u otros que limite la sentencia, deberá contar con la asistencia del curador; porque, esencialmente, la restricción de la capacidad se circunscribe a determinados tipos de actos pero manteniendo la capacidad genérica (5). En la insania la voluntad del declarado incapaz es reemplazada por la del curador y en la inhabilitación se produce una integración de voluntades. La vigilancia se concreta con la necesidad de obtener autorización del asistente y esa conformidad o autorización también complementaria del acto es el asentimiento, que se presta en cada acto.

### **Convención de las Naciones Unidas sobre los derechos de las personas con discapacidad: el modelo social de la discapacidad**

La CDPD es un tratado internacional en el que se recogen los derechos de las personas con discapacidad

así como las obligaciones de los Estados Partes integrantes en la Convención a los fines de promover, proteger y asegurar esos derechos. En la Convención se establecen 2 mecanismos de aplicación: el Comité sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad, encargado de supervisar la aplicación de la Convención, y la Conferencia de los Estados Partes, encargada de examinar cuestiones relacionadas con la aplicación de la Convención.

La Asamblea General de las Naciones Unidas la aprobó el 13 de diciembre de 2006 y se abrió a la firma el 30 de marzo de 2006. El Protocolo Facultativo de la Convención es un tratado internacional en el que se demarcan 2 procedimientos con la finalidad de reforzar la aplicación y supervisión de la convención. El primero de ellos es un procedimiento individual de comunicaciones que permite a las personas presentar peticiones ante el Comité denunciando violaciones de sus derechos; el segundo es un procedimiento de investigación que dota a la Convención de autoridad para investigar violaciones graves o sistemáticas de la Convención. La influencia de esta Convención es de tal envergadura que ante un diferendo en relación a los Principios para la protección de los enfermos mentales y para el mejoramiento de la atención de la salud mental -que en Argentina es Ley- y la propia Convención, ésta deberá prevalecer sobre aquella. Nuestro país, en virtud de lo dispuesto por artículo 75 inciso 22 1º párrafo de nuestra Carta Magna (CM), aprobó mediante ley 26.378, sancionada el 21/05/08, promulgada el 06/06/08 y publicada en el Boletín Oficial (B.O.) el 09/06/08 la CDPD y su protocolo facultativo. De este modo, la CDPD tiene jerarquía supralegal, encontrándose por debajo de la CM y por encima del C.C.

Si bien todos los instrumentos de Derechos Humanos (DD.HH) son aplicables a las personas con discapacidad, la Convención es necesaria a fin de tener una reafirmación clara de que los derechos de las personas con discapacidad son DD.HH y de reforzar el respeto de los mismos. Para su elaboración se partió del diagnóstico de que los mismos no se estaban respetando. De este modo, la CDPD es el primer instrumento de derechos humanos del siglo XXI y el primer instrumento legalmente vinculante que protege de manera general los derechos de las personas con discapacidad.

Entre los antecedentes de DD.HH cabe destacarse (6):

1. Declaración Americana de los Derechos y Deberes del Hombre;
2. Declaración Universal de Derechos Humanos;
3. Pacto Internacional de Derechos Económicos Sociales y Culturales;
4. Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos;
5. Convención Internacional sobre la Eliminación de todas las Formas de Discriminación Racial;
6. Convención Americana de Derechos del Hombre (Pacto de San José de Costa Rica);
7. Convención sobre la Prevención y Sanción del Delito de Genocidio;
8. Convención sobre la Eliminación de todas las Formas de Discriminación contra la Mujer;

9. Convención contra la Tortura y otros Tratos o Penas Cruels, Inhumanos o Degradantes;

10. Convención de los Derechos del Niño;

11. Convención internacional sobre la protección de los derechos de todos los trabajadores migratorios y de sus familiares;

12. Convención internacional para la protección de todas las personas contra las desapariciones forzadas;

13. Convención sobre los derechos de las personas con discapacidad.

Por su parte, en lo que a Discapacidad específicamente se refiere, se destacan:

1. Declaración de los Derechos de las Personas con Discapacidad (1995);

2. Programa de Acción Mundial para las Personas con Discapacidad (1981);

3. Principios para la protección de los enfermos mentales y para el mejoramiento de la atención de la salud mental (1991) (en adelante Principios);

4. Normas Uniformes sobre la igualdad de oportunidades para las personas con discapacidad (1993).

Si bien en la Convención no se recogen derechos humanos nuevos, se establecen en ella con mayor precisión. La estructura general es la siguiente: preámbulo; propósito; definiciones; principios generales; obligaciones; derechos específicos; medidas para promover la aplicación; cooperación internacional; aplicación y seguimiento; y disposiciones finales.

En el preámbulo de la CDPD, inciso e) se lee: *“reconociendo que la discapacidad es un concepto que evoluciona y que resulta de la interacción entre las personas con deficiencias y las barreras debidas a la actitud y al entorno que evitan su participación plena y efectiva en la sociedad, en igualdad de condiciones”* y en el artículo 1º, 2º párrafo resalta que: *“las personas con discapacidad incluyen a aquellas que tengan deficiencias físicas, mentales, intelectuales o sensoriales a largo plazo que, al interactuar con diversas barreras, puedan impedir su participación plena y efectiva en sociedad, en igualdad de condiciones con las demás”* (7).

De este modo puede apreciarse que en la Convención no figura una definición taxativa de “discapacidad” ni “de personas con discapacidad”, pero existe un reconocimiento de que la discapacidad es un concepto que evoluciona y que resulta de procesos dinámicos que surgen de la interacción de la persona con deficiencia por un lado y las barreras debidas a la actitud y al entorno que dificultan o impiden la participación plena y efectiva en sociedad en igualdad de condiciones con los demás.

El propósito de la presente Convención es *“promover, proteger y asegurar el goce pleno y en condiciones de igualdad de todos los derechos humanos y libertades fundamentales por todas las personas con discapacidad y promover el respeto de su dignidad inherente”* (artículo 1º, 1º párrafo). Desde el modelo social de la discapacidad se asume que la raíz del problema no está en las condiciones individuales del sujeto sino en las limitaciones de la sociedad para asegurar adecuadamente la necesidades de las personas, variando la misma según los distintos contextos procurando que las respuestas sociales sean proporcionadas

desde el respeto a la igual dignidad inherente a su condición de persona y el respeto de su libertad (7).

En el artículo 3º se establecen los principios generales entre los que se destacan: *“a) el respeto de la dignidad inherente, la autonomía individual, incluida la libertad de tomar las propias decisiones y la independencia de las personas; b) la no discriminación; c) la participación e inclusión plenas y efectivas en sociedad; d) el respeto por la diferencia y la aceptación de las personas con discapacidad como parte de la diversidad y la condición humana; e) la igualdad de oportunidades; f) la accesibilidad; g) la igualdad entre el hombre y la mujer”* (7).

Para ello, los Estados Partes se comprometen a asegurar y promover el pleno ejercicio de todos los derechos humanos y las libertades fundamentales de las personas con discapacidad (artículo 4º, inciso 1º, obligaciones generales) y en el artículo 12º la CDPD expone toda su cosmovisión y paradigma jurídico acerca de *“de la capacidad en igualdad de condiciones”*. Éste artículo debe ser de lectura obligatoria para comprender lo que en nuestro medio fue entre los años 2008/2010 la innominada capacidad residual, luego el artículo 152 ter de la Ley de Salud Mental (LSM) y en este año el nuevo C.C.

El artículo 12º se titula: Igual reconocimiento como persona ante la ley y en sus primeros puntos establece que *“Los estados partes reafirman que las personas con discapacidad tienen derecho en todas partes al reconocimiento de su personalidad jurídica; los Estados Partes reconocerán que las personas con discapacidad tienen capacidad jurídica en igualdad de condiciones con las demás en todos los aspectos de la vida”*. Así, la persona con discapacidad tiene derecho a la personalidad jurídica y a la capacidad jurídica en igualdad de condiciones (7). Para esto estipulan los siguientes 2 puntos que son los principios ordenadores desde donde se puede entender el profundo cambio de paradigma que esta Convención introdujo en materia de capacidad/discapacidad y que se vio reflejado en las sentencias, la LSM y en el nuevo C.C.

El artículo 12º. 3 estipula que *“los Estados Partes adoptarán las medidas pertinentes para proporcionar acceso a las personas con discapacidad el apoyo que puedan necesitar en el ejercicio de su capacidad jurídica”* y en el punto 12. 4 explicita que éstos *“asegurarán que en todas las medidas relativas al ejercicio de la capacidad jurídica se proporcionen salvaguardias adecuadas y efectivas para impedir los abusos de conformidad con el derecho internacional en materia de derechos humanos. Esas salvaguardias asegurarán que las medidas relativas al ejercicio de la capacidad jurídica respeten los derechos, la voluntad y las preferencias de la persona, que no haya conflicto de intereses ni influencia indebida, que sean proporcionales y adaptadas a las circunstancias de la persona, que se apliquen en el plazo más corto posible y que estén sujetas a exámenes periódicos por parte de una autoridad o un órgano judicial competente, independiente e imparcial. Las salvaguardias serán proporcionales al grado en que dichas medidas afecten a los derechos e intereses de las personas”* (7).

De esta manera, lo que la convención propone es el derecho a la capacidad en igualdad de condiciones con el o los apoyos que sean necesarios para el ejercicio de la

capacidad jurídica complementado con medidas judiciales (salvaguardias) que controlen y limiten dichos excesos. Al respecto ver artículos 42 de la ley 26657/10, y 32 y 43 del nuevo C.C.

Entonces, el modelo social de la discapacidad, además de considerarla como la resultante de una interacción desfavorable entre la condición del sujeto y las barreras de la sociedad, plantea un giro de 180 grados -giro copernicano- en la manera de conceptualizar los regímenes legales en relación a la capacidad. En consecuencia, la CDPD cambia el paradigma jurídico de la discapacidad propio de nuestro código tutelar protectorio de sustitución de la voluntad por el paradigma basado en la toma de decisiones con apoyos y salvaguardas. En el viejo paradigma tutelar la regla era la incapacidad y el reemplazo de su voluntad para ejercer la protección. En el actual, la regla es la capacidad con grados de restricción, con explicitación de funciones y actos que se limitan procurando la mayor autonomía posible e instrumentando un sistema de apoyos que asista a quien se le restrinjan las mismas en la toma de sus decisiones y de salvaguardias que evite excesos y faculte controles legales.

Así, podemos decir que en materia de discapacidad el siglo XXI comenzó con la CDPD en el año 2006 y en la Argentina en el 2008.

### **Jurisprudencia Argentina: un fallo marplatense que declaró la inconstitucionalidad del art. 152 bis del C.C. sobre inhabilitación**

En el expediente caratulado "B., L S/ inhabilitación", la jueza María Graciela Iglesias del Tribunal de Familia N°1, con la intervención de la Asesora de Incapaces Mónica Cotroneo, el 6/5/2009 dictó una sentencia adecuando el marco jurídico argentino a los mandatos del derecho internacional (8). En su parte expositiva luego de un detallado repaso de los tratados de DD.HH con jerarquía constitucional y de la obligación que la CDPD impone a los Estados Partes valoró en dicha sentencia "los estándares de derechos específicos en salud mental, viabilizando a través de ellos la tutela efectiva responsabilidad del Estado frente a la deficiencia que provoca la discapacidad de la persona". "La autonomía personal, la libertad, el poder de decisión, la inclusión social, la libertad, la dignidad, el derecho humano a la personalidad, a la honra, a la dignidad, a la sexualidad, a la familia, a la diferencia, a la individualidad, al conocimiento, al tratamiento, a la salud, al trabajo, al consentimiento informado, a la rehabilitación e inserción sin privación de la libertad por salud, son derechos humanos en crisis que se enfrentan al concepto de normal y anormal, al olvido y exclusión social, las siguientes normas establecen los estándares de DD.HH de las personas con padecimiento psíquico: Declaración de Hawai de 1977, sobre implicancias éticas específicas en Psiquiatría (Asamblea General de la Asociación Mundial de Psiquiatría Hawai 1977) y Declaración de Hawai 2 de Viena de 1983, Declaración de Atenas de 1989 y Declaración de Luxor de 1989, Resoluciones dictadas por la Asamblea General de las Naciones Unidas, programa de Acción Mundial para los impedi-

dos ... 1982, Declaración de Caracas de 1990, 21 Principios para la Protección de los Enfermos Mentales y el mejoramiento de la Atención de la Salud Mental de 1991, establecen un régimen que constituye un punto de partida para que los Gobiernos y Organismos se superen en la búsqueda de Prácticas y tratamiento de condiciones de vida dentro y fuera de las instituciones psiquiátricas y prevén protección contra la detención arbitraria en dichas instituciones. La Declaración de Viena de 1993 declaró que los DD.HH son universales, indivisibles, interdependientes y están interrelacionados; Normas uniformes para la igualdad de oportunidades de las personas con discapacidad adoptadas por la Asamblea General de Naciones Unidas del 20 de diciembre; declaración de Madrid de 1996". "Así mismo la doctrina de los DD.HH que emana de la Corte Interamericana de DD.HH en sus opiniones consultivas y en las sentencias contenciosas ha quedado establecido que el principio de aplicación frente a dos categorías de derechos, debe prevalecer la norma más favorable a la persona humana, es decir debe cobrar virtualidad la cláusula "Pro Homine". "Ello implica que el mundo contemporáneo ha reconocido que todo ser humano por el hecho de serlo es titular de derechos fundamentales que la sociedad no puede arrebatarse lícitamente. Por ello al momento del dictado de la presente sentencia, por ello entiendo que no es posible aplicar el ordenamiento dispuesto por el C.C respecto de incapacidad relativa dentro del marco del juicio de inhabilitación". "Si L. B. es titular de personalidad jurídica, con capacidad jurídica para el ejercicio de sus derechos, debe aplicarse la operatividad de las normas y convenciones (Ley 26378, CDPD) de conformidad con el principio de la cláusula más favorable a la persona humana y lo dispuesto en el art. 27 de Convención de Viena sobre los tratados" (9). En su parte dispositiva el fallo en su transcripción abreviada dispuso: 1- Se declara que L. B "en ejercicio pleno de su personalidad jurídica deberá tomar toda decisión que comprometa su patrimonio por actos de disposición o administración con el apoyo para tales actos de su abuela y su hermano, a quienes el fallo autoriza en todo lo conducente a tal fin (arts. 9 y 12 de la CDPD, art. 16 Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos, art. 13 Convención Americana de DD.HH); 2) En caso de que L. B. realizara actos jurídicos "per se" sin el apoyo ordenado en el fallo para la comprensión del acto que se trate, esos actos serán tenidos por nulos...5) Se estableció como salvaguardia que L.B., su abuela y su hermano rindan cuentas de su actuación cada seis meses ante el tribunal y por el plazo de tres años" (9).

A través de este fallo ejemplar se pretende mostrar cómo en la Argentina comprendida entre 2006-2010 germinaban las bases para el profundo cambio normativo que implicarían la ley 26657/10, la ley de derechos del paciente (ley 26529/09) –que no se discutirá en este trabajo- y el nuevo Código Civil de pronta entrada en vigencia el 1° de Agosto de este año.

### **La Ley 26657/10**

La LSM sancionada el 25/11/10, promulgada por decreto 1855/10 el 02/12/2010 y publicada en el B.O. el 3/12/2010 entró en vigencia el 12 de diciembre de 2010, consta de 46 artículos y XII capítulos generales. El legis-

lador se propuso entre uno de sus objetivos armonizar a través de una ley marco la práctica de la salud mental basada en un modelo comunitario e interdisciplinario que limite al máximo las medidas coactivas de internación y de restricción de capacidades poniendo el acento en la autonomía del aquejado, el respeto a su voluntad, la preservación de sus lazos familiares y comunitarios y el respeto de sus DD.HH. La discusión que ha despertado y aún lo hace esta norma escapa al objetivo de este trabajo, que en esta sección intenta el abordaje técnico de los aspectos pertinentes al tema en cuestión.

La LSM en su artículo 1º asegura "...el pleno goce de los derechos humanos de aquellas personas con padecimiento mental que se encuentran en territorio nacional, reconocidos en los instrumentos internacionales de derechos humanos, con jerarquía constitucional, sin perjuicio de las regulaciones más beneficiosas que para la protección de estos derechos" puedan establecerse. Así también, el artículo 2º considera parte integrante de la ley a los Principios adoptados por la Asamblea General de las Naciones Unidas en su resolución 46/119 del 17 de diciembre de 1990 que en su Principio 1.4 establece que "No habrá discriminación por motivo de enfermedad mental. Por 'discriminación' se entenderá cualquier distinción, exclusión o preferencia cuyo resultado sea impedir o menoscabar el disfrute de los derechos en pie de igualdad"; en el Principio 1.5 estipula que "Todas las personas que padezcan una enfermedad mental tendrán derecho a ejercer todos los derechos civiles, políticos, económicos, sociales y culturales reconocidos en la Declaración Universal de Derechos Humanos, el Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales, el Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos y otros instrumentos pertinentes, tales como la declaración de los Derechos de los Impedidos y el Conjunto de Principios para la protección de todas las personas sometidas a cualquier forma de detención o prisión"; en el Principio 1.6 destaca que toda persona que a causa de sus enfermedades mentales carezca de capacidad (recordar que esta concepción es superada por la CDPD) establece que las decisiones que se tomen se harán frente a un tribunal independiente y que "las decisiones sobre la capacidad y la necesidad de un representante personal se revisarán en los intervalos razonables previstos en la legislación nacional" (10, 11). Específicamente en relación con la CDPD, la LSM en el artículo 3º, 2º párrafo establece que "se debe partir de la presunción de capacidad de todas las personas", en su artículo 5º explicita que "la existencia de diagnóstico en el campo de la salud mental no autoriza en ningún caso a presumir riesgo de daño o incapacidad, lo que sólo puede deducirse a partir de una evaluación interdisciplinaria de cada situación particular en un momento determinado" y en el artículo 7º inciso n destaca el "Derecho a que el padecimiento mental no sea considerado un estado inmodificable" (10). En relación a la no discriminación y en consonancia con el Principio 1.4, la LSM en su artículo 7º inciso i resalta el derecho a no ser identificado ni discriminado por un padecimiento mental actual o pasado (10). Por su parte el decreto de reglamentación 603/2013 establece en relación a este último artículo e inciso que "el INSTITUTO NACIONAL CONTRA LA DISCRIMINACIÓN, LA XENOFOBIA Y EL

RACISMO (INADI) y la AUTORIDAD FEDERAL DE SERVICIOS DE COMUNICACIÓN AUDIOVISUAL (AFSCA), en el ámbito de sus competencias, en conjunto con la Autoridad de Aplicación y con la colaboración de todas las áreas que sean requeridas, desarrollarán políticas y acciones tendientes a promover la inclusión social de las personas con padecimientos mentales y a la prevención de la discriminación por cualquier medio y contexto" (11).

Pero es en el capítulo XII donde introdujo una importante modificación al actual C.C. a través del artículo 42 al introducir el artículo 152 ter que estipula: "Las declaraciones judiciales de inhabilitación o incapacidad deberán fundarse en un examen de facultativos conformado por evaluaciones interdisciplinarias. No podrán extenderse por más de TRES años y deberán especificar las funciones y actos que se limitan, procurando que la afectación de la autonomía personal sea la menor posible". Este artículo conmovió toda la estructura jurídica de la capacidad/incapacidad vigente poniendo al marco legal argentino en consonancia con la CDPD y con los Principios de Naciones Unidas. De este modo introdujo los equipos interdisciplinarios que deben complementar a la evaluación realizada por tres médicos legistas o forenses del artículo 631 del Código de Procedimientos en lo Civil y Comercial de la Nación (CPCCN) que interroga bajo el título de Calificación Médica acerca de: 1) Diagnóstico; 2) Fecha aproximada en que la enfermedad se manifestó; 3) Pronóstico; 4) Régimen aconsejable para la protección y asistencia del presunto insano; y 5) Necesidad de su internación; al tiempo que derogó sin especificarlo conforme a lo normado en los artículos 18, 20 y 21 el segundo párrafo del artículo 629 del CPCCN que establecía que "si se tratase de un presunto demente que ofreciese peligro para sí o terceros, el juez ordenará su internación en un establecimiento público o privado" o el artículo 625 del CPCCN *in fine* en relación a la facultad del juez de indicar una internación al sólo efecto de evaluar la incapacidad del insano si fuera necesario. Tal fue el impacto de esta reforma que el 7 de octubre de 2011 el Presidente de la Excma. Cámara Nacional de Apelaciones en lo Civil resolvió reemplazar los términos "insania" e "inhabilitación" por la denominación "Art. 152 ter del Código Civil" para caratular los expedientes que antes se denominaban de insania e inhabilitación.

### **Nuevo Código Civil y Comercial de la Nación. Título 1 Persona Humana, Capítulo 2 Capacidad**

El 23 de febrero de 2011 se dictó el decreto 191/11, que creó la Comisión Redactora, integrada por el Dr. Ricardo Lorenzetti, la Dra. Elena Highton y la Dra. Aída Kemelmajer de Carlucci. El anteproyecto fue entregado al Poder Ejecutivo el 4 de julio de 2012, el Congreso constituyó una comisión bicameral, desde donde se realizaron numerosas audiencias en todo el país y se recibieron más de mil ponencias. Finalmente, el 7 de octubre de 2014 fue promulgado por el Poder Ejecutivo.

El C.C. presenta algunas características sobresalientes: define paradigmas del derecho privado que se interrelaciona con el resto del ordenamiento jurídico, en

relación a leyes especiales ha decidido mantenerlas y remitir a ellas (p. ej., la LSM) y establece la necesidad de una decisión judicial fundada en una pluralidad de leyes, haciendo necesario un diálogo entre ellas: CM, Tratados de DD.HH, Jurisprudencia, Leyes Especiales y el propio C.C. Por último, ha puesto fin a una división tajante entre el derecho público y privado, existiendo en este código comunicabilidad de principios entre lo público y privado (13). Esta conexión entre la Constitución y el derecho privado basada en la doctrina y la jurisprudencia se ha dado en llamar *Constitucionalización del Derecho Privado*. Un ejemplo elocuente de esto último es la constitucionalización del Derecho en Salud Mental.

La doctrina civil imperante a la luz del código anterior utilizaba el concepto de persona, no como persona humana sino como un centro de imputación de normas, un ente abstracto capaz de adquirir derechos y contraer obligaciones. De ahí que Borda, en la parte general de su Manual de Derecho Civil, citara a Kelsen al afirmar que persona jurídicamente hablando, no es un algo concreto y externo al derecho; es simplemente (...) una manera de designar la unidad de una pluralidad de normas que estatuyen derechos y deberes (3).

En cambio, el nuevo Código Civil y Comercial de la Nación (CCCN) recogiendo los profundos cambios sociales, culturales, económicos que han impactado en las relaciones humanas y a través de la constitucionalización del Derecho Privado (vía artículo 75 CM inciso 22) tutela la persona humana y subraya la coherencia del sistema privado con el sistema de DD.HH. De este modo, el CCCN se construye alrededor de la persona humana, no ya como ente lequía sino como realidad ontológica, social y sujeto de derechos atravesada por la perspectiva de DD.HH.

En su artículo 1º el Código especifica que *“Los casos que este Código rige deben ser resueltos según las leyes que resulten aplicables, conforme a la Constitución Nacional y los tratados de Derechos Humanos en los que la República Argentina sea parte. A tal efecto se tendrá en cuenta la finalidad de la norma. Los usos, prácticas y costumbres son vinculantes cuando las leyes o los interesados se refieran a ellos o en situaciones no regladas legalmente, siempre que no sean contrarios a derecho”* y el artículo 2º, en relación a la interpretación de la ley, establece que ésta *“debe ser interpretada teniendo en cuenta sus palabras, sus finalidades, las leyes análogas, las disposiciones que surgen de los tratados sobre derechos humanos, los principios y valores jurídicos, de modo coherente con todo el ordenamiento”*.

En el Capítulo 2 aborda el tema de la Capacidad y en la sección 1, principios generales establece dos tipos de capacidades:

Art. 22: *“Capacidad de derecho. Toda persona humana goza de la aptitud para ser titular de derechos y deberes jurídicos. La ley puede privar o limitar esta capacidad respecto de hechos, simples actos, o actos jurídicos determinados”*.

Art. 23: *“Capacidad de ejercicio. Toda persona humana puede ejercer por sí misma sus derechos, excepto las limitaciones expresamente previstas en este Código y en una sentencia judicial”*.

Art. 24: *“Personas incapaces de ejercicio. Son incapaces de ejercicio:*

a) *la persona por nacer;*  
b) *la persona que no cuenta con la edad y grado de madurez suficiente, con el alcance dispuesto en la Sección 2º de este Capítulo:*

c) *la persona declarada incapaz por sentencia judicial, en la extensión dispuesta en esa decisión”*

Luego en la sección 3, aborda la cuestión de las Restricciones a la Capacidad, estableciendo como principios comunes

Art. 31: *“Reglas generales. La restricción al ejercicio de la capacidad jurídica se rige por las siguientes reglas generales:*

a) *la capacidad general de ejercicio de la persona humana se presume, aún cuando se encuentre internada en un establecimiento asistencial;*

b) *las limitaciones a la capacidad son de carácter excepcional y se imponen siempre en beneficio de la persona;*

c) *la intervención estatal tiene siempre un carácter interdisciplinario, tanto en el tratamiento como en el proceso judicial;*

d) *la persona tiene derecho a recibir información a través de medios y tecnologías adecuadas a su comprensión;*

e) *la persona tienen derecho a participar en el proceso judicial con asistencia letrada, que debe ser proporcionada por el Estado si carece de medios;*

f) *deben priorizarse las alternativas terapéuticas menos restrictivas de los derechos y libertades”*.

Art. 32. *“Persona con capacidad restringida y con incapacidad. El juez puede restringir la capacidad para determinados actos de una persona mayor de trece años que padece una adicción o una alteración mental permanente o prolongada, de suficiente gravedad, siempre que estime que del ejercicio de su plena capacidad puede resultar un daño a su persona o a sus bienes.*

*En relación con dichos actos, el juez debe designar el o los apoyos necesarios que prevé el artículo 43, especificando las funciones con los ajustes razonables en función de las necesidades y circunstancias de la persona.*

*El o los apoyos designados deben promover la autonomía y favorecer las decisiones que respondan a las preferencias de la persona protegida.*

*Por excepción, cuando la persona se encuentre absolutamente imposibilitada de interactuar con su entorno y expresar su voluntad por cualquier modo, medio o formato adecuado y el sistema de apoyos resulte ineficaz, el juez puede declarar la incapacidad”*.

Art. 38: Alcances de la sentencia. *“La sentencia debe determinar la extensión y alcance de la restricción y especificar las funciones y actos que se limitan, procurando que la afectación de la autonomía personal sea la menor posible. Así mismo, debe designar una o más personas de apoyo o curadores de acuerdo a lo establecido en el artículo 32 de este Código y señalar las condiciones de validez de los actos específicos sujetos a la restricción con indicación de la o las personas intervinientes y la modalidad de actuación”* (14).

En relación al sistema de apoyo al ejercicio de la capacidad en el artículo 43 define que *“se entiende por apoyo cualquier medida de carácter judicial o extrajudicial que facilite a la persona que lo necesite la toma de decisiones para dirigir su persona, administrar sus bienes y celebrar actos jurídicos en general. Las medidas de apoyo tienen*

como función la de promover la autonomía y facilitar la comunicación, la comprensión y la manifestación de voluntad de la persona para el ejercicio de sus derechos". En su segundo párrafo, sin mencionarlo, explícitamente alude a la cuestión de la salvaguardia: "el interesado puede proponer al juez la designación de una o más personas de su confianza para que le presten apoyo. El juez debe evaluar los alcances de la designación y procurar la protección de la persona respecto de eventuales conflictos de intereses o influencia indebida. La resolución debe establecer la condición y la calidad de las medidas de apoyo y, de ser necesario, ser inscripta en el registro de Estado Civil y Capacidad de las Personas" (14).

Hasta aquí en el nuevo Código centrado en la persona humana mantiene la distinción entre Capacidad de derecho y de ejercicio, presume la capacidad de ejercicio y establece que toda persona humana puede ejercerla excepto las limitaciones expresamente previstas por el Código y por sentencia judicial, considerando su limitación de carácter excepcional y privilegiando: el acceso a la información, a la alternativa menos restrictiva de la libertad y a la intervención de carácter interdisciplinaria. Pese a ciertas discusiones doctrinarias previas mantiene dos niveles de restricciones: persona con capacidad restringida y con incapacidad e instituye el sistema de apoyo al ejercicio de la capacidad, su función y las garantías judiciales de control al mismo.

En el decir del Presidente de la Corte Suprema de la Nación, Dr. Ricardo Lorenzetti "el Código constituye uno de los primeros ordenamientos codificados que ajusta disposiciones a los principios de la Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad" (13).

## Conclusiones

La Argentina ha desarrollado un sistema normativo de avanzada en materia de capacidad, en consonancia con el artículo 12 de CDPD, a través de nuevas leyes especiales y un sistema coherente a través de su nuevo CCCN que cristalizó el cambio paradigmático que constituye el modelo social de la discapacidad, basado en el ejercicio de la capacidad con asistencia reemplazando al modelo tutelar con sustitución.

El desafío de la comunidad de psiquiatras es entender el proceso, capacitarse técnicamente en la aplicación de las leyes, empoderarse de las nuevas normas y, desde ese lugar, sumarse al debate para enriquecerlo y mejorar las políticas de salud sin temor a perder nuestra identidad de médicos con una aptitud exquisita y hasta única que nos brinda la Clínica para detectar el fenómeno psicopatológico y aportar a su terapéutica en la línea de trinchera donde nos desempeñamos dentro de un abordaje individualizado e interdisciplinario ■

## Referencias bibliográficas

1. Cifuentes S, Rivas Molina A, Tiscornia B. Juicio de insania. Buenos Aires: Editorial Hammurabi; 1997.
2. Olmo JP. Salud Mental y discapacidad. Buenos Aires: Editorial Dunken; 2014.
3. Borda GA. Manual de Derecho Civil, Parte General. Vigésima Edición Actualizada. Buenos Aires: Editorial Abeledo-Perrot; 2003.
4. Código Civil de la República Argentina con Legislación Complementaria. Buenos Aires: Editorial SIL; 1999.
5. Cifuentes S, Sagarna F. Código Civil Comentado y Anotado. Tomo I. Buenos Aires: Editorial La Ley; 2003.
6. Sobredo LD, Amendolaro R, Laufer Cabrera M. La perspectiva de Derechos Humanos, un instrumento para abordar situaciones clínicas complejas. *Vertex* 2010; 21: 49-54.
7. Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad y su protocolo facultativo, aprobados mediante resolución de la Asamblea General de las Naciones Unidas del 13 de diciembre de 2006 [Internet]. Disponible en: [www2.ohchr.org/spanish/law/disabilities-convention](http://www2.ohchr.org/spanish/law/disabilities-convention).
8. Villaverde MS. Apoyo para el ejercicio de la capacidad jurídica. Notas a partir de un fallo marplatense que no discapacita.
9. Fallo Completo. Expediente N1863 "B.L. s/Inhabilitación". Tribunal de Familia N°1 Mar del Plata; 2009.
10. Ley Nacional de Salud Mental. Ley N° 26657/10. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. Buenos Aires, Argentina; 2011.
11. Principios para la Protección de los Enfermos Mentales y para el Mejoramiento de la Atención en Salud Mental. Edición en Español. Dirigida por Prof. Dr. Roger Montenegro. Buenos Aires: Editorial Asociación Psiquiátrica de América Latina; 1998.
12. Ley de Salud Mental. Decreto Reglamentario 603/2013. Ministerio de Salud. Dirección Nacional de Salud Mental y Adicciones. Boletín Oficial. Buenos Aires; 2013.
13. Lorenzetti RL. Palabras Preliminares. Código Civil y Comercial de la Nación. Buenos Aires: Editorial Erreius; 2014. p. 1-9.
14. Código Civil y Comercial de la Nación. Buenos Aires: Editorial Erreius; 2014.

# Farmacovigilancia intensiva de clozapina en Argentina

**María Victoria Balda**

*Médica especialista en Psiquiatría  
Ex-residente, Residencia Post-básica en Eficacia y Seguridad de Medicamentos, Departamento de Farmacovigilancia, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)*

**Federico Manuel Daray**

*Médico especialista en Psiquiatría y Medicina Legal  
Consultorios Externos, Hospital "Dr. Braulio A. Moyano"  
Jefe de Trabajos Prácticos, 3ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA  
Doctor de la UBA, Área Farmacología, Facultad de Medicina  
Investigador Asistente, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina  
E-mail: fdaray@hotmail.com*

## Introducción

La clozapina fue sintetizada en Suiza en 1958 y los resultados iniciales sobre su eficacia clínica fueron contradictorios. Según el paradigma de la época se consideraba que el efecto antipsicótico de un fármaco estaba directamente relacionado con la magnitud de los efectos extrapiramidales que provocaba y, como la cloza-

pina presentaba escasos efectos adversos motores, su eficacia fue cuestionada (1). Por esto, su empleo recién comenzó en los años 70, lanzándose al mercado primero en 1972 en Suiza y Austria, y en 1974 en Finlandia (1). Poco tiempo después, en 1975, se reportaron una serie de casos de agranulocitosis con elevada mortalidad ocu-

---

## Resumen

Aproximadamente 12000 individuos reciben tratamiento con clozapina por año en Argentina. El empleo de este antipsicótico se asocia a la aparición de diferentes efectos adversos; de éstos, el más grave es la agranulocitosis, que puede ser letal pero es reversible si es detectada a tiempo. Por este motivo, la clozapina se encuentra en un programa de farmacovigilancia intensiva centralizado en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. En este trabajo se realiza una revisión sobre la normativa vigente en Argentina para el empleo de clozapina, se presentan y comparan los datos obtenidos del sistema de Farmacovigilancia Argentino con los reportados en otros países y se plantean las dificultades para el manejo de los casos de reexposición a clozapina.

**Palabras clave:** Clozapina - Farmacovigilancia - Neutropenia - Agranulocitosis - Argentina - Reexposición a clozapina.

INTENSIVE PHARMACOVIGILANCE OF CLOZAPINE IN ARGENTINA

## Abstract

Approximately 12,000 individuals are treated with clozapine per year in Argentina. The use of this antipsychotic is associated with the occurrence of various side effects; the most serious of these is agranulocytosis, which can be fatal but reversible if detected early. For this reason, clozapine is under a pharmacovigilance intensive program centered by the National Administration of Drugs, Foods and Medical Devices. The present paper reviewed the current legislation for the use of clozapine in Argentina and compared the data obtained from the pharmacovigilance system with those reported in other countries. Further, difficulties that may arise during the reexposure of patients to clozapine are discussed.

**Key words:** Clozapine - Pharmacovigilance - Neutropenia - Agranulocytosis - Argentina - Clozapine reexposure.

rridos en Finlandia, donde a sólo 4 meses del comienzo de su comercialización, 16 pacientes habían presentado agranulocitosis y 8 tuvieron un desenlace fatal, lo que llevó a que la clozapina fuera retirada del mercado europeo (1).

La clozapina es un derivado dibenzodiazepínico cuyo mecanismo de acción involucra el antagonismo (con alta afinidad) de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub>, antagonismo sobre receptores H<sub>1</sub> para histamina y receptores muscarínicos M<sub>1</sub>, y antagonismo de una afinidad relativamente baja por los receptores de dopamina. En parte, la baja incidencia de efectos adversos extrapiramidales se explica por su escasa afinidad y ocupación de receptores para dopamina del subtipo D<sub>2</sub> y una moderada afinidad por el subtipo D<sub>4</sub>, ambos abundantes en los ganglios basales (2, 3).

La clozapina ha demostrado tener mayor eficacia que otros antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia (4), en particular en pacientes refractarios a otros antipsicóticos (5) y ha demostrado un gran impacto sobre la suicidalidad en este grupo de pacientes (6).

En relación con su perfil de toxicidad, si bien presenta un riesgo bajo de generar efectos adversos motores, tiene numerosos efectos adversos importantes, algunos de los cuales pueden poner en peligro la vida del paciente. Dentro de estos, se incluyen el riesgo de convulsiones, la inhibición potencialmente grave de la función intestinal, la carditis y miocardiopatía (7) y los más frecuentes y peligrosos que son las discrasias sanguíneas como leucopenia, neutropenia y agranulocitosis (2, 8).

Por su potencial de provocar efectos adversos graves, la clozapina debe reservarse como alternativa para aquellos pacientes con esquizofrenia resistente. Las mayoría de las guías para el tratamiento de la esquizofrenia coinciden en que debe indicarse, en términos generales y exceptuando casos particulares, cuando el tratamiento con dos antipsicóticos diferentes ha fallado (siempre y cuando se hayan utilizado en dosis adecuadas y por tiempo suficiente), y siempre que al menos uno de los intentos terapéuticos haya sido con un antipsicótico atípico (9-13). Otras indicaciones en pacientes esquizofrénicos incluyen el tratamiento de la conducta suicida persistente (9, 11, 12, 14), el tratamiento de la conducta agresiva incoercible (9, 11, 13, 14), el tratamiento de pacientes que no toleraron los efectos adversos de otros medicamentos antipsicóticos (sobre todo los efectos adversos sobre la motilidad) o que presentan disquinesia tardía (14), y el tratamiento de los síntomas psicóticos en la enfermedad de Parkinson (14, 15).

### Toxicidad hematológica por clozapina

El mecanismo exacto por el cual la clozapina provoca neutropenia y agranulocitosis es desconocido. Algunos autores especulan que las discrasias menos graves (como la neutropenia leve y moderada) y la agranulocitosis están causadas por mecanismos diferentes. Esto se debe a que en los casos leves, se afectan sólo los neutrófilos circulantes, en tanto que en los casos graves (agranulocitosis) además de afectarse las células periféricas

también los hacen sus precursores en la médula ósea (16,17).

Se han planteado 2 hipótesis (no necesariamente excluyentes) para explicar la agranulocitosis inducida por clozapina: una se basa en un mecanismo de toxicidad directa sobre los granulocitos y la otra en un mecanismo inmunológico (17). La primera sugiere que el metabolito N-desmetilado de la clozapina podría ejercer un efecto tóxico directo sobre los granulocitos y sus precursores. De hecho, se ha comprobado experimentalmente que este metabolito es más tóxico para las células precursoras mieloides que la droga original (16, 17). Además, se ha observado que la clozapina da origen a un ion nitrito que es tóxico para los neutrófilos, y se ha demostrado que este compuesto acelera la apoptosis en estas células (17, 18, 19). La segunda, sugiere que la toxicidad podría estar mediada por un mecanismo inmunológico y se basa en la observación de que muchos de los pacientes que son reexpuestos a la terapia con clozapina, luego de presentar una discrasia sanguínea, vuelven a padecerla, en forma más precoz y muchas veces con mayor gravedad (17, 20, 21).

Con el fin de disminuir la morbilidad y la mortalidad por estos efectos adversos, la reintroducción de la clozapina en el mercado tuvo como condición la inclusión de los pacientes en tratamiento dentro de un programa de monitoreo hematológico periódico (farmacovigilancia intensiva).

### Farmacovigilancia intensiva de clozapina en Argentina

La farmacovigilancia se define como la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro tipo de problema relacionado con ellos (22). De esta forma, permite la detección temprana de los efectos adversos y/o inesperados de los medicamentos en la etapa de uso extendido, y también facilita la percepción de fallas de respuesta terapéutica por deficiencias de calidad. Este sistema permite la implementación de alertas sanitarias y medidas administrativas de regulación y control y contribuye al desarrollo de prescripciones y dispensaciones más racionales (23). La farmacovigilancia tradicional se aplica a todos los principios activos, recoge información de todos los efectos adversos sospechosos de los medicamentos (sean estos conocidos o no), y la notificación a la autoridad sanitaria es voluntaria. En cambio, los programas de farmacovigilancia intensiva tienen por finalidad la detección de ciertos efectos adversos particulares, conocidos y serios, y su notificación a la autoridad sanitaria es obligatoria (24, 25).

Como se mencionara anteriormente, poco tiempo después del lanzamiento de la clozapina se reportaron una serie de casos de agranulocitosis con elevada mortalidad relacionados con su uso, lo que llevó a que este fármaco fuera retirado del mercado (1). A pesar de esto, a fines de la década del 80, Kane y colaboradores publicaron un estudio en el que se mostró una mayor eficacia antipsicótica de la clozapina comparada con la clorpromazina (26). La contundencia de sus resultados llevó a que este fármaco se reintrodujera en el mercado europeo y se iniciara

su comercialización en Estados Unidos. En este contexto, con el objetivo de minimizar el riesgo de morbilidad y mortalidad asociadas a la toxicidad hematológica, se propuso incluir a los pacientes tratados con clozapina en un programa de monitoreo hematológico antes del inicio del tratamiento y durante su curso (27, 28, 29).

En Argentina, el Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG) se creó mediante Resolución del ex Ministerio de Salud y Acción Social en el año 1993 (23), un año después de la creación de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). El Departamento de Farmacovigilancia funciona como el efector central del sistema, y éste conforma una red que cuenta con efectores periféricos distribuidos por todo el país y recibe también las notificaciones de efectos adversos relacionados con medicamentos remitidas por sus efectores alrededor del país, profesionales de la salud independientes, asociaciones de profesionales, la industria farmacéutica y usuarios o sus familiares.

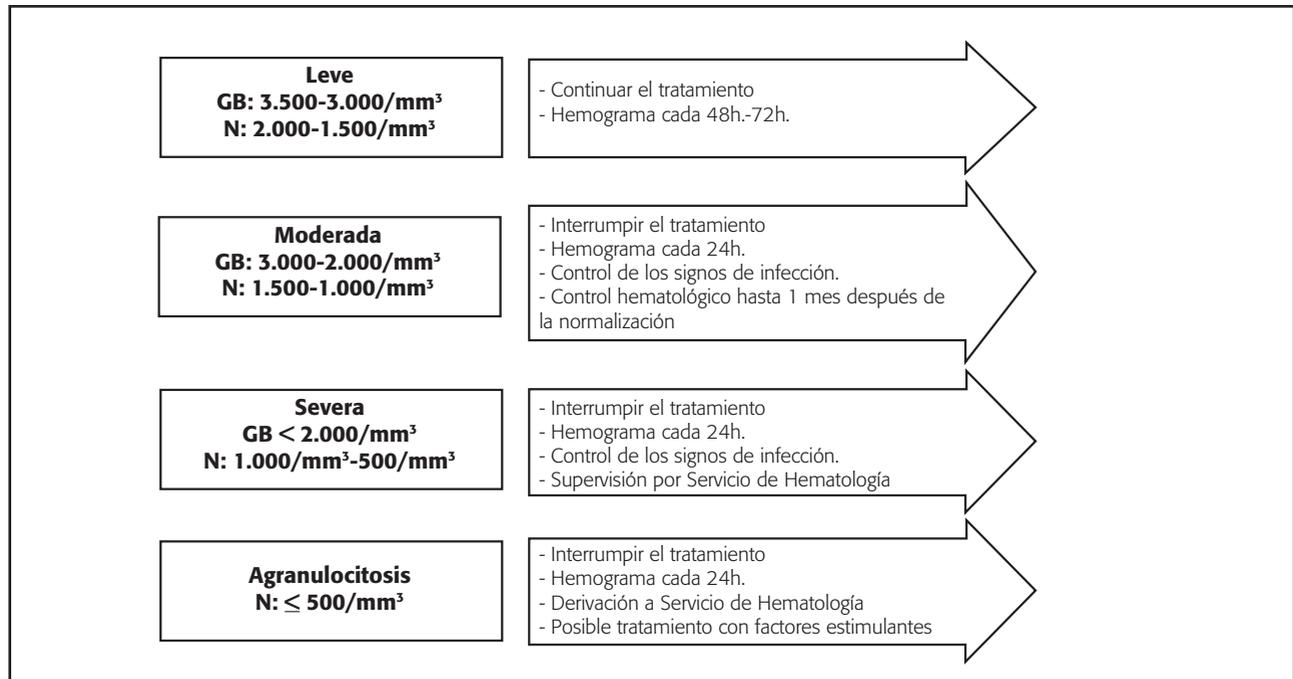
La clozapina se comercializó inicialmente en Argentina en 1974. En 1977, como consecuencia de lo ocurrido en Finlandia, la comercialización se restringió. Según los registros de ANMAT, si bien el certificado de comercializa-

ción no fue dado de baja, el uso de la clozapina se limitó a las instituciones, principalmente para el tratamiento de pacientes esquizofrénicos (30, 31). En 1992 se reinició la comercialización, y se implementó el primer Programa Nacional para el control de los Pacientes tratados con Clozapina, propuesto por el laboratorio Novartis S.A. (32). Recién en 1996, se redactó la primera normativa expedida por la autoridad sanitaria nacional para el monitoreo de los pacientes tratados con esa droga (25), cuya versión más actualizada es la Disposición ANMAT N°935/2000 (32).

A través del Programa de Monitoreo de Pacientes Tratados con Clozapina, la autoridad regulatoria nacional recoge todos los reportes de efectos adversos relacionados con el uso de clozapina y los centraliza en el Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT.

El protocolo del Programa en Argentina establece que antes de comenzar el tratamiento con clozapina el paciente debe realizar un hemograma para determinar que el número de leucocitos y el recuento de neutrófilos sean normales. Luego, se prevé que los controles hematológicos se realicen semanalmente durante las primeras 18 semanas de exposición y mensualmente a partir de la semana 18. En caso de suspender el tratamiento, los controles deben realizarse hasta la 4ª semana de suspendida la droga (32).

**Figura 1.** Normas de seguridad del Programa de Monitoreo de pacientes tratados con clozapina (disposición ANMAT N° 935/2000).



**GB:** Glóbulos blancos; **N:** Neutrófilos

En la Figura 1 se muestran los valores de referencia hematológicos, los grados de alarma y las conductas a seguir según la Disposición N°935/2000 de la ANMAT.

El protocolo en Argentina es similar al aprobado por la agencia de medicamentos europea (EMA, por sus siglas en inglés) (33). En Estados Unidos, la frecuencia de

los controles es ligeramente distinta, en tanto que éstos deben realizarse semanalmente durante los primeros seis meses, luego cada dos semanas por 6 meses más, y recién luego del año de tratamiento se efectúan en forma mensual. Además, la suspensión definitiva de la droga corresponde sólo en caso de leucopenia o neutropenia severa

(GB<2000/mm<sup>3</sup> y/o Neutrófilos<1000/mm<sup>3</sup>) o agranulocitosis (34).

### Pasos que debe seguir el médico que prescribe clozapina

La normativa vigente en nuestro país define diferentes responsabilidades para los actores involucrados en el circuito de prescripción/dispensa de clozapina: éstas no sólo le competen al médico sino que existen diferentes deberes y responsabilidades que recaen sobre el paciente (o su representante legal), la farmacia, el laboratorio de análisis clínicos que realiza los hemogramas, el titular de certificado de la marca comercial, y la ANMAT (32).

En relación con las responsabilidades del médico, este debe (ver Figura 2):

1. Explicar claramente al paciente o su representante legal los posibles efectos adversos hematológicos que conlleva el uso de clozapina.

2. Firmar junto con el paciente (o su representante legal) dos (2) copias del Consentimiento Informado. El mismo puede extraerse de la Disposición ANMAT N° 935/00, y el texto se encuentra en el Anexo III. Puede descargarse ingresando en el siguiente enlace: [http://www.Anmat.Gov.Ar/webanmat/legislacion/medicamentos/disposicion\\_935-2000.Pdf](http://www.Anmat.Gov.Ar/webanmat/legislacion/medicamentos/disposicion_935-2000.Pdf).

3. Completar las solicitudes de ingreso/egreso del Programa de Monitoreo por duplicado. Cada vez que se cambie la marca comercial de clozapina se deberá completar una nueva Solicitud de Ingreso así como la Ficha de Terminación de tratamiento con la marca comercial que venía recibiendo. La solicitud será completada por duplicado, quedando una copia en la historia clínica

y la otra deberá ser remitida al laboratorio de análisis clínicos. Las Fichas pueden extraerse de la Disposición ANMAT N° 935/00, Anexos IV y V.

4. Remitir al paciente con la orden para la realización del hemograma y la solicitud de ingreso al programa al laboratorio de análisis clínicos. Los Laboratorios Titulares de Certificado actualizan periódicamente los listados de los laboratorios de controles hematológicos y las farmacias acreditados que participan del Programa en todo el país y lo informan a la ANMAT. Para consultas sobre los mismos, puede remitirse al laboratorio titular correspondiente a la marca que se seleccione para cada paciente, o solicitar la información en el Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT.

5. Prescribir indicando marca comercial, aclarando que el hemograma es normal contra la presentación del mismo.

6. Prescribir la cantidad de comprimidos de clozapina necesaria hasta la realización del siguiente hemograma.

7. Extender junto con la receta la orden para la realización del siguiente hemograma.

8. Generar el código unívoco del paciente en el momento de completar la solicitud de ingreso al Programa. El mismo se construye con la inicial del primer nombre y la inicial del apellido o primer apellido (en el caso de mujeres casadas el apellido de soltera) más los seis dígitos correspondientes a la fecha de nacimiento. Por ej., María Rosa Pérez de González nacida el 4 de julio de 1966 será el MP040766.

9. Notificar la aparición de efectos adversos hematológicos a la autoridad sanitaria. Puede encontrar el formulario de notificación electrónica de eventos adversos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, así como el instructivo para su correcta confección en el siguiente enlace: <http://>

**Figura 2.** Pasos que debe seguir el médico que prescribe clozapina (disposición ANMAT N° 935/2000).

1º	Explicar claramente al paciente o su representante legal los posibles efectos adversos hematológicos que conlleva el uso de clozapina
2º	Firmar junto con el paciente (o su representante legal) dos (2) copias del Consentimiento Informado
3º	Completar las solicitudes de ingreso/egreso del Programa por duplicado
4º	Remitir al paciente con la orden para la realización del hemograma y la solicitud de ingreso al mismo laboratorio de análisis clínico
5º	Pedir resultado del hemograma y prescribir indicando marca comercial y aclaración en la receta si el hemograma es normal
6º	Prescribir la cantidad necesaria hasta la fecha del siguiente hemograma
7º	Extender junto con la receta la orden para la realización del siguiente hemograma
8º	Generar el código unívoco del paciente en el momento de completar la solicitud de ingreso al Programa
9º	Notificar la aparición de efectos adversos hematológicos a la autoridad sanitaria
10º	Tomar la conducta médica apropiada para el nivel de leucopenia/neutropenia

[www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Como\\_Notificar.asp](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Como_Notificar.asp).

10. Tomar la conducta médica apropiada para el nivel de leucopenia/neutropenia (Figura 1)

## Resultados del Programa de Monitoreo de Pacientes tratados con Clozapina en Argentina y su comparación con otros países

### Frecuencia de aparición de agranulocitosis

Reportes iniciales indicaban que la incidencia acumulada de agranulocitosis en pacientes tratados con clozapina se encontraba en valores cercanos al 0.80% (27, 28, 29, 35, 36, 37). En 1998, Honigfield y colaboradores estimaron una incidencia acumulada algo menor en Estados Unidos con valores de 0.38% (38). Recientemente, un estudio realizado en Finlandia en el que se analizó una base de datos con reportes de 25 años de monitoreo, calculó una incidencia media anual de agranulocitosis de 0.11% (con un rango que oscilaba entre 0.02% y 0.20%/año) (39), y otro trabajo que también reportó la incidencia anual de agranulocitosis en Australia refiere valores de 0.06% (40).

En Argentina, empleando la base de datos del SNFVG de la ANMAT y un período de observación de 6 años, la incidencia anual de agranulocitosis fue de 0.05%/año (41). Este valor corresponde a una incidencia anualizada. No fue posible calcular la incidencia acumulada durante los 6 años, ya que sólo se disponía del número total de pacientes expuestos por cada año y no de los datos sobre su permanencia en Programa a lo largo de todo el período observado. No es correcto multiplicar el valor de la incidencia anual por la cantidad de años, ya que no necesariamente el resultado obtenido vaya a reflejar el valor de incidencia acumulada. A pesar de estas limitaciones, se puede concluir que el valor reportado en Argentina se encuentra dentro del rango de valores de incidencia anualizadas reportados en Finlandia y Australia.

### Factores de riesgo para agranulocitosis por clozapina

Existen una serie de factores de riesgo que se han relacionado con la probabilidad de presentar agranulocitosis en los pacientes tratados con clozapina (35, 37, 41, 42). Los más estudiados fueron los siguientes: el grupo étnico, el género, la edad, el uso concomitante de drogas que pueden causar leucopenia/granulocitopenia, el tiempo de tratamiento, y la dosis utilizada.

#### Grupo étnico

El riesgo de presentar agranulocitosis es mayor en algunos grupos étnicos como los asiáticos quienes presentan riesgo algo mayor al doble de sufrir agranulocitosis en comparación con los caucásicos (42). Por otro lado, se ha establecido un mayor riesgo de presentar neutropenia (pero no agranulocitosis) en individuos de origen africano y afro-caribeño, pudiendo explicarse algunos de estos casos por conteos basales bajos de neutrófilos (neu-

tropenia étnica benigna). Estas "neutropenias benignas" podrían corresponder a fluctuaciones alrededor de valores basales bajos de neutrófilos más que a verdaderas discrasias inducidas farmacológicamente (35).

#### Sexo

Los estudios iniciales indican que la agranulocitosis por clozapina es más frecuente en mujeres que en hombres (28), pero este dato no ha sido replicado en estudios subsiguientes (29, 35, 37, 39, 43) (ver Tabla 1). Los datos obtenidos del SNFVG Argentino muestran que la agranulocitosis sería hasta el doble de frecuente en pacientes de sexo femenino, pero como los datos obtenidos no se pueden ajustar por la proporción relativa de hombres y mujeres expuestos, no es posible obtener conclusiones definitivas (41).

#### Edad

La edad es otro factor que incide en el riesgo de presentar agranulocitosis. Estudios iniciales mostraban que el riesgo de padecer este efecto adverso aumentaba con la edad (28, 35), esto ha sido observado en otros trabajos (27, 37, 39) (ver Tabla 1). Datos calculados a partir de la base del SNFVG de Argentina muestran que el riesgo aumenta con cada decenio de edad (41).

#### Uso concomitante de drogas que pueden provocar agranulocitosis

Los pacientes que requieren tratamiento con clozapina a menudo son pacientes polimedicados; esto se entiende en el contexto de que este recurso terapéutico se emplea en pacientes con esquizofrenia grave y resistente a otros tratamientos. Si bien la regla de oro debería ser la simplificación de los esquemas terapéuticos, casi siempre este tipo de pacientes utilizan uno, dos o tres (y a veces más) medicamentos además de la clozapina.

Recientemente, se ha reportado que más de un 40% de las personas tratadas con clozapina que presentaron agranulocitosis estaban polimedicadas (39). Este dato fue replicado con el análisis de la base del SNFVG argentino, a partir del que se estimó que el riesgo de presentar agranulocitosis en pacientes tratados con clozapina en asociación a otros psicofármacos fue del doble en comparación con los que recibían clozapina en monoterapia (41).

#### Tiempo hasta la aparición de agranulocitosis

El análisis de la mayoría de los sistemas de farmacovigilancia ha informado que la aparición de la agranulocitosis es más frecuente durante las primeras 18 semanas de tratamiento con clozapina (27, 28, 29, 35, 39, 43) (ver Tabla 1). Los datos del Programa de FVG intensiva de clozapina argentino indican la misma tendencia, mostrando que el 83% de los casos de agranulocitosis estudiados ocurrieron durante los primeros 3 meses de tratamiento, con una latencia media de 8 semanas (41) (ver Tabla 1).

### Relación con la dosis

La mayoría de los estudios reportan que la agranulocitosis por clozapina es independiente de la dosis (28, 29, 35, 37, 39) (ver Tabla 1). Esto es consistente con la respuesta idiosincrásica que subyace al mecanismo de toxicidad desconocido por el que la clozapina provoca este

efecto adverso. Datos similares se han observado con el registro del Programa de FVG intensiva de clozapina argentino: la aparición de agranulocitosis no se relacionó con la dosis de clozapina utilizada, y la mayoría de los pacientes en tratamiento recibían una dosis promedio habitual de 308 mg/día (41).

**Tabla 1.** Incidencia, mortalidad y factores de riesgo asociados a la agranulocitosis por clozapina en Argentina y otros países.

País	EEUU	UK	EEUU	Australia	UK	Italia	Korea	Finlandia	Australia	Argentina
Autor, año	Alvir, 1993	Atkin, 1996	Honigfeld, 1998	Copolov, 1998	Munro, 1999	Deliliers, 2000	Kang, 2006	Lahdelma, 2012	Drew, 2013	Balda, 2015
Incidencia ACUMULADA de Agranulocitosis	0,91% (18 meses)	0,80% (54 meses)	0,38% (5 años)	0,90% (3 años)	0,73% (7 años)	0,70% (4 años)	0,80% (11 años)	NR	NR	NR
Incidencia ANUALIZADA de Agranulocitosis	0,60%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,02 – 0,20%	0,06%	0,05%
Mortalidad por agranulocitosis	NR	4,20%	3,14%	0	2,15%	0	3,70%	3,06%	NR	7,89%
Género (mayor en mujeres)	Sí	No	NR	No	NR	No	No	No	NR	Sí
Edad (mayor a más edad)	Sí	Sí	NR	Sí	Sí	No	No	Sí	NR	Sí
Tiempo hasta la aparición	Media 29,3±12,6 días	89,60% en las primeras 18 semanas	NR	78% en las primeras 18 semanas	NR	89% en las primeras 18 semanas	53,70% en las primeras 18 semanas	76,80% en las primeras 18 semanas	NR	83% en los primeros 3 meses
Relación con la dosis	No	No	NR	NR	No	No	NR	No	NR	No
Medicación concomitante	NR	NR	NR	NR	NR	Sí	NR	Sí	NR	Sí

NR: No reportado.

### Reexposición a clozapina

El programa de monitoreo para el manejo de los efectos adversos hematológicos establece que cuando el recuento de glóbulos blancos es menor a 3000/mm<sup>3</sup> y/o el de neutrófilos es menor a 1500/mm<sup>3</sup> se debe suspender la medicación, controlar al paciente cada 24 horas y no volver a administrar clozapina. Si bien con esta conducta se ha logrado reducir la mortalidad asociada a la clozapina en un 92% (44), en la práctica suspender la clozapina es una situación compleja. Esto se debe a que el paciente que recibe clozapina es un paciente resistente a otros antipsicóticos o un paciente de gravedad. Por esto, al suspender la medicación, la pregunta es: ¿cómo

continuar el tratamiento? Una posibilidad es suspender la clozapina definitivamente y reemplazarla por otro antipsicótico y, la otra posibilidad, es esperar a que los hemogramas se normalicen y reexponer al paciente a la clozapina. Ambas alternativas entrañan un riesgo que se debe valorar.

El suspender la clozapina y reemplazarla por otro antipsicótico lleva al riesgo de que el paciente sufra una recaída de su cuadro clínico de base en el 80% de los casos (45).

El reexponer al paciente a la clozapina, implica el riesgo de que el paciente tenga nuevamente un episodio hematológico. En este sentido, la evidencia disponible sobre reexposición es escasa. Uno de los reportes

con mayor cantidad de casos fue realizado por Dunk y colaboradores. Estos investigadores analizaron en forma retrospectiva la base de monitoreo de pacientes en tratamiento con clozapina del Reino Unido e Irlanda y se reportaron 53 casos de pacientes reexpuestos a clozapina. Los resultados mostraron que 33 pacientes (62%) no volvieron a presentar un efecto adverso hematológico, mientras que 20 pacientes (38%) presentaron un efecto adverso hematológico y, en la mayoría (85%) de estos últimos casos, se presentó más precozmente y fue más serio que el inicial. Cabe destacar que, en este mismo trabajo, se informó que en la mitad de los pacientes reexpuestos había otra explicación que podría justificar la discrasia sanguínea, siendo las infecciones y la administración concomitante de otra medicación con toxicidad hematológica las principales causas (20).

Recientemente, Manu y colaboradores realizaron una revisión sistemática de la literatura sobre reexposición a clozapina. En ésta, discriminaron la tasa de éxito de la reexposición en función de cuál fue el efecto adverso primario que presentó el paciente. Dividieron a los efectos adversos hematológicos en neutropenia y agranulocitosis, presuponiendo que ambos efectos adversos obedecen a diferentes mecanismos de producción (17). Estos autores han encontrado 127 casos reportados de toxicidad hematológica, y observaron que en los pacientes que tuvieron una neutropenia como efecto adverso primario, la reexposición fue exitosa en el 70%, mientras que el porcentaje de éxito bajó al 20% en los pacientes que tuvieron agranulocitosis (46).

Lamentablemente, no hay un factor clínico predictor de riesgo que nos permita orientar la decisión de qué pacientes pueden ser re-expuestos a clozapina. En los últimos años, han publicado algunos reportes que proponen el uso de un marcador genético (47). Se ha propuesto que un polimorfismo de base única de complejo del histocompatibilidad mayor de clase II (HLA-DBQ1 6672G>C) es un buen marcador de riesgo de agranulocitosis: los individuos que poseen la variante C de este polimorfismo en lugar de la G, tienen 16 veces más probabilidades de tener agranulocitosis, pero su utilidad no está aún determinada.

En función de la evidencia descripta, la recomendación de los autores es no reexponer a los pacientes si su recuento de glóbulos blancos cae por debajo de  $2000/\text{mm}^3$  y el de neutrófilos por debajo de  $1000/\text{mm}^3$  dentro de las primeras 18 semanas de iniciado el tratamiento con clozapina (ver Figura 3).

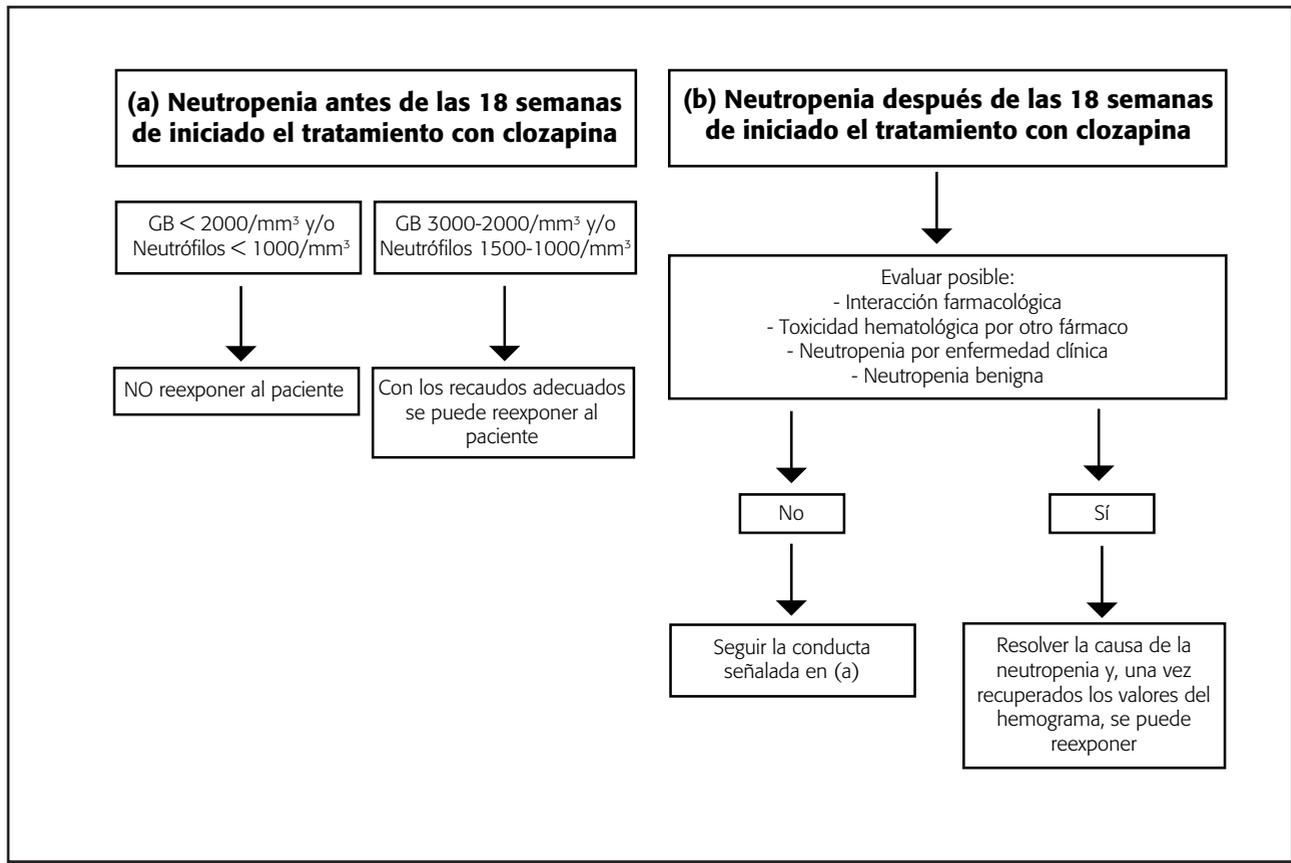
Se puede evaluar reexponer a los pacientes, si su recuento de glóbulos blancos se ubica entre  $3000-2000/\text{mm}^3$  y el neutrófilos entre  $1500-1000/\text{mm}^3$  dentro de las primeras 18 semanas de iniciado el tratamiento con clozapina. En esta evaluación, el médico debe considerar varios aspectos: si es clínicamente necesario que el paciente reciba clozapina, si el paciente y sus familiares o representante legal están informados del riesgo y consienten por escrito, si el paciente tiene antecedente de buen cumplimiento de los controles hematológicos y si existe la posibilidad de que pueda ser derivado a un

centro de alta complejidad en caso de presentar nuevamente el efecto adverso. Si bien no hay estudios que indiquen cómo controlar a estos pacientes, en caso de intentar la reexposición, se recomienda que los controles hematológicos se realicen cada 48 horas (ver Figura 3).

Por otro lado, en aquellos pacientes en tratamiento con clozapina, que presentan una neutropenia o agranulocitosis después de las 18 semanas, se recomienda analizar detalladamente si no existe otra posible causa para el efecto adverso hematológico ya que su presentación con esta temporalidad no es frecuente (representa menos del 17% de los casos) (41). Las causas confusoras más frecuentes son las comorbilidades médicas (principalmente infecciones y dentro de éstas las de vías aéreas superiores), la coadministración de otros medicamentos con toxicidad hematológica o la neutropenia benigna. Si alguna de estas causas puede explicar la neutropenia, puede considerarse la reexposición del paciente con los mismos recaudos que se mencionaron en el punto anterior y los controles hematológicos en forma bisemanal (ver Figura 3).

Algunos autores sugieren emplear otro medicamento que aumente los niveles de neutrófilos durante la reexposición a clozapina. Las propuestas son dos: asociarlo con litio o asociarlo con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Como se mencionó anteriormente, la incidencia de neutropenia y agranulocitosis asociada al uso de clozapina es baja. Por esto, es muy difícil reclutar el número necesario de pacientes para hacer un ensayo clínico controlado y aleatorizado que nos permita obtener evidencia de calidad para saber cuál de estas intervenciones tiene más eficacia. Por esto, la evidencia disponible para la toma de esta decisión proviene de reportes de casos o series de casos y, por lo tanto, es de baja calidad, pero es la evidencia con la que contamos y debemos ponderarla.

La asociación con litio para prevenir la neutropenia en pacientes re-expuestos a clozapina fue reportada por primera vez en 1995 (48), y de allí en adelante se han reportado algunos casos con resultados positivos (17). El trabajo con mayor número de pacientes fue el de Kanaan y Kerwin, que haciendo un análisis retrospectivo de casos de pacientes re-expuestos, encontraron que sólo 1 de cada 25 pacientes (4%) re-expuestos a clozapina en combinación con litio presentaron una nueva discrasia sanguínea (49). El litio aumenta en aproximadamente un 30% el recuento basal de neutrófilos. Este efecto se observa entre la primera y la cuarta semanas de iniciado el litio y parece que no hay correlación entre la litemia y la magnitud del efecto (usar al menos  $0.4 \text{ mmol/l}$ ). El efecto es reversible con la suspensión del tratamiento y el mecanismo no está del todo claro, pero parece ser el resultado de una estimulación granulocítica directa más que de una redistribución de los granulocitos marginados. Si bien esta intervención tiene algunos reportes positivos, el nivel de evidencia es bajo y asociado a unos pocos casos retrospectivos. La intervención no está exenta de riesgos ya que la combinación de ambos psicofármacos se asocia a temblores, otros movimientos involuntarios y convulsiones.

**Figura 3.** Propuesta de conductas a seguir en caso de ser necesario reexponer a un paciente a clozapina.

El empleo de G-CSF, aumenta los niveles de neutrófilos por aumento de la maduración y activación de los precursores mieloides. Su empleo está aceptado en aquellos pacientes que sufren un primer episodio de agranulocitosis, discontinuándose cuando se recuperan los valores de neutrófilos del hemograma o cuando el paciente se recupera clínicamente de la infección. Su empleo es más discutido en aquellos pacientes que serán re-expuestos a clozapina. Son pocos los reportes publicados, algunos mostraron resultados favorables (50) y otros desfavorables (51, 52). Esta intervención tiene la desventaja de que su costo es alto y que su aplicación es compleja e invasiva, requiriendo aplicaciones semanales e incluso diarias. Sus efectos adversos más frecuentes son los dolores óseos, pero los riesgos de su uso extendido en el tiempo no están del todo claros (sobre todo el riesgo de que produzca leucemia mieloide).

### Conclusión

En Argentina, los datos obtenidos a partir de 6 años de análisis del Programa de FVG intensiva de clozapina, muestran valores de incidencia anualizada de agranulocitosis que están dentro del rango de valores descriptos en otros países. El riesgo de este efecto adverso es máximo durante los primeros 3 meses de tratamiento y no está relacionado con la dosis. En particular, el riesgo de agranulocitosis se asocia con la edad, el sexo femenino y con el uso simultáneo de otros medicamentos. La reexposición a clozapina en pacientes que presentaron un efecto adverso hematológico es una situación compleja. Puede estar indicada en casos seleccionados luego de una cuidadosa evaluación clínica, en función de las características del primer efecto adverso hematológico y realizando un monitoreo hematológico más frecuente. El uso de tratamientos concomitantes durante la reexposición no tiene evidencia sólida ■

## Referencias bibliográficas

- Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry* 2007 Mar; 18 (1): 39-60.
- Baldessarini RJ, Frankenburg FR. Clozapine. A novel antipsychotic agent. *N Engl J Med* 1991 Mar 14; 324 (11): 746-54.
- Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs* 2002; 16 (1): 23-45.
- Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003 Jun; 60 (6): 553-64.
- Taylor DM, Duncan-McConnell D. Refractory schizophrenia and atypical antipsychotics. *J Psychopharmacol* 2000; 14 (4): 409-18.
- Meltzer HY. Suicide and schizophrenia: clozapine and the InterSePT study. International Clozaril/Leponex Suicide Prevention Trial. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 12: 47-50.
- Baldessarini RJ. *Chemotherapy in Psychiatry: Pharmacologic Basis of Treatments for Major Mental Illness* 3rd. ed: Springer Press; 2013.
- Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007; 21 (11): 911-36.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia [Internet]. 2010 [Updated 30/04/2015]; Available from: [http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf).
- The National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management [Internet]. 2014; Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg178>.
- Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2005 Nov; 50 (13 Suppl 1): 7S-57S.
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2005 Jan-Feb; 39 (1-2): 1-30.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. A national clinical guideline [Internet]. 2013. Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign131.pdf>.
- Netherlands Clozapine Collaboration Group. Guideline for the use of clozapine [Internet]. 2013. Available from: <http://www.clozapinepluswerkgroep.nl/wp-content/uploads/2013/07/Guideline-for-the-use-of-Clozapine-2013.pdf>.
- Frieling H, Hillemecher T, Ziegenbein M, Neundorfer B, Bleich S. Treating dopaminergic psychosis in Parkinson's disease: structured review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007 Feb; 17 (3): 165-71.
- Gerson SL, Meltzer H. Mechanisms of clozapine-induced agranulocytosis. *Drug Saf* 1992; 7 Suppl 1: 17-25.
- Whiskey E, Taylor D. Restarting clozapine after neutropenia: evaluating the possibilities and practicalities. *CNS Drugs* 2007; 21 (1): 25-35.
- Utrecht JP. Metabolism of clozapine by neutrophils. Possible implications for clozapine-induced agranulocytosis. *Drug Saf* 1992; 7 Suppl 1: 51-6.
- Fischer V, Haar JA, Greiner L, Lloyd RV, Mason RP. Possible role of free radical formation in clozapine (clozaril)-induced agranulocytosis. *Mol Pharmacol* 1991 Nov; 40 (5): 846-53.
- Dunk LR, Annan LJ, Andrews CD. Rechallenge with clozapine following leucopenia or neutropenia during previous therapy. *Br J Psychiatry* 2006 Mar; 188: 255-63.
- Safferman AZ, Lieberman JA, Alvir JM, Howard A. Rechallenge in clozapine-induced agranulocytosis. *Lancet* 1992 May 23; 339(8804): 1296-7.
- Uppsala Monitoring Centre. Glossary of terms used in pharmacovigilance [Internet]. 2002. Available form: <http://who-umc.org/Graphics/24729.pdf>.
- Ministerio de Salud y Acción Social. Resolución N° 706/93. Creación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, 1993.
- ANMAT. Boletín ANMAT para profesionales. Vol. XVI (1 y 2 unificados) [Internet]. 2008. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/PUBLICACIONES/BOLETINES/PROFESIONALES/BOLETIN\\_1\\_Y\\_2\\_UNIFICADOS\\_JUNIO\\_2008.PDF](http://www.anmat.gov.ar/PUBLICACIONES/BOLETINES/PROFESIONALES/BOLETIN_1_Y_2_UNIFICADOS_JUNIO_2008.PDF).
- ANMAT. Disposición N° 2552. 1995.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988 Sep; 45 (9): 789-96.
- Copolov DL, Bell WR, Benson WJ, Keks NA, Strazzeri DC, Johnson GF. Clozapine treatment in Australia: a review of haematological monitoring. *Med J Aust* 1998 May 18; 168 (10): 495-7.
- Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993 Jul 15; 329 (3): 162-7.
- Lambertenghi Delilieri G. Blood dyscrasias in clozapine-treated patients in Italy. *Haematologica* 2000 Mar; 85 (3): 233-7.
- ANMAT. Boletín ANMAT para profesionales, Volumen VIII (N° 2). 2000.
- Bergman M, Bignone I, Bisio A, Bologna V, Sabatini A. [Risk minimization evolution of agranulocytosis caused by the administration of pharmaceutical products containing Clozapine in Argentina]. *Vertex* 2011 Mar-Apr; 22 (96): 94-7.
- ANMAT. Disposición ANMAT N° 935. Programa Actualizado de Monitoreo para Pacientes Ambulatorios e Internados tratados con Clozapina. 2000.
- Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Summary information on referral opinion following arbitration pursuant to article 30 of council directive 2001/83/EC for Leponex and associated names [Internet]. Committee for Proprietary Medicinal Products. 2001. Available form: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Leponex\\_30/WC500010966.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Leponex_30/WC500010966.pdf).
- Drugs.com. Clozaril. 2014 [Updated: 12/2014]. Available from: <http://www.drugs.com/pro/clozaril.html>.
- Atkin K, Kendall F, Gould D, Freeman H, Liberman J, O'Sullivan D. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry* 1996 Oct; 169 (4): 483-8.
- Miller PR, Cutten AE. Haematological side effects of clozapine: patient characteristics. *N Z Med J* 1997 Apr 11; 110 (1041): 125-7.
- Munro J, O'Sullivan D, Andrews C, Arana A, Mortimer A, Kerwin R. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry* 1999 Dec; 175: 576-80.
- Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 3: 3-7.
- Lahdelma L, Appelberg B. Clozapine-induced agranulocytosis in Finland, 1982-2007: long-term monitoring of patients is still warranted. *J Clin Psychiatry* 2012 Jun; 73 (6): 837-42.
- Drew L. Clozapine and agranulocytosis: re-assessing the risks. *Australas Psychiatry* 2013 Aug; 21 (4): 335-7.
- Balda MV, Garay OU, Papale RM, Bignone I, Bologna VG, Brandolini A, et al. Clozapine-associated neutropenia and agranulocytosis in Argentina (2007-2012). *Int Clin Psychopharmacol* 2015 Mar; 30 (2): 109-14.
- Latif Z, Jabbar F, Kelly, B.D. Clozapine and blood discrasia. *The Psychiatrist* 2011; 3 (1): 27-9.
- Kang BJ, Cho MJ, Oh JT, Lee Y, Chae BJ, Ko J. Long-term patient monitoring for clozapine-induced agranulocytosis

- and neutropenia in Korea: when is it safe to discontinue CPMS? *Hum Psychopharmacol* 2006 Aug; 21 (6): 387-91.
44. Honigfeld G. Effects of the clozapine national registry system on incidence of deaths related to agranulocytosis. *Psychiatr Serv* 1996 Jan; 47 (1): 52-6.
  45. Conley RR. Optimizing treatment with clozapine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 3: 44-8.
  46. Manu P, Sarpal D, Muir O, Kane JM, Correll CU. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature. *Schizophr Res* 2012 Feb; 134 (2-3): 180-6.
  47. McKnight C, Guirgis H, Votolato N. Clozapine rechallenge after excluding the high-risk clozapine-induced agranulocytosis genotype of HLA-DQB1 6672G>C. *Am J Psychiatry* 2011 Oct; 168 (10): 1120.
  48. Adityanjee. Modification of clozapine-induced leukopenia and neutropenia with lithium carbonate. *Am J Psychiatry* 1995 Apr; 152 (4): 648-9.
  49. Kanaan RA, Kerwin RW. Lithium and clozapine rechallenge: a retrospective case analysis. *J Clin Psychiatry* 2006 May; 67 (5): 756-60.
  50. Toni-Uebari TK, Rees J. Successful rechallenge with clozapine following 'red alert'. *BMJ Case Rep* 2013; 2013.
  51. Hazewinkel AW, Bogers JP, Giltay EJ. Add-on filgrastim during clozapine rechallenge unsuccessful in preventing agranulocytosis. *Gen Hosp Psychiatry* 2013 Sep-Oct; 35 (5): 576 e11-2.
  52. Joffe G, Eskelinen S, Sailas E. Add-on filgrastim during clozapine rechallenge in patients with a history of clozapine-related granulocytopenia/agranulocytosis. *Am J Psychiatry* 2009 Feb; 166 (2): 236.



## *el rescate y la memoria*

# Ernst Kretschmer: Cuerpo, Mente y Dimensión

Norberto Aldo Conti

Ernst Kretschmer nació en Wurtemberg, Alemania, el 8 de octubre de 1888, en el seno de una familia rural y de padre pastor protestante. Estudió filosofía y luego medicina en Tubinga y en Múnich. Fue ayudante en la Clínica Neurológica de Tubinga en 1913 y en 1914 presentó su tesis doctoral titulada *Delirio y síndrome maniaco-depresivo*. Durante la Primera Guerra Mundial participó como voluntario en el hospital de Bad Mergentheim donde organizó un departamento de neurología y adquirió experiencia en el estudio y tratamiento de las "histerias de guerra". En 1918 se incorporó como docente a la Universidad de Tubinga, en 1926 obtuvo la Cátedra de Psiquiatría de Marburgo y fue elegido presidente de la Sociedad Alemana de Psicoterapia. Su oposición al nazismo lo obligó a renunciar a ese cargo y pasar a un segundo plano hasta que, en la postguerra, tuvo una actuación muy importante en la reconstrucción académica en las Universidades de Marburgo y Tubinga, ciudad en la que se jubiló en 1959 y falleció, a los 75 años, en 1964.

Su pensamiento psiquiátrico puede seguirse en el curso de su obra escrita, muy tempranos son sus dos "clásicos": *"Delirio de relación de los sensitivos"* (1918) - casi siempre mal traducido al español como *delirio sensitivo de relación* - en donde ya está presente el germen de la concepción caracterial dimensional que, con el tiempo, aplicará al conjunto de las psicosis endógenas y *"Constitución y Carácter"* (1921) en donde expone en forma completa su proyecto de investigación en torno a la correlación entre morfología, carácter y psicosis. Esta obra - que hoy presentamos a nuestros lectores - fue creciendo con el pensamiento de su autor al punto de que en veinticinco años alcanzó dieciocho ediciones y alrededor de cuatrocientas páginas. Que la propuesta de Kretschmer en esta obra comprende un proyecto de investigación a largo plazo se infiere del hecho de que en la decimosexta edición (1941) expone un detallado cuadro de casos de investigación empírica por él orientada que suman 52.954 pacientes, cifra muy difícil de encontrar en cualquier otra obra psiquiátrica de la primera mitad del Siglo XX.

Las investigaciones de Kretschmer apuntan a la idea de que las enfermedades mentales son formas extremas, pero de baja incidencia epidemiológica, de ciertas disposiciones

corporales y su correlato caracterológico que se observan regularmente en la población general sin necesariamente presentar conductas patológicas. Baza esta hipótesis en la formulación de una biotipología desarrollada mediante una técnica antropométrica muy precisa que le permitió demostrar la existencia de tres tipos humanos fundamentales, a saber: leptosómico (longilíneo, delgado, bajo peso, rasgos angulosos, piel seca), pícnico (brevilíneo, redondeado, sobrepeso, rostro ancho y cuello macizo) y atlético (estatura media, robusto y musculoso). A cada uno de estos biotipos les corresponde un patrón comportamental que Kretschmer denomina temperamentos, tenemos así temperamentos esquizotímicos para los leptosómicos, temperamentos ciclotímicos para los pícnicos y temperamentos viscosos para los atléticos. Ahora, cuando en estas tres variantes los aspectos comportamentales se alejan de la norma entramos al campo de las psicosis endógenas: Esquizofrenia, Psicosis Maníacodepresiva y Epilepsia respectivamente. Este modelo de análisis de la correlación entre formas normales y formas morbosas lo lleva a afirmar que:

"... hoy están bien determinados los círculos temperamentales de las personas sanas en relación con el hábito corporal, sin necesidad de apoyarse en la psicopatología ... los pícnicos ciclotímicos, los leptosómicos esquizotímicos y los atléticos viscosos se han convertido en amplios biotipos de características corporales, temperamentales y sociales.

"Para nuestro punto de vista constitucional, las psicosis no son sino nudos aislados y desparramados en una red sumamente ramificada de correlaciones constitucionales entre figura y fondo"

"... las psicosis no representan sino culminaciones de grandes grupos constitucionales de individuos sanos, propagados por doquier."

Hemos seleccionado para esta presentación una serie de fragmentos que creemos son representativos de este peculiar pensamiento que articula cuerpo, mente y dimensión, tres conceptos ampliamente polemizados en la psiquiatría contemporánea; esperamos que su lectura, hoy ya casi histórica en el acervo de la clínica, estimule la reflexión y la crítica tan necesarias en la actualidad de nuestra psiquiatría.

# Constitución y Carácter. Investigaciones acerca del problema de la constitución y de la doctrina de los temperamentos (1921)

## CAPÍTULO IX

### Los temperamentos cicloides

Designamos con los términos esquizoide y cicloide las individualidades patológicas fluctuantes entre enfermo y sano que reflejan los síntomas psicológicos fundamentales de las psicosis esquizofrénicas y cíclicas en el grado más leve. Solemos encontrar tales tipos esquizoides o cicloides ante todo como personalidad prepsicopática del mismo enfermo mental, y también entre sus inmediatos consanguíneos. Estos dos grupos de personas constituyen el fundamento firme de nuestro esquema. Una vez encontrados, estamos ya en condiciones de calificar también de esquizoides o cicloides a los individuos anormales que en su hábito corporal o psíquico se les asemejen, aunque no se registre en su círculo familiar más próximo la psicosis correspondiente. A este respecto, hay que tener muy en cuenta en las investigaciones hereditarias que no hay equivalencia entre *psicopático en sentido endógeno*; en efecto, un esquizotímico puede ser socialmente una plaga, sin que por ello sea endógenamente morboso o portador de una tara esquizofrénica (Véase además sobre este punto el capítulo XIV).

La dirección temperamental en que se mueven aproximadamente los tipos de personalidad psicopática en el campo de la demencia precoz es de antiguo conocida. BERZE, MEDOW, KRAEPELIN Y BLEULER han descrito esta variedad de personas. Especialmente BLEULER ha abierto el camino del análisis psicopatológico sutil de los síntomas esquizofrénicos partiendo de las groseras manifestaciones externas, y lo que intentamos desarrollar en las siguientes páginas acerca de la psicología de los esquizoides y los esquizotímicos sólo es posible basándonos en las valiosas aportaciones de este autor. Asimismo merece destacarse aquí la obra de WILMANN, que tanto ha esclarecido las relaciones entre la demencia precoz y ciertos grandes grupos de psicopatas y degenerados entre vagabundos y malhechores.

Mucho menos claras son hasta ahora las características limitantes de los tipos de personalidad del círculo de formas cíclicas. Cuando a veces encontramos descripciones

de tales individuos, no siempre es posible extraer certeramente de las mismas las peculiaridades esenciales de los temperamentos cicloides; lo más frecuente es encontrarlas con un fuerte lastre de impurezas esquizoides o degenerativas de otra índole, rasgos que solemos encontrar naturalmente en la genealogía y en la personalidad prepsicopática de los manícodepresivos, sin que basten para considerarlos como típicos y habituales al comparar series características más extensas.

Ante todo carecemos hasta ahora del *ancho puente caracterológico* entre lo que se ha venido en llamar temperamento hipomaniaco y temperamento constitucionalmente depresivo; es decir, la descripción de personas de *temple medio* entre hipomaniaco y depresivo, en tanto estén en relación con las formas psicóticas cíclicas, y además la evidencia de los rasgos temperamentales comunes a las formas hipomaniacas y depresivas, así como a todo el círculo de formas cíclicas. Si no se ha podido describir aún limpio de impurezas heterogéneas el tipo hipomaniaco, tan fácil de reconocer a primera vista, mucho mayores serán las dificultades; en cuanto al concepto de la disforia constitucional. REISS ha expuesto claramente estas dificultades y las transiciones insensibles en su conocido trabajo sobre este tema. Por nuestra parte, habremos de intentar aquí caracterizar las anomalías temperamentales más afines a las formas cíclicas frente a las que más bien se inclinan del lado esquizofrénico.

Para dar ante todo una visión de conjunto utilizamos una estadística que abarca varios centenares de historias clínicas de esquizofrénicos y cíclicos, en las que hemos evaluado particularmente en cuanto a su frecuencia todas las características prepsicóticas del paciente registradas por el método antes descrito, comparándolas como contraste con las consignadas seguramente sin prejuicio ni sistema en las historias clínicas del frenocomio de Winnental.

### Proporción diatética (afectiva)

En los pacientes manícodepresivos se dan como más frecuentes las siguientes características temperamentales:

1. Sociable, cordial, amable, afectuoso.
2. Alegre, humorista, animado, fogoso.
3. Callado, tranquilo, impresionable, blando.

Para facilitar su estudio hemos dividido estas propiedades en tres grupos. El primero comprende en cierto modo los signos fundamentales de los tipos cicloides, las características que constantemente oscilan del polo hipomaniaco al depresivo con cierta independencia de la tonalidad afectiva y del ritmo psíquico, y que justamente dan a la jovialidad y a la melancolía el tono que las hace distintivas de personas cicloides. Los individuos comprendidos en el círculo de la locura maníacodepresiva suelen ser sociables y cordiales, gentes con las cuales es fácil entenderse, que admiten bromas y toman la vida sencillamente como es. Su actitud es natural y franca, propicia a la amistad; en su temperamento se conciertan a menudo ternura y calor.

Esto concuerda en absoluto con las observaciones que hacemos también entre los cíclicos enfermos, pues se sabe que incluso el maníaco excitado tiene algo de cordialidad infantil, de confiado y dócil, tiende más a la travesura que a la brutalidad, y raramente perjudica a nadie con deliberación; se acalora a menudo, pero no tarda en calmarse; pocas veces puede tomarse a mal su conducta.

También los depresivos cíclicos genuinos tienen en su afectividad algo de ternura. Cuando la inhibición psíquica no es muy intensa, suelen dar la sensación de cordialidad, y en medio de una gran exasperación puede decirseles algo afectuoso; tienen necesidad de consuelos, y si la inhibición es ligera, sienten deseos de conversar; al acercarse la curación son humildes, amables y agradecidos. Los pacientes en quienes predomina la inhibición se quejan a menudo especialmente de falta de cordialidad y vibración afectiva hacia personas y cosas, señal de que este sentimiento es para ellos vital; y a pesar de esta sensación subjetiva de inhibición, comparados objetivamente con un esquizofrénico son siempre más tratables y afectuosos.

Al lado de los marcadamente *sociables*, hallamos entre los temperamentos cicloides, sobre todo en los de tonalidad más depresiva, bastantes *solitarios tratables*, gentes algo melancólicas, reposados y contemplativos. Se diferencian de los esquizoides correspondientes por no albergar antipatía endógena u hostilidad manifiesta al trato social, sino a lo sumo cierta melancolía, mezclada a veces con timidez y tendencia a sentimientos de inferioridad. Si se les trata, son amables, naturales y accesibles; incluso suelen formar parte de una tertulia o de un pequeño círculo íntimo de familiares y amigos, con los cuales departen a gusto y con sosiego.

Es notable el hecho de no encontrar con frecuencia en el círculo de la locura maníacodepresiva personas *depresivas* por constitución, esto es, personas en que el *temple triste* ocupa el primer término con notable persistencia. De nuestro material de cíclicos podría extraerse una interesante serie de temperamentos hipomaniacos típicos mucho mejor que otra equivalente de depresivos constitucionales, aun siendo los suavos un grupo étnico especialmente dado a la melancolía. Si solicitamos de

los familiares de enfermos muy propensos a depresiones periódicas que nos los describan en su individualidad ajena a la fase psicótica, generalmente no dicen primero que "está malhumorado y aplanado", sino todo lo más formulaciones negativas: que no suele alegrarse como los demás, y a veces únicamente que siempre está callado y quieto, que todo lo toma un poco en serio y que es débil de carácter. Si preguntamos por su carácter, lo general es oír que por lo regular es amable, se hace querer, no es atrabiliario, tiene sentido del humor, ríe con los demás y aun aventura por su parte una chanza; sólo que llora por nada, se apura por nimiedades, y en los lances tristes se entenece más profundamente y por más tiempo que nadie. Es decir, que en tales individuos no es triste el ánimo en sí, antes bien más sensible a los estímulos externos de tristeza. Y lo que aun es más característico: en cargos de gran responsabilidad, en tiempos difíciles, en situaciones espinosas y comprometidas y en arriesgadas y súbitas crisis comerciales, estas personas que estudiamos no se vuelven nerviosas, coléricas e irritables como la mayoría, y especialmente los esquizoides, sino que se *entristecen* y se figuran ver ante sí una montaña.

O sea, que esta clase de personas tienen un temperamento muy blando e inestable. Su plano de oscilación es muy pronunciado, particularmente entre alegría y tristeza. Se inclinan también hacia el lado eufórico, pero no con tanta frecuencia e intensidad como en sus prolongadas excursiones hacia lo tétrico. En cambio, en los casos típicos se aprecia otro plano de oscilación muy poco trillado, el que tiende a la excitabilidad nerviosa; pues incluso a los estímulos afectivos de tal orientación no suelen reaccionar de este modo, sino con su complejo sintomático típico y preformado de tristeza y sensación inhibitoria.

Lo mismo, pero en ordenación completamente distinta, observamos en los *temperamentos hipomaniacos* puros. El temple del hipomaniaco no se distingue sólo por su especial labilidad, aun hacia el lado depresivo, sino por cierto residuo melancólico que una exacta anamnesia nos permitirá descubrir en el fondo de su ser, bajo su naturaleza eufórica.

Un hombre a quien conocimos continuamente alegre y satisfecho, y que sufrió ya viejo una fase depresiva, nos decía: "En el fondo siempre me noté algo así". La madre de Goethe, mujer de temperamento hipomaniaco sobremanera alegre, dio a sus sirvientas la orden estricta de no comunicarle jamás nada desagradable; su ánimo delicado necesitaba que los demás evitaran todo desfallecimiento de aquél.

De lo dicho se infiere que no podemos calificar sencillamente de hipomaniacos o depresivos a los individuos cicloides, aun prescindiendo de los casos intermedios; pues en muchos hipomaniacos se esconde un pequeño componente depresivo, como en la mayoría de los melancólicos cicloides un rasgo de humorismo. Los sectores hipomaniaco y melancólico en que se divide por mitad el temperamento cicloide se resuelven, escalonan o superponen en cada caso en proporciones sumamente variadas. *La proporción en que concurren los componentes hipomaniacos y melancólicos en la individua-*

lidad cicloide es lo que designamos por proporción diatética o afectiva.

El hipomaniaco es fogoso, es el hombre de la furia reanimadora, de la *cólera cortesana* de Fritz Reuter, de súbitos arrebatos prestamente dominados. Nada puede disimular; si algo le contraría, enrojece al instante y descarga rudamente su opinión. No está hecho para ocultar su disgusto y llevarlo consigo, atormentado y dolorido; a cambio de eso, tampoco él finge, y le son extrañas la astucia, la intriga y la sutileza; una vez desahogado, acaba en él todo mal humor, para dejar sólo un sentimiento refrescante de alivio. Del individuo hipomaniaco típico no podemos decir que nunca está triste, sino más bien que *nunca está nervioso*. "No sé lo que son nervios"; "tengo una sangre de horchata"; he aquí expresiones diletas de temperamentos hipomaniacos. Y en realidad, no saben lo que es la sensación de cansancio, ni la solapada de irritabilidad y tirantez que aflige a los nerviosos.

Esto concuerda con lo dicho antes a propósito de los temperamentos puramente depresivos. En situaciones adversas, la persona cicloide se entristece o se acalora, pero por lo general no se pone nerviosa, desde luego, teniendo en cuenta que, sea hipomaniaco o depresivo, le son ajenas las sutilezas afectivas de la fría causticidad, de la puntilliosidad zahiriente, de la malquerencia incisiva. Claro es que con esto no queremos decir (y esto se aplica *mutatis mutandis* a todos nuestros análisis) que no se encuentren a menudo ciclotímicos nerviosos, sino que, en general, el estudio de grandes series caracteriológicas excluye la nervosidad de los rasgos esenciales del temperamento cicloide.

La mayoría de los cicloides tienen una *vida afectiva muy abordable*, que pasa por todos los tonos desde el temperamento sanguíneo explosivo del hipomaniaco hasta la sensibilidad profunda y ardiente de los melancólicos. El temperamento de los cicloides se agita en oleadas densas, blandas y fluidas, más rápidas y fugaces en los hipomaniacos, más compactas y resistentes en los melancólicos, entre la euforia y la aflicción. Y el grado medio de este movimiento ondulatorio se encuentra en unos y otros más inclinado hacia el polo respectivo.

*Las personas cicloides tienen sentimientos* (gemüt) esto es, *corazón*, o mejor *cordialidad* (gemütlichkeit), para expresar con una sola palabra lo que la mayoría de estas individualidades tienen de común a través de sus diversos temples o estados de ánimo habituales: el temperamento blando, cálido, bondadoso, afable, naturalmente tornadizo a impulsos de la alegría o del pesar. La palabra *humor* se le aproxima; solemos encontrar el humor en los sectores intermedios de los temperamentos cicloides, allí donde la aptitud para la risa del lado hipomaniaco se mezcla en las debidas proporciones con la profundidad afectiva del polo de depresión.

### Adaptación social

El modo de ser de las personas cicloides determina también *la índole de su adaptación social o actitud frente a la vida*, como ya apuntábamos en otro lugar. Necesitan hablar, reír y llorar hasta quedarse satisfechos; bus-

can por la vía natural más próxima lo que les mueve el ánimo propiciamente, haciéndoles sentirse alegres y aliviados: el trato con la gente. Todo estímulo afectivo encuentra en ellos inmediata resonancia; no hay barrera ni prejuicio de efectos duraderos que se lo impida; se adaptan en seguida a la atmósfera del momento y del medio, dispuestos a vibrar, a adaptarse, a confundirse con los demás. No hay menudencia ni objeto a que no llegue su cálida onda afectiva. El mundo les parece *amable y acogedor*. Naturalmente, todo esto sucede fuera de las fases depresivas. Por esto el término medio de las personas cicloides se distingue, sobre todo en los estados intermedios más tranquilos, por su *sociabilidad, simpatía, realismo y ductilidad*.

Puesto que el temperamento de los cicloides vibra con el medio ambiente, nunca se da en ellos un choque brusco entre el yo y el mundo exterior, una actitud negativa, un afán rígido de corregir según normas inflexibles, un conflicto trágicamente complicado, sino que viven en las cosas, se interesan por ellas, alientan, sienten y padecen con lo circunstante.

Lo que llaman *egoísmo* hipomaniaco tiene algo de ingenuidad infantil y encuentra su contrapeso en la alegría muchas veces desmedida de estas personas al hacer un obsequio o proporcionar una alegría. Este sentimiento egocentrista de los hipomaniacos no es una rotunda oposición de la propia personalidad hacia un medio aborrecido o indiferente, sino un vivir y dejar vivir, un nadar al gusto propio y a favor de la corriente mundana, una convicción casi estrambótica del valor y los derechos del propio ser.

Este *buen temple realista* de los cicloides, esta natural asimilación a la gente y a las circunstancias presenta un matiz distinto según se incline del lado hipomaniaco o del depresivo. El hipomaniaco es la persona veleidosa y adaptable, sumamente inconstante y siempre sujeta a nuevas influencias; se alegra al conocer a alguien, y en seguida se hace amigo suyo. No sólo es inconfundible en los hipomaniacos la tendencia a cierto *materialismo*, a gozar, amar, comer y beber, al disfrute natural de todos los gratos dones de la vida, sino que puede seguirse con criterio caracterológico a través de los temperamentos cicloides intermedios hasta muy dentro de la zona depresiva, donde volvemos a encontrarla en una determinada variedad de bebedores inveterados plácidamente melancólicos. Pero, además, esta sociabilidad realista adquiere hacia el polo depresivo una profundidad cada vez más ética; allí la encontramos en forma de una rara comprensión afectuosa sin pretensiones moralizadoras, una modestia francamente cordial, que hace muy agradables en su trato social a los cicloides melancólicos.

Esta asimilación y simpatía con el ambiente guarda también íntima relación con otro típico rasgo de carácter de los cicloides. Éstos, en sus diversos matices, *no son individuos de conclusiones rígidas, de sistemas y esquemas preconcebidos*. El ritmo psíquico acelerado de los hipomaniacos convierte esta cualidad en una inconstancia que cambia de continuo; pero también en los grados intermedios y aun en los melancólicos hallamos personas de grata conversación que, a pesar de su escrupulosidad,

tienden a la condescendencia y a la transacción razonable; gente práctica, para quienes las personas y las posibilidades reales privan sobre los principios. Es interesante cómo se continúa este rasgo de carácter en las psicosis maníacas y depresivas. Es notoria la general pobreza de los cíclicos en ideas delirantes; ni el maníaco ni el depresivo erigen en los casos típicos un sistema de este orden con raciocinio consecuente y asociación metódica de ideas, antes bien toma a sus percepciones imaginativas un tinte alegre o triste, sin meditación previa, originándose al azar unas pocas ideas sencillas de pobreza, de pecado, o bien fugaces de grandeza. Casi todo es en ellos afectividad, con algo de reflexión.

Por eso es general en los cicloides una entusiasta laboriosidad, una *energía móvil y práctica*, mientras sólo en segunda línea cuentan con aquella firme resolución tenaz e indomable propia de ciertos temperamentos esquizoides. Es rara en los cicloides la ambición desmesurada. Aun los hipomaníacos muestran por lo común más bien actividad ágil y egocentrismo satisfecho y seguro que sed desordenada de alcanzar objetivos inaccesibles. Así, pues, son extrañas a los cicloides puros aquellas características resultantes de fuertes tensiones intrapsíquicas, la provocación, la hipérbole, el fanatismo. En esto radica a la vez su fuerza y su debilidad.

De lo dicho sobre la estructura caracterológica de los cicloides deriva sin duda que sea *muy raro encontrar rasgos antisociales* entre los tipos temperamentales prepsicóticos del círculo de formas cíclicas. Las características más fundamentales en nuestro material de este grupo son las de capaz, ahorrativo, formal y sobre todo laborioso; cuando el matiz es hipomaníaco suele encomiarse su actividad, realmente enorme. Las expresiones complementarias *intrigante, polifacético, emprendedor* denotan la índole de esa actividad; pero debe advertirse expresamente que son corrientes en los temperamentos hipomaníacos las indiscreciones, las irreverencias, las empresas arriesgadas sin suficiente meditación, si bien no abundan en ellos las acciones punibles ni los deslices sociales graves, a no ser que el trastorno psíquico haya degenerado en psicosis. Peligrosa para su existencia es su inclinación a la dipsomanía, al derroche, al desenfreno erótico. Pero debe tenerse en cuenta, frente a cierto criterio moralizador, que la mayoría de los temperamentos hipomaníacos, mientras se mantengan dentro del marco caracterológico, son plenamente utilizables socialmente, y que muchos de ellos, superdotados, llegan a sobresalir notablemente por su capacidad del promedio de la población.

En nuestro material clínico tenemos excelentes ejemplos de hipomaníacos más bien ágiles que han logrado éxitos notables y duraderos en determinadas profesiones, por ejemplo, comerciantes, oradores, periodistas, etc., gozando entre sus colegas de gran prestigio. Las cualidades positivas en estos individuos son, sobre todo, una actividad incansable, amor al trabajo, brío, decisión, vivacidad, arrojo, amabilidad, ductilidad, imparcialidad, desenvoltura social, riqueza de ideas, elocuencia y un golpe de vista sorprendente para juzgar la coyuntura del momento. Si el hipomaníaco se conduce socialmente en un plan de superioridad o inferioridad depende más bien de la equilibrada

mezcla del componente hipomaníaco con otras peculiaridades de carácter procedentes de la herencia, y en segundo lugar de la educación y sobre todo de que congenien con colaboradores apropiados que complementen su ágil impetuosidad y tengan en jaque sus facetas negativas, su tendencia a lo superficial, a la indiscreción, a la mudanza, al endiosamiento y a la temeridad.

También desde los grados medios hacia el lado depresivo vemos actividades notablemente laboriosas. Más adelante hablaremos de los *prácticos resueltos* del sector intermedio dentro del temperamento ciclotímico. Los de matiz más depresivo, meditabundos, débiles e impresionables, no suelen ser buenos dirigentes ni organizadores, pero dan buen rendimiento en cargos menos destacados, como funcionarios y apoderados, y aun en puestos de dirección tradicionales durante lapsos de calma. Su constancia en el trabajo, su escrupulosidad y circunspección, su golpe de vista práctico y sereno, y no en menor grado su cordialidad, sociabilidad y simpatía personal, pueden elevarlos a la categoría de *factotum leal*, respetable e imprescindible, como ocurre con varios casos de mi colección. Cuando se encuentran de improviso en situaciones inquietantes, insólitas y comprometidas, pierden fácilmente el ánimo, la facultad de pensar y la energía, y aún son presa de inhibiciones depresivas típicas, como he podido observar con frecuencia en fabricantes y empleados durante períodos revolucionarios. Este es el caso del viejo maquinista M., un buen hombre que no pudo hacer ya nada de bueno desde que en las locomotoras de guerra sustituyeron los hogares de cobre por otros de hierro; a pesar de todos los cuidados y precauciones, siempre encontraba defectos, o bien se calentaba la rueda por la mala calidad del lubricante, y entonces su escrupulosidad no le dejaba comer ni dormir a gusto, y se levantaba preocupado para dar un vistazo a su máquina, sucumbiendo a la vez a una depresión típica. También se encuentran ejemplares sumamente simpáticos y capaces entre los clérigos rurales y los artesanos del temperamento descrito.

Entre los de sesgo depresivo no es raro tropezar con *personas muy religiosas*. Su piedad, como su personalidad toda, es blanda, profundamente sensible, cordial, muy expresiva, creyente con sinceridad, pero sin beatería ni pedantería, modesta y considerada con los de creencia distinta, sin acento sentimental, farisaico ni acusadamente moralista.

### Ritmo y movilidad psíquicos

Las peculiaridades que se observan en la psicomotilidad y en el ritmo psíquico de los cíclicos son tan conocidas y fáciles de comprender que sólo nos referiremos a ellas sucintamente a título complementario. Como es sabido, en los cicloides confluye con la euforia en la mayoría de los casos una aceleración simple del ritmo o tempo psíquico, y ambos factores condicionan el *temperamento hipomaníaco*. La fijación de los estímulos es rapidísima y muy extensa, y, si bien no profundiza, abarca a la vez una asombrosa variedad de objetos. Los pensamientos se encadenan sencillamente sin el menor atasco, llegando en los casos más serios a lo que se llama fuga de ideas. Entonces surge lo asistemático, lo momentá-

neo, acomodado ingenuamente a la primera impresión, a la idea recién brotada; la falta de apreciación, ordenación y clasificación, de construcción consecuente y de motivación sostenida; en una palabra, domina la hipervigilia del interés junto a una insignificante tenacidad para mantenerlo. Más adelante volveremos a encontrar todas estas particularidades, a saber, polifacetismo difuso, ingenua intuición objetiva y falta de sistema, en las creaciones geniales de los poetas e investigadores esquizotímicos sanos. Y asimismo veremos que lo contrario, esto es, lo sistemático, abstracto y consecuente es característica electiva de algunos grupos esquizotímicos.

El ritmo psíquico de los cicloides más depresivos tiene por lo general de común con el de los hipomaníacos la falta de tenacidad, sistema y consecuencia, así como de interrupciones complicadas y mecanismos complejos. También aquéllos muestran la inmediata conexión entre reacción y estímulo, con débil y espontánea capacidad de fijación; pero su ritmo es lento, sencillo y uniforme. Sus ademanes son escasos y circunspectos, los pensamientos requieren tiempo, las decisiones maduran penosamente. La combinación de lentitud simple del ritmo psíquico y tendencia a la afectividad depresiva es lo que llamamos *tipo temperamental melancólico*, que por el lado psicótico linda directamente con el cuadro morboso de la inhibición depresiva típica. Entre el tipo hipomaníaco y el melancólico queda toda la gama de temperamentos puramente cicloides, de los que aquéllos constituyen sólo una minoría, predominando los que en temple y ritmo ocupan la zona intermedia.

Poco nos queda ya por decir de la *psicomotilidad en sentido estricto* de los cicloides. A través de todas las situaciones afectivas hallamos también aquí, como en el curso intrapsíquico, la falta habitual de impedimentos intensos, veleidades, rigideces y asperezas. La psicomotilidad de los cicloides es sencilla y adecuada al estímulo; mímica y movimientos son fluidos, corrientes y naturales; sólo hay diferencia en el ritmo, pues los del hipomaníaco son rápidos y abundantes, y los del melancólico escasos y pausados. La impresión general de la movilidad y del ritmo psíquico en el hipomaníaco se traduce muy bien por la palabra *movedizo*, y en el melancólico por la de *conformado*, entendiendo por tal con certera psicología del lenguaje la impresión corporal pícnica con su ritmo retardado y la bondadosa cordialidad de su situación afectiva.

### Variantes cicloides

En muchas naturalezas depresivas se aprecia cierta *timidez* y *desasosiego*, pero estas propiedades no son ya frecuentes en nuestras estadísticas. Ambas se hermanan en tales casos con la modestia y la inclinación a sentimientos de insuficiencia, que son su causa determinante; por esto en las mencionadas personas suelen ser de intensidad moderada, no llaman la atención y se sobrepujan fácilmente. Los grados notables de insociabilidad y hurañía en los adultos, cuando se produce a menudo y en trato cotidiano la rigidez motora típica y el bloqueo o represión del curso de las ideas, se clasifican, según nuestra experiencia, fuera del marco constitucional depresivo

en sentido cicloide, y aunque alguna vez se den en nuestros grupos caracterológicos, hay que achacarlos probablemente a rasgos esquizoides de constitución.

Lo mismo puede decirse de los casos en que la escrupulosidad depresiva adopta el carácter de mezquindad u obsesión meticulosa, en que la piedad degenera en cavilosa sistemática, la riqueza de ideas en *manía inventiva*, y la suficiencia airada en perpetua quejosidad o en *quisquillosidad* paranoide. Los rasgos esquizoides en la herencia y en la complejidad van no pocas veces paralelos, y dejan percibir reminiscencias de sintomatología esquizofrénica aunque deban considerarse sobre todo como maníacodepresivos. Observando con la debida consecuencia pueden diferenciarse también a veces rasgos constitucionales extraños, esquizoides o no, en las correlaciones de las formas atípicas de la locura maníacodepresiva, menos frecuentes, como son los criticones, malhumorados, hipocóndricos y paranoides graves, y tal vez algunos casos de melancolía agitada con síntomas serios de agitación psicomotora. En este sentido nos abstenemos aún de fijar actitudes definitivas, pues si bien encontramos dondequiera casos que hacen pensar en ello, aun no disponemos de series de observación en número suficiente. Por lo demás, HOFFMANN ha llegado a iguales conclusiones apoyándose en sus investigaciones sobre la herencia.

En el campo caracterológico, nuestra estadística de frecuencia tomada en conjunto nos da ciertas indicaciones con la comparación psicológica de las diversas particularidades constitucionales. Nos sentiremos inclinados a achacar a componentes genotípicos esquizoides incluso las que encontramos típicas y muy frecuentes en el círculo de formas esquizoides, y sólo aisladas y fuera del promedio en el de las cicloides, aun cuando se presenten alguna vez en una individualidad de este último grupo. Así obtendremos puntos de vista transitorios para la investigación clínica y genealógica, sin cerrarnos dogmáticamente para cada propiedad constitucional, siempre conscientes de que no todo lo caracterológico se halla contenido en los círculos de formas cicloides y esquizoides o en las mezclas de ambas; así, por ejemplo, los temperamentos propios de los atléticos se estudian hoy como grupo de formas independientes.

En cuanto a la *depresión constitucional*, cada vez nos alejamos más del centro del grupo cicloide, a medida que se entremezclan en la ternura melancólica rasgos de destemplada aspereza, de hipocondría misantrópica y huraña, de acrimonia, nervosidad y versatilidad (que no es la blanda veleidad de los cíclicos), de impasibilidad, de descontento maldiciente, de pesimismo amargado y manifiesto o de enojo sombrío y reconcentrado. Precisamente *esta pronunciada destemplanza no es ni mucho menos, el prototipo de la depresión constitucional de carácter cicloide*, y aun a veces se asemeja más que a esta forma a la esquizoide, pues hemos visto algunos casos de éstos degenerar directamente en psicosis esquizofrénicas. De nuestro material podría extraerse una serie continua que en proporciones graduales de mezcla (en cuanto a caracterología, estructura corporal y psicosis inherentes) pasa sin transición brusca de los cicloides declarados a los esquizoides manifiestos.

En nuestro material no abundan las *formas hipomaniacas de transición*. Es muy probable que se basen en análogas proporciones de mezcla constitucional los raros casos de notoria disipación y abandono que se dan entre los hipomaniacos y se describen como francamente holgazanes, arrogantes, volubles, insoportables, quejumbrosos y camorristas. Otro tanto puede decirse del pequeño grupo especial de criminales, que en el orden caracterológico se salen mucho del marco de los demás.

Todas estas cuestiones de la mezcla constitucional han de suministrar un campo fecundo e interesante para la investigación particular clínica y hereditaria. Mientras no se realice esta labor específica, nos abstendremos de formular un juicio definitivo.

## CAPÍTULO X

### Los temperamentos esquizoides

#### Generalidades

Los individuos cicloides son naturalezas llanas, sin complicación, cuya sensibilidad sube a la superficie directamente, con naturalidad y espontaneidad, de suerte que basta en general muy poco tiempo para juzgarlos con acierto. Los esquizoides tienen superficie y fondo. La superficie es brutalmente incisiva, o sordamente hosca, o de una ironía punzante, o bien de una timidez de ostra, que les hace tácitamente retraídos. También puede ser perfectamente inexpresiva, y así vemos a un hombre que nos sale al paso como una muda interrogación, y sentimos algo desabrido, tedioso y, no obstante, vagamente problemático. ¿Qué se oculta detrás de estas máscaras? Puede no ser nada, la nada lóbrega y de ojos vacíos, el entumecimiento afectivo. Tras una fachada silenciosa, sacudida por caprichos imprecisos, únicamente ruinas, escombros negros, un bostezante vacío de sentimiento o el hábito tajante de una frigidísima inanimación. Pero no podemos ver lo que oculta la fachada. Muchas personas esquizoides son como escuetas casas romanas, villas que han cerrado sus ventanas al esplendor del sol, pero en cuyo interior amortiguado triunfa la fiesta.

La florida existencia interior de los esquizofrénicos no puede estudiarse en campesinos; mejor se prestan a ello reyes y poetas. Hay esquizoides con quienes podemos convivir diez años sin estar seguros de conocerlos. Una muchacha tímida y mansa como un cordero sirve meses enteros en la ciudad; es pacífica y dócil con todo el mundo. Una mañana aparecen asesinados los tres niños de la casa, y ésta en llamas. Ella no presenta signos de alteración mental, lo sabe todo, y confiesa con sonrisa vaga. Un hombre disipa lastimosamente sus hermosos días juveniles; está tan tullido y torpe que dan ganas de sacudirle. Si se le monta a caballo, se cae, sonriendo confuso y un tanto irónico, sin decir nada. Y un día aparece un libro de poemas suyos, llenos de un delicado afecto por la Naturaleza, y en los que cada empujón recibido al pasar de un zagal patoso se traduce en una tragedia interior expresada en pulidos versos de elegante estilo.

Así son las personas esquizoides. BLEULER llama *autismo* a esto, o sea el vivir ensimismado. No se puede saber lo que sienten; a veces ni ellos mismos lo saben, o per-

ciben vagamente tres cosas a la vez, confundidas, como desvanecidas, pero sensibles, y trabadas como en una relación mística entrevista; o, en caprichoso esquema, lo más íntimo y lo más vulgar concretado en cifras. Pero cuanto sienten, trivialidad, antojo, simpleza o fantástico tesoro, no es para nadie..., sólo para ellos.

En el campo esquizofrénico es aún más difícil que en el cíclico separar lo sano de lo enfermo y lo propio del carácter, de lo psicótico. Las psicosis cíclicas transcurren en ondas que van y vienen ágiles, compensándose una y otra vez; casi puede equipararse la personalidad de antes de la psicosis a la que queda después. En cambio, las psicosis esquizofrénicas evolucionan por brotes, que dejan siempre algo alterado en la estructura interna; puede derrumbarse toda la organización por dentro, o reducirse el daño a un par de líneas desviadas; pero en la mayoría de los casos hay algo que no se restablece jamás. En los leves hablamos de una personalidad postpsicótica, y en los graves de una demencia esquizofrénica, sin límite fijo entre ambas categorías. Pero muchas veces ni siquiera sabemos si la psicosis ha llegado a su fin. Personas que han desempeñado durante decenios sus obligaciones con fama de ser algo originales y esquivas, pueden descubrirnos casualmente un día que estaban casi siempre alucinadas por ideas delirantes fantásticas; tampoco aquí se advierte límite alguno. Además, ¿qué es la extravagancia personal, y qué un sistema delirante? Sabemos, por último, que todo individuo cambia de modo ostensible principalmente en la pubertad, y esta época es también la predilecta de la esquizofrenia. Quienes han sufrido entonces una alteración algo fuerte, ¿han de calificarse de personalidades postpsicóticas o como esquizoides que no han estado nunca enfermos? Se plantea esta cuestión si se trata de parientes de esquizofrénicos. En los años de la pubertad es cuando culminan las peculiaridades caracterológicas esquizoides; pero entonces no sabemos, por lo general, en casos leves, si nos hallamos ante el desarrollo de una psicosis esquizofrénica, si estamos en el curso de la misma, si se nos ofrece el producto psicológico de un acceso ya superado, o, finalmente, si todo ello no es más que el cambio puberal, algo tempestuoso y singular, de una personalidad esquizoide. Pues los efectos normales de la pubertad, timidez y torpeza, sentimentalismo, exaltación y afectación patéticas, tienen mucha afinidad con ciertos rasgos temperamentales del esquizoide.

En una palabra, en el orden psicológico no es posible discernir entre prepsicótico, psicótico, postpsicótico y no psicótico. Sólo cuando abarcamos todo ello en conjunto podemos formarnos una idea acertada.

A esto se añade otra dificultad de método. La persona esquizoide, en tanto no contemos con la clave que nos franquee su interior, nos ofrece sólo la superficie psíquica, igual que el enfermo esquizofrénico. Por eso los clínicos no vieron durante muchos años sino embotamiento afectivo, extravagancia, estupidez, merma e inferioridad mental en la demencia precoz. Era el preliminar necesario que había de sustentar durante mucho tiempo la labor investigadora. BLEULER fue quien primero halló la llave que daba acceso a la misteriosa vida interior del esquizofrénico, descubriendo la extraordinaria riqueza

que en datos psicológicos encierran estos enfermos, de las cuales solamente conocemos una parte pequeñísima; pues la clave de la vida interior esquizofrénica lo es a la vez (no hay otra clave) para profundizar en grandes zonas parciales del sentir y el obrar de la persona normal.

Es evidente que en tales circunstancias sólo podremos dilucidar una parte de la situación psíquica real en cuanto a la caracterología esquizoide a base de estadísticas aproximadas, por la exploración en serie de parientes iletrados de esquizofrénicos del pueblo no diferenciados mentalmente; esto es, en primer lugar la superficie esquizoide, y de las profundidades, sólo raras indicaciones, generalmente vagas e imprecisas en el aspecto psicológico. Pero de la vida interior de los temperamentos esquizoides sólo podremos sacar conclusiones correlativas valiéndonos de las autodescripciones de esquizoides inteligentes y cultivados, y sobre todo de los documentos psicológicos objetivos que nos han dejado algunos genios esquizoides y esquizotímicos, especialmente poetas. Es decir, que la profunda caracterología de los esquizoides sólo podrá comprenderse bien mediante análisis psicológicos minuciosos y sutiles de cada caso particular.

### Evolución vital de los esquizoides

Las personas cicloides suelen conservar desde cuna al sepulcro los síntomas fundamentales de su temperamento a través de todas las fluctuaciones manícodepresivas. En cambio, el agente biológico que origina la esquizofrenia y la personalidad esquizoide es algo *intercalado*, algo que se instala en una época determinada de la vida y en sucesión también determinada, para seguir actuando en adelante. La sucesión más frecuente en los casos graves es como sigue: desde la adolescencia existe una perceptible personalidad esquizoide; en la pubertad deriva de ella la psicosis esquizofrénica, dejando como reliquia una alienación específica o una personalidad postpsicótica, que se diferencia de la prepsicótica, si no fundamentalmente, sí tal vez, aun prescindiendo de graves deficiencias, por presentar más acentuados otros grupos de síntomas esquizoides.

Esta cronología típica puede variar. A veces encontramos esquizoides con aspecto de haber pasado una psicosis esquizofrénica en la infancia, tan torpes, obstinados, raros, ariscos e intratables como sólo en la edad adulta suelen ser la mayoría de los esquizoides que han padecido psicosis graves. La imbecilidad antisocial congénita de este matiz esquizoide puede descubrir más adelante por medio de brotes catatónicos su indudable pertenencia al círculo de formas esquizofrénicas. Todos estos graves estados deficitarios, ruinosos, tanto de índole congénita como adquirida, ya se inclinan hacia lo criminal antisocial, ya a la extravagancia descontentadiza, al embotamiento psíquico o a la torpeza heboide, llevan el sello típico de la psicología esquizofrénica; aunque en sentido caracterológico son tan poco fecundos que basta con mencionarlos sencillamente, a pesar de su frecuencia, aparte de hallarse descritos con todo detalle en los tratados de Psiquiatría.

Del mismo modo que en los casos aludidos se adelanta la aparición del agente esquizofrénico, el caso inverso de retrasarse se observa no raras veces. En nuestro mate-

rial se cuenta un número pequeño, pero notable, de esquizofrénicos que en su infancia no acusaban aún una personalidad prepsicótica esquizoide, y que se describen como individuos antes sanos, satisfechos, sociables y despiertos. En estos casos, la psicosis puberal estalla repentinamente y sin pródromo, o bien se presenta de un modo solapado y con retraso la prepsicosis esquizoide a modo de variaciones crónicas de la pubertad, que se estabilizan simplemente largos años sin desbordar el marco caracterológico o desembocar en una psicosis esquizofrénica. También hay esquizoides desde niños que después de un breve período de asombroso despliegue de todas sus facultades mentales sufren esta inflexión de la personalidad durante la pubertad, sin llegar a la psicosis. Esta ebullición seguida de agotamiento repentino e inopinado de la productividad tiene importancia para la psicología de la creación genial, especialmente en los poetas [recordamos, por ejemplo, a Uhland, esquizotímico en cuerpo y psique, aunque sano]. Por último, hay casos aislados en los cuales pueden permanecer manifiestos muy tarde, por ejemplo, en el período de involución, algunos componentes parciales esquizoides del caudal hereditario, apareciendo en personas anteriormente alegres, lozanas, sociables, después de los 40 años, rasgos de recelo, hipochondría, reserva puntillosa y misantropía hosca que perturban el cuadro de la personalidad. Hemos señalado ya este proceso de la mutación sintomática tardía al hablar de los estigmas de la constitución corporal.

### La proporción psicoestética

Las propiedades caracterológicas esquizoides, observadas superficialmente, y según se desprende de su frecuencia estadística basada en nuestro material clínico, son las siguientes:

1. Insociable, sosegado, reservado, serio (sin humor), raro.
2. Tímido, esquivo, delicado, sensible, nervioso, excitable; aficionado a la Naturaleza y a los libros.
3. Sumiso, apacible, formal, indiferente, obtuso, torpe.

Nuestra estadística refleja ante todo las personalidades prepsicóticas de futuros enfermos mentales. Los rasgos básicos de los temperamentos esquizoides pueden apreciarse en ellos, pero asociados a veces a rasgos de psicosis esquizofrénicas, de personalidades postpsicóticas y esquizoides no perturbadas de la parentela de estos enfermos mentales, pues no es posible ni necesario mantener en general separado lo que por todas partes se entrelaza y confunde.

También aquí hemos dividido en tres grupos las características esquizoides más frecuentes. Los rasgos caracterológicos del grupo 1° son de máxima frecuencia absoluta, pues suelen prolongarse incluso a través de los correspondientes a los grupos segundo y tercero. Comprenden, además de la seriedad desprovista de humor que expresa la débil representación de la escala temperamental diatética (cicloide), principalmente lo que BLEULER denomina *autismo*. Los grupos 2° y 3° son hasta cierto punto antagónicos, forman una pareja de

contraste como las propiedades de los grupos de alegría inconstante y de depresión melancólica en los cicloides. Así, el grupo 2° expone en todos los tonos posibles propiedades de *hipersensibilidad psíquica*, desde la delicadeza tímida de mimosa hasta la excitabilidad iracunda habitual. Por el contrario, el grupo 3° expresa características de cierta *insensibilidad anímica*, apatía y falta de espontaneidad; tiende, pues, hacia el polo que KRAEPELIN designa en los casos psicóticos más graves como demenciación afectiva.

Para definir sucintamente la base de los temperamentos esquizoides, hemos de decir que los *temperamentos esquizoides se hallan entre los polos excitable y apático*, de igual modo que los temperamentos cicloides se hallan entre los polos alegre y triste. En este sentido tendremos que destacar especialmente los síntomas de la hiperexcitabilidad psíquica, por ser en general muy poco apreciados todavía como componentes integrales de la psicología esquizoide en conjunto, mientras que los correspondientes al lado apático se han reconocido ya en toda su importancia desde hace mucho tiempo.

*Pero la clave de los temperamentos esquizoides se ofrece a quien sepa comprender bien que la mayoría de los esquizoides no son simplemente hipersensibles o fríos, sino ambas cosas a la vez*, en proporciones sumamente variables, además. De nuestro material de esquizoides podemos extraer toda una cadena que comienza por lo que solemos llamar *tipo Hölderlin*, ultrasensible, vidrioso, constantemente lastimado, *todo nervios*, y termina por esas ruinas frías, yertas, casi inanimadas de la gravísima demencia precoz, que, indolentes como reses, dormitan en un rincón del establecimiento. Y aun dentro del primer grupo de temperamentos de mimosa, entre sus representantes más delicados distinguimos un leve, imperceptible hábito de frialdad y distancia aristocráticas, una cohibición autística de la sensibilidad que la limita a un círculo severamente circunscrito de personas y cosas selectas, y oímos a veces una observación ruda y hostil a propósito de personas situadas fuera del círculo y para cuyo modo de ser se ha extinguido la capacidad de resonancia afectiva. “Hay una placa de vidrio entre la gente y yo”, nos decía hace poco uno de esos esquizoides, con precisión inimitable. Esta placa de vidrio, delgada, dura, fría y quebradiza se advierte hasta en Hölderlin, el catatónico tardío, un representante más amable que el promedio del grupo mimoso, y mucho más en *Strindberg*, el esquizofrénico tardío, que dice, hablando de sí mismo: “Soy duro como el hielo, y, sin embargo, delicado hasta lo sentimental”. Estos tipos de mimosa sensibilidad pueden estudiarse especialmente en los esquizoides geniales, pero se encuentran también dondequiera entre el material corriente de frenocomio, sobre todo tratándose de personas inteligentes y educadas, prepsicóticas, y en las fases iniciales de la psicosis.

Como ya se ha dicho, a partir de este polo mimoso van escalonándose sin interrupción los temperamentos esquizoides hasta el polo apático o embotado y frío, a medida que va acentuándose lo “frío como el hielo” (o indolente como cuero) a expensas de lo “delicado hasta lo sentimental”. Pero también entre la mitad más bien fría e impasible de nuestro material, tan pronto como

examinamos personalmente de cerca a tales esquizoides, tras la capa entumecida, insensible; encontramos con suma frecuencia en lo más íntimo un fondo de personalidad retraída y delicada, con sensibilidad nerviosa en extremo vulnerable. “No sabéis el daño que me hace todo esto”, decía no hace mucho a sus padres un estudiante con ligero bloqueo hebefrénico, en quien nadie podía descubrir desde fuera sino una indolencia seca invencible, inmovilidad y falta absoluta de brío. Y BLEULER se ha anticipado a señalar que aun los viejos reclusos momificados que solían considerarse como tipo de la demencia afectiva más profunda pueden tener aún restos de *complejos*, puntos aislados hipersensibles en su vida anímica, que se han mantenido y cuyo contacto puede dar lugar a efectos repentinos sorprendentes. Constantemente nos encontramos con casos en que una petrificación catatónica que yace al parecer completamente impasible se resuelve de golpe, dejando salir de su interior choques afectivos francamente exagerados; de tal suerte que en presencia de muchos síndromes esquizofrénicos no sabemos decir rotundamente qué hay en esa total rigidez de convulsión afectiva y cuánto de embotamiento afectivo verdadero.

*Las proporciones en que se entremezclan en algunos esquizoides los elementos hiperestéticos con los anestéticos de la escala temperamental psicoestética constituyen lo que llamamos proporción psicoestética*. Tenemos presente que también entre los temperamentos cicloides encontramos relaciones muy parecidas en su proporción diatética o afectiva, pues allí se daban igualmente poquísimos individuos absolutamente alegres o tristes, y en cambio muchas superposiciones y fluctuaciones entre ambos términos; en los alegres radiantes menudeaba un fondo depresivo manifiesto y restos de jovialidad hasta muy dentro del sector de los temperamentos melancólicos.

La proporción afectiva de los cicloides *oscila en forma de ondas*. La proporción psicoestética de los esquizoides *se disloca*. Es decir, que la relación entre los componentes hiperestético y anestético del temperamento varía al correr de la vida en muchos esquizoides a saltos, sin volver al punto de origen. También la psicoestesia del individuo normal medio con temperamento intermedio mixto alcanza ya su culminación en el desbordamiento de colorido típicamente sentimental y en la delicadeza de la pubertad, para ceder luego, a partir de los 25 años próximamente, hasta alcanzar poco a poco cierta solidez tranquila frente a la vida, e incluso una seca y llana insipidez desalentadora. Hay una canción estudiantil que pinta esta frialdad burguesa del hombre medio que mira hacia atrás, al tiempo de su pubertad.

El *desplazamiento de la proporción psicoestética* en los esquizoides corre con frecuencia paralelamente a este desarrollo normal, formando como una variedad acusada, profundizada del mismo. El esquizofrénico *Hölderlin* muestra a modo de paradigma tal desplazamiento si seguimos el curso de su vida desde la delicadeza eminentemente excitable de sus años juveniles de poeta hasta la estupidez aletargada de sus decenios de caquexia catatónica. La transición desde el polo hiperestético al anestético es para personalidades bastante cultivadas como

un enfriamiento interior progresivo de horrible nitidez, y Hölderlin así lo pinta en estos versos:

¿Donde estás? Vivo apenas, mas respira  
fríamente mi ocaso. Estoy parado  
cual sombra, y sin canciones, en el pecho  
dormita el corazón amedrentado.

De este modo se desarrolla, sin enfermedad en la mente, todo un grupo de esquizoides ilustrados, tímidos, delicados y nerviosos desde su juventud, y que han vivido en la primera etapa de su pubertad una breve floración de invernadero, mostrando todas sus facultades y posibilidades sensitivas sobre el fondo de una excitabilidad enormemente exaltada de su temperamento, a modo de afectuosidad elegíaca o de afectación exagerada y ampulosa. Al cabo de pocos años, pasan a ser poco a poco unos burgueses

de tipo medio, tolerables aún, cada vez más apagados y fríos, solitarios, taciturnos y ásperos. La onda puberal alcanza mayor altura y se sume a más profundidad que en las personas normales.

También puede ocurrir que el desplazamiento psicoestético se deslice a lo largo de lapsos mayores, sin cronología fija. Pero en todas estas diversas posibilidades, el desplazamiento de la proporción en los esquizoides suele ir *del polo hiperestético al anestético*, de la excitación a la inercia, de tal modo que (hablando en términos esquemáticos), transcurrida la primera fase de hiper sensibilidad general, pierden ante todo los valores independientes de la personalidad su resonancia afectiva, mientras que los propios de ella, más acusados siempre, conservan su vigoroso acento, y sólo al sufrir también estos factores idiosincráticos una pérdida de valor afectivo es cuando se alcanza la tercera fase, la alineación afectiva. La *resonancia alopsíquica cede ante la autopsíquica*. El esquizofrénico educado, casi extinguido, quiere ser en esta fase comediante o músico; aun estimula la autorrepresentación; por lo mismo, también les agrada ser artistas futuristas, poetas impresionistas, inventores o constructores de sistemas filosóficos abstractamente esquemáticos. Esta falta de proporción al sucumbir lo alopsíquico dejando resonancias autopsíquicas aún hipersensibles, origina con frecuencia normalmente grados inmensos de presunción. Se comprende desde luego que esta proporción psicoestética ha de dar una imagen totalmente falsa de la significación recíproca del yo y del mundo exterior. Podemos imaginarnos, por consiguiente, que muchos esquizoides experimentan en el curso de su vida un enfriamiento temperamental progresivo de fuera adentro, creciendo sin cesar el envaramiento tórpido de las capas que miran al exterior, mientras se conserva un núcleo interior tierno y supersensible que se contrae cada vez más. Esta representación imaginaria es la que mejor se ajusta al hecho extraordinario de que aun los esquizoides más sensibles y exquisitos, tratándose de un conocimiento superficial, parecen revestirse al exterior de una delgada capa de hielo, mientras, por el contrario, aun en los casos más duros de petrificación esquizofrénica pueden provocarse reacciones intensas de hiperestesia

al tocar casualmente sus complejos personales más íntimos. “En un tonel de hielo hay siempre una chispa de fuego”, dice con gráfica frase HEBEL hablando de *Uhland*, el esquizotímico sano.

Queda por decir que tanto la fase de absoluta hipersensibilidad como la de frialdad afectiva integral sólo son ficciones teóricas en sentido estricto, de ocurrencia casi nula en toda su plenitud. Lo que generalmente se nos presenta en la práctica es la proporción psicoestética, hipersensibilidad y frialdad en conjunción determinada y variable. Sólo una parte de los esquizoides describe durante su vida el ciclo típico del polo marcadamente hiperestético al de predominio anestético, mientras otros permanecen hiperestéticos, y otros son más bien tórpidos al venir al mundo. Finalmente, hay casos aislados que, después de una psicosis esquizofrénica, aun son más hiperestéticos que antes de pasarla, como sucedió a *Strindberg*.

### Adaptación social

El autismo, considerado como síntoma esquizoide, se matiza en gran medida conforme a la escala psicoestética de los individuos de este temperamento. Hay casos en que el autismo es principalmente signo de hipersensibilidad. Para tales esquizoides hiperestéticos, todos los colores y tonos agudos de la vida real que constituyen un elemento vital agradable y estimulante imprescindible para el hombre medio y el de temperamento cicloide, son estridentes, feos, brutales, duros, francamente aflictivos en el orden psíquico. Su autismo viene a ser un retraimiento espasmódico doloroso, que les hace sustraerse en lo posible a todo estímulo externo, o tratar de amortiguarlo, y cerrar las ventanas de su casa para llevar en la apagada y suave penumbra de su interior una vida de ensueño “inactiva y cavilosa” (*Hölderlin*). Buscan, como tan certeramente dice *Strindberg* de sí mismo, la soledad, para “envolverse en la seda de su propia alma”. Tienen predilección estatuida por ciertas formas de ambiente que no duelen ni hieren: mundo de salón aristocrático y frío, trabajo de oficina, oficial y rutinario, bellos paisajes solitarios, antigüedad, tiempos remotos y trato con eruditos. Cuando un esquizotímico se convierte de hombre de mundo supercivilizado y hastiado en descuidado anacoreta, como *Tolstoi*, el salto procede del interior, del espíritu, y no es tan grande. Cualquier medio le brinda lo que exclusivamente solicita del mundo exterior: miramiento para su hiperestesia.

El autismo de los particularmente anestéticos es en cambio impasibilidad simple, falta de resonancia afectiva para el mundo circundante, que no se interesa por su vida sentimental y hacia cuyos intereses acreditados él nada siente tampoco. Se reconcentra en sí mismo porque no tiene motivos para hacer otra cosa, pues nada le ofrece cuanto le rodea.

Pero el autismo de los esquizoides y esquizofrénicos, en su mayoría, consta de ambos componentes temperamentales mezclados en las proporciones más diversas; es indolencia con un toque de recelo y hostilidad, y muchas veces, en un mismo aliento coincide la frialdad

con un urgente anhelo de calma. Convulsión y parálisis en una pieza.

El modo de *adaptación social* del individuo esquizoide, como el del esquizotímico sano de que luego hablaremos, nace de las proporciones psicoestéticas que acabamos de describir. En efecto, los esquizoides son *totalmente insociables, o sociables eclécticos* en pequeños círculos cerrados, o *sociables superficiales* sin profundos vínculos anímicos con el ambiente. La insociabilidad de los esquizoides ofrece los matices más diversos; rara vez es apatía impasible, sino que suele presentar más bien cierto tinte de desagrado, de repudio directo en sentido más o menos defensivo u ofensivo. Esta aversión al trato con la gente varía desde la más tenue ansiedad, recelo o timidez, pasando por la frialdad irónica y la indolencia hoscamente obstinada, hasta la antropofobia activa, incisivamente brutal. Y lo que es más notable: la actitud afectiva del esquizoide aislado frente a su prójimo aparece a menudo tornasolada en raros cambiantes del iris entre la timidez, la ironía, la hosquedad y la brutalidad. Un ejemplo caracterológico especialmente admirable es el del esquizotímico *Robespierre*. En los enfermos mentales esquizofrénicos suele tener asimismo la actitud afectiva frente al mundo exterior este carácter de *preservación* (ADLER), de observación soslayada y recelosa tras las pestañas semicaídas, de antenas que se adelantan precavidas para replegarse súbitamente. Con un desasosiego que traicionan los dedos nerviosos, especialmente al tratar a personas recién conocidas se ensayan entremezclados en semitonos todos los registros disponibles de la escala psicoestética. Este sentimiento de inseguridad se transmite a los espectadores; más de un esquizoide da impresión de desdibujado, opaco, extraño, o bien de caprichoso, intrigante y hasta malicioso. Pero queda siempre para quien le contempla, bajo la oscilación segura de los afectos de adaptación esquizoide, un resto caracterológico que no se puede ver de cerca, que no se transparenta ni sale a la superficie.

Muchos esquizoides, que en nuestro material de Suabia tal vez constituyen mayoría entre los prepsicóticos, se describen como *bonachones* en su trato social. Esta mansedumbre esquizoide es algo fundamentalmente distinto de la cualidad caracterológica correspondiente de los cicloides. La mansedumbre cicloide es bondad, algo cordial, una comunidad de alegrías y pesares, una benevolencia activa o una tolerancia amistosa para con el prójimo, fácil de comprender.

La de la criatura esquizoide, por el contrario, se compone de estos dos componentes: temor e impasibilidad. Es una concesión a los deseos del mundo exterior que consta de indolencia mezclada con un tímido anhelo de resistirse a ellos. La mansedumbre cicloide es amistoso interés; la esquizoide, recelosa reserva. En mezclas constitucionales apropiadas, esta mansedumbre o apacibilidad esquizoide timorata puede acusar rasgos de bondad verdadera, algo graciosamente tierno, dulce, y amable, de íntimamente pegadizo, pero siempre con un leve tinte de dolorosa extrañeza y susceptibilidad. Este es el tipo *Hölderlin*. Más frecuente es la empalagosa ductilidad de cera de los prototipos esquizoides conocidos, comparable a la flexibilidad cérica de los catatónicos.

Imagen exacta, aunque atenuada y encuadrada en lo caracterológico, de ciertos síntomas catatónicos, es la *timidez*, peculiaridad temperamental en extremo corriente y específicamente esquizoide en sus grados superiores, con su característica composición a base de bloqueo del curso de las ideas y entorpecimiento de la movilidad. La timidez es en estos casos un movimiento emocional hiperestético de adaptación al penetrar personas extrañas en la esfera autística de la personalidad esquizoide. El acceso de personas desconocidas causa la impresión de un estímulo reforzado con sensación de disgusto; este estímulo excesivo se propaga al raciocinio y a la movilidad corporal, originando parálisis tetanoide. La angustia desamparada frente a situaciones nuevas e insólitas y la inflexible aversión hacia tales cambios de situación es un estigma hiperestético muy parecido, propio de muchos meticulosos y solitarios esquizoides.

Con gran frecuencia encontramos apacibles *aficionados a los libros y a la naturaleza* entre los esquizoides tímidos, románticos. Pero, mientras que la inclinación a la naturaleza y a los libros en los temperamentos cicloides, cuando se presenta, consiste en un amor uniforme a todo cuanto existe, ante todo a los seres humanos, y también a las cosas, la esfera de intereses de las personas esquizoides no muestra esta disposición afectiva. Los individuos esquizoides, aun los de humilde condición, son por lo general amigos de la Naturaleza y de los libros, y lo son con cierta insistencia electiva, por huir de las gentes y por sentirse atraídos hacia todo lo que es apacible y no lastima. En muchos de ellos, esta afición tiene algo de compensación directa. Toda la ternura excitable de que son capaces, y que los demás rechazan, se esparce pródigamente sobre la hermosa y dormida Naturaleza y sobre los objetos inanimados de los coleccionistas.

Al lado de estos entusiastas plácidos encontramos entre los esquizoides decididamente insociables, como figura característica, el *solitario descontentadizo*, cavilando terco en su confinada y hermética clausura sobre sus propias ideas, ya se trate de hipocóndricos ejercicios saludables, ya de inventos técnicos, ya sobre todo de sistemas especulativos de metafísica. En forma más activa hay solitarios extravagantes y recalcitrantes de este género que de improviso dejan su rincón en concepto de *iluminados y convertidos*, para salir a predicar, como melencólicos fundadores de sectas, por ideales humanos, alimentación naturista, métodos gimnásticos, *mazdaznan* o religión del porvenir, o por todo ello a la vez. Muchos de estos tipos activos de *inventores y profetas* son por lo demás de robusta constitución, y comprenden todos los matices desde la esquizofrenia acusada a la intensa hipomanía. Los del lado esquizofrénico son más bien doctrinarios, exaltados, amanerados, nebulosos, metafísicos místicos, inclinados a la sistematización y a la representación esquemática, en tanto que los del lado hipomaniaco huyen del método, son pendencieros como diablos, antojadizos, ocurrentes, locuaces y volubles como el azogue. Los arbitristas o inventores y los profetas esquizofrénicos nos parecen, por lo demás, menos prepsicóticos que afectados de residuos de psicosis o de psicosis en plena evolución, por regla general.

El aislamiento autista respecto a sus semejantes obra naturalmente en el sentido de formar un mundo propio de ideas y de ocupaciones predilectas. Pero no debe de ser así. Muchos esquizoides no son productivamente singulares en pensamiento y obra, sino simplemente poco sociables. Refunfuñan o se van cuando alguien llega; o permanecen sentados y atormentados; o bien son enormemente apacibles, aunque taciturnos. En los célebres *grandes silenciosos* (Uhland, Moltke) no faltan tampoco otras cualidades esquizotímicas.

Otra característica de algunos esquizoides superdotados, especialmente, además de la insociabilidad simple, es la *sociabilidad ecléctica en círculo exclusivo*. Más de un autista sensible tiene una predilección ordenada por ciertos medios sociales, por determinadas tonalidades de su atmósfera psíquica, que busca continuamente como su elemento vital. Se trata en primer término de los círculos refinados, de aquellos en que impera la etiqueta aristocrática. En el formalismo escrupuloso, retocado y discreto de tales círculos encuentra su delicadeza justamente lo que necesita: la grata línea recta que en ningún punto lastima con inflexiones molestas, y la atenuación de todo acento afectivo en el trato social. Y además encubre este culto impersonal a las formas lo que tantas veces falta al esquizoide; tras su elegancia complaciente y fría se esconde la falta de cordialidad y espontaneidad, que traiciona asimismo en estas naturalezas exquisitas la incipiente frialdad afectiva.

Lo *aristocrático* de ciertos temperamentos esquizoides se manifiesta también en gentes sencillas por una necesidad de distancia, una urgente ansia de ser distinto y mejor frente a sus convecinos. La propensión a hablar con corrección en un ambiente donde esto no es general puede descubrir a veces directamente una predisposición esquizoide o esquizotímica. Lo mismo sucede con la exagerada meticulosidad en cuestiones de higiene e indumento. Cuando la predisposición se desarrolla en términos procesales, al desplazarse la proporción psicoestética puede trocarse este afán minucioso de corrección y distinción en su antítesis más ruda. Con frecuencia se ven en un mismo individuo, unidos como dos fragmentos de un todo, la elegancia y el descuido, ambas cosas en grado superlativo, que llaman la atención y constituyen una genuina paradoja esquizofrénica. Por lo demás, es posible seguir esta elegancia fría y aristocrática, que tan bien asienta a muchos esquizotímicos sanos, pasando por todas las gradaciones esquizoides y sin interrupción, hasta la sintomatología de las psicosis esquizofrénicas. Allí se encuentra convertida en la conocida afectación ridículamente distinguida en el hablar y en los ademanes.

Lo esencial en esta tendencia caracterológica es, sobre todo, su exclusividad, el afán con que busca el círculo cerrado; un autismo que se extiende a los de criterio semejante. La amistad de tales esquizoides es individualista y sumamente selectiva. Una pareja inseparable de solitarios soñadores, o un pequeño y selecto grupo de jóvenes, etéreos, solemnes, juramentados y limitados, vueltos de espaldas al pueblo, dedicados dentro de su círculo estrecho al culto estático de la personalidad, y llenos de áspero desdén y desprecio para la *plebe*, que forman todos los demás; ésta es, al parecer, la orientación juvenil de Hölderlin.

El tipo de santurrona fanática se encuentra no rara vez en familias esquizofrénicas. Muchos esquizoides son devotos. Su religión se inclina al misticismo trascendental, o es marcadamente farisaico, mojigato, exaltado, convencido, de conventículo, con tendencia al círculo cerrado o a la extravagancia personal.

Algo parecido sucede con el erótico. No es una inclinación cálida y natural, sino éxtasis y frialdad brutal. No busca una joven hermosa, sino la *hembra*, lo *absoluto*, mujer, religión y arte en una sola pieza. O santa, o furia; no hay término medio. *Strindberg* es un magnífico ejemplo de este tipo.

La tercera modalidad de la actitud social del esquizoide es la *convivencia, sociable superficial sin profundos vínculos anímicos*. Tales individuos pueden ser fríos en su trato, negociantes calculadores, tiranos o arrivistas, o bien naturalezas indolentes, inertes o irónicas, que se mueven entre gentes de toda índole sin afectarse gran cosa. En los esquizotímicos sanos se descubren estos tipos con bastante precisión.

En resumen: el esquizoide no es absorbido por el medio. Siempre está allí la *placa de cristal*. En los tipos hiperestéticos suele desarrollarse una *posición rudamente antitética: yo y el mundo exterior*. Un constante y exaltado autoanálisis comparativo: ¿Cómo me porto?; ¿Quién me ofende? ¿Dónde me he equivocado?; ¿Cómo me impondré? Sobre todo en artistas sobresalientes, enfermos más tarde de esquizofrenia o procedentes de familias sospechosas de este mal, como Hölderlin, *Strindberg*, *Luis II de Baviera*, *Feuerbach*, *Tasso*, *Miguel Ángel*, este rasgo se manifiesta con toda claridad. Son los hombres del perpetuo conflicto psíquico, cuya vida transcurre como una cadena de tragedias, como un único sendero espinoso de dolor. Tienen, por así decirlo, *talento natural para lo trágico*. El ciclotímico puro no está en condiciones de llevar una situación hasta su punto culminante, en que asienta la tragedia; ya se ha adaptado de mucho antes, como el ambiente a él, porque su actitud es comprensiva y conciliadora. Una de estas naturalezas sanas del grupo ciclotímico-pícnico era, por ejemplo, en su época de joven artista *Hans Thoma*, tan mal comprendido como *Feuerbach*, y cuya vida discurrió como un arroyo contemplativo y sosegado. En familias esquizofrénicas se ven con frecuencia el *egoísmo rudo y frío*, la presunción farisaica y el sentimiento exagerado de la propia dignidad, en todas sus variaciones; pero no son la única forma del autismo. Hay otra en el afán teórico de hacer feliz a la humanidad, de formular normas doctrinarias esquemáticas, de mejorar el mundo, de educar ejemplarmente a los propios hijos, a veces sometiéndose estoicamente el interesado a las mayores privaciones. La *abnegación altruista llevada al extremo*, sobre todo por ideales comunes, impersonales (socialismo, antialcoholismo), es un rasgo específico de ciertos esquizoides. Así vemos a veces en familias esquizofrénicas distinguidas magníficas capacidades que dejan muy atrás aun a los ciclotímicos mejores en cuanto a rectitud y objetivismo impersonales, firmeza de convicción, nobleza y pureza de intención, y a tenacidad consciente para la lucha por sus ideales; en cambio, aquéllos les aventajan en cordialidad natural hacia el individuo aislado y en comprensión tolerante de su idiosincrasia.

## CAPÍTULO XII

### Ciclotímicos y esquizotímicos corrientes

No hemos de pararnos en el límite del campo de investigación psiquiátrico. Sólo siguiendo incansables los puntos de vista adquiridos, hasta internarnos en lo psicológico normal, se desplegará ante nosotros el problema de la constitución en toda la amplitud de su horizonte. Este tránsito a lo psicológico normal no nos obliga a ningún salto; pero al extender paso a paso los hilos que relacionan la complexión y la predisposición anímica desde lo psicótico a todas las variantes de la personalidad psicopática, alejándonos así gradualmente de los trastornos mentales masivos como punto inicial de partida de nuestra investigación, nos encontramos sin darnos cuenta entre individuos sanos, entre caras conocidas exclusivamente. En ellas reconocemos como impronta normal familiar los mismos rasgos que allí vimos deformados, en caricatura. Encontramos los mismos tipos de arquitectura facial, los mismos estigmas de la conformación corporal, y advertimos que tras la misma fachada se albergan idénticos impulsos psíquicos. Es decir, como normas sensatas y precisas de sana adaptación anímica, las mismas predisposiciones que allí se estorban y aniquilan, rompiendo violentamente el equilibrio.

Este es el mejor modo de librarnos de la angostura del campo visual psiquiátrico; ya no vemos el mundo a través de los lentes del frenocomio, siempre afanados en husmear leves curiosidades y rasgos anormales en personas sanas, sino que nos situamos sin embarazo en el espacioso círculo que nos permitirá apreciar y clasificar debidamente lo sano, o mejor dicho, lo biológico general como realmente es, para poder juzgar entonces debidamente, por comparación, el pequeño círculo de lo morboso en sus verdaderas dimensiones. Ya no tendremos ciertos tipos de personalidad como formas psicopáticas abortivas de determinadas psicosis, sino, al contrario, ciertas psicosis como caricatura de determinados tipos normales de personalidad. Entonces, las psicosis no representan sino culminaciones de grandes grupos constitucionales de individuos sanos, propagados por doquier.

En este sentido es recomendable seleccionar también las relaciones lingüísticas. Llamamos a los componentes de los grandes círculos constitucionales, entre los cuales se recluían las esquizofrenias, individuos *esquizotímicos*, y *ciclotímicos* a los que responden a psicosis cíclicas. Las formas de transición entre sano y enfermo, o las formas morbosas abortivas pueden calificarse entonces convenientemente de *esquizoides* o *cicloides*, como hemos venido haciendo. Por consiguiente, ha de tenerse por sentado desde un principio que las denominaciones *esquizotímico* y *ciclotímico* no tienen nada que ver con la disyuntiva "sano o enfermo", sino que distinguen grandes biotipos generales, que comprenden la gran masa de individuos sanos, en cuyo seno aparecen sumamente escasas y dispersas las respectivas psicosis. Las palabras, pues, no dicen nada respecto a si la mayoría de los esquizotímicos deben tener fisuras psíquicas y la

mayoría de los ciclotímicos periódicos cambios afectivos, sino que mediante ellas emparejamos por razones de conveniencia las expresiones de lo sano con los términos ya conocidos que se han venido aplicando a lo patológico respectivo.

El procedimiento operatorio fue después como sigue: De varios centenares de personas sanas que conocíamos exactamente por trato personal en su hábito corporal y psíquico, elegimos unos 150 que en su complexión presentaban claros e indudables signos de uno de los tipos leptosomo, atlético o pícnico. De los más poseemos asimismo fotografías. Se apartaron, en consecuencia, por lo que afecta al círculo de formas esquizofrénicas, individuos de perfil nasal largo y de perfil angular, caras medias demasiado altas, contornos faciales en óvalo pino o corto, con figura grácil, esbelta y tendinosa o de toscos relieve muscular; y de otra parte, las figuras notoriamente pícnicas del sector cíclico, con caras llenas y blandas, escuteliformes o pentagonales y armónico perfil, cuello corto, formas redondeadas y tendencia a la obesidad pícnica.

De primera intención se acusaron dos grandes sectores temperamentales, uno de los cuales coincidía en general con el hábito pícnico, y el otro con las formas corporales correspondientes al grupo esquizofrénico, no sin presentar esporádicamente algunos casos de cruzamiento parcial o integral.

El sector de temperamentos observado sobre todo en los pícnicos puede caracterizarse en los siguientes subgrupos, unidos entre sí por amplios vínculos de transición y presentes a veces en una misma persona como facetas o fases distintas de su ser; describimos aquí únicamente a los representantes varones de los grupos, tal como hemos solido frecuentarlos en la juventud como estudiantes, y después en la vida profesional; es fácil suplir luego las variantes femeninas correspondientes a estos tipos.

En los pícnicos sanos volvemos a hallar la misma disposición bipolar de los temperamentos que hemos visto ya con expresión morbosa en el círculo de formas manícodepresivas: en una de las alas, los temperamentos *hipomaniacos sanos* con su alegre vivacidad; en la otra, los temperamentos *melancólicos* (no raros entre personas sanas) que hemos descrito como *sosegados*, con su blandura pesada y reprimida. Entre estos dos polos hay en los sanos una extensa cadena de estados ciclotímicos intermedios, que van gradualmente y sin limitación del ala hipomaniaca a la melancólica. Estos son los que llamamos, de acuerdo con BLEULER, temperamentos *síntonos* o *sintónicos*, y abarcan los tipos a continuación descritos de los *humoristas plácidos*, los *prácticos resueltos* y los *gozadores mezquinos*. De todos modos, creemos que el concepto de *sintónico* debe reservarse a los estados intermedios sanos, para los cuales resulta muy adecuado y que necesitan una denominación sucinta. Para los grupos laterales externos enfermizos, con manías y melancolías graves, ya no convendría, pues en él apunta demasiado la idea de compensación, de benevolencia, de salud. Por eso nos proponemos conservar la expresión *ciclotímico* con el valor de concepto general de constitución, que abarca igualmente lo sano y lo enfermo, en tanto que

*sintónico*, como concepto subordinado y menor, se refiere a los estados ciclotímicos sanos intermedios.

## Ciclotímicos

### 1. Los joviales locuaces

De lejos se los oye, siempre están en primera fila, donde hay bulla y jolgorio; no hay conversación en que no intervengan con una observación en voz alta, ni festival sin un largo discurso o una estrepitosa broma suya. El juego y la bebida les atraen más que la reflexión cavilosa o las fatigas duras y arriesgadas. Son un elemento animador y vivo, que sobrenada contento y sin ambiciones, bien visto, amable, cómodo, voluble, bondadoso; muchas veces también cargante por falta de tacto y delicadeza, por notoria vulgaridad, egoísmo ingenuo y garrulería fastidiosa.

### 2. Los humoristas plácidos

Éstos se sientan a observar y no dicen gran cosa. Primero han de entrar en calor. De vez en cuando hacen un comentario delicioso. Son los cuentistas natos, en cuya boca la más nimia ocurrencia adquiere sabor deleitoso, de ingenuidad y donaire. Hablan prolijamente, a gusto y sin artificio. En sociedad y en la acción se enardecen, se divierten, son ingeniosos, resueltos y emprendedores. Están satisfechos del mundo, y tienen una natural benevolencia hacia todos, grandes y chicos; únicamente se ponen en guardia ante lo doctrinario y desapacible. Son buenos amigos, dejan vivir a los demás y saben tratar muy bien a la gente; tienen predilección por cuanto es íntegro y de sabor popular.

### 3. Los afectuosos táticos

Son buenas personas, algo flemáticos, entrañables. Se mueven con cautela y tardan en decidirse. Inspiran simpatía sin abrir la boca. Son amables y están en paz con todo el mundo. Tienen su tertulia fija y su partidita diaria. Ríen a gusto y no son aguafiestas. No saben contener las lágrimas. Si pueden, les gusta desempeñar en ambiente rural un modesto empleo, al que se consagran con gran lealtad y conciencia. No saben tratar nada a la ligera, y se confían muy poco. Tampoco suelen prosperar gran cosa.

Si observamos ahora la actitud especial en la vida profesional y pública a que tienden tales predisposiciones temperamentales en la edad adulta, vemos principalmente, fuera de las direcciones ya apuntadas, otros dos grupos numerosos que pueden considerarse como tipos independientes o bien como fases de desarrollo o reflejos de los temperamentos ya descritos o de sus términos intermedios.

### 4. Los gozadores cómodos

Este tipo se desarrolla sobre todo cuando a un temperamento adecuado se asocia escasa inteligencia y educación descuidada. Por eso es frecuente en gentes sencillas, y aun en las cultivadas procedentes de las clases populares. En las distinguidas toma cierto matiz de sibaritismo, sin perder su amplia nota fundamental materialista.

El más generalizado es el tipo del pequeño burgués en su tertulia, donde viene a representar al humorista y al hombre de sentimientos (tipos 2 y 3) trasladados al terreno de la trivialidad. Aquí ocupan también el primer término la tendencia a una cordialidad benevolente, a la broma placentera, pero sin mucho fondo ni contenido, y frente a ello la comodidad y el amplio y sincero apetito de lo material, de lo sensual, de los bienes concretos e inmediatos de la vida. En Suabia llaman a estas personas *merendilleros*, porque es algo esencial en su vida tomar frecuentes refacciones ligeras y sabrosas con la correspondiente bebida, a consecuencia de lo cual suele alcanzar pleno desarrollo la constitución pícnica patente ya desde su juventud. La actividad profesional constituye simplemente un modesto accesorio de su principal ocupación, que es disfrutar de la vida.

MÖRIKE, en una pequeña composición festiva, ha denominado *chaleco de verano* a un tipo ciclotímico pícnico muy semejante.

Querido y rollizo primo,  
la flor y nata, el dechado  
de los que merecen nombre  
de chalecos de verano  
pues llevan, a no dudar,  
el cuerpo en sol enfundado  
y reflejan por doquier  
sus vivificantes rayos.  
Son funcionarios de Banca,  
de la Industria o del Estado,  
o bien administradores  
o comerciantes honrados,  
pero nunca petimetres,  
ni lechuguinos, ni fatuos:  
lucen potente barriga,  
y a gala tienen ser suavos.  
Hace poco hallé en el tren  
un chaleco de verano.  
Comimos sopa exquisita,  
de cangrejos rebosando,  
solomillo con mostaza  
y unos fresquísimos rábanos,  
a más de otras menudencias  
que por brevedad me callo.  
Hablamos de mil futesas,  
del tiempo y de los mercados;  
y mientras mi comensal,  
sus dientes ya escamondados,  
atiborraba su pipa de espuma de mar,  
y ufano sorbía el negro café  
y echaba el humo al espacio,  
yo, viéndole tan feliz,  
tan satisfecho y tan sano,  
pensé: "Cuán de lamentar  
es que, por fatal mandato,  
por haberlo así prescrito  
los inexorables hados,  
tengan que morir también  
los *chalecos de verano!*"

La expresión *chaleco de verano* es una acertada condensación de la impresión corporal pícnica y las propiedades psíquicas de luminosidad y comodidad. La composición que antecede contiene en característica indirecta, oculta en parte tras un leve humorismo, toda una serie de peculiaridades temperamentales de los ciclotímicos medios poco cultivados de las zonas afectivas intermedias: la bondad, la afabilidad radiante, la humana comodidad y sociabilidad, con la tendencia a una vida placentera y sosegada, sin la menor presura o nervosidad; todo esto encubre cierta estrechez de miras, cierta limitación indolente a placeres modestos y conversaciones triviales, a una vida exenta de amplitud épica innecesaria, falta de tensión, énfasis, idealismo, objetivos elevados.

#### 5. Los prácticos resueltos (realistas)

Estos son un tipo intermedio que reúne la vivacidad móvil y animada del tipo 1 con la constancia y la sensatez de los tipos 2 y 3; gentes que tienen el corazón en su sitio y pueden ser necesarias en todo lugar y momento. Forman parte de todas las Comisiones, están siempre recargados de trabajo, y encantados de ello. Trabajan infatigablemente; les gusta tener mucho que hacer, y sobre todo faenas muy variadas y en ocasiones algo de nuevo, y propenden sobre todo a una actividad práctica concreta: medicina, política, asistencia social. Lo que hacen tiene pies y manos, se mueven con soltura, son serviciales, pero decididos, dicen su parecer sin ambages y no pierden por eso el buen humor. Algunos de ellos son ambiciosos, pero la mayoría se sienten lisonjeados por una placentera y firme estimación propia, hallando su valor dentro de sí mismo, sin codiciar honores ni puestos, sino simplemente una estimulante sensación de actividad.

Este tipo pasa, corrientemente, del lado hipomaniaco al temperamento azogado del polipragmático en continua probatura. Lo que en el lenguaje usual suele llamarse un *rajá*, aludiendo a gentes que con cierta ingenua presunción dirigen y prácticamente se valen de quienes les rodean, enlaza aquí y pasa paulatinamente, sin gradación, a los correspondientes grupos esquizotímicos de los individuos fríos y egoístas.

Con esto damos por terminada la serie de temperamentos ciclotímicos, en la que nos hemos limitado a retratar de cada tipo solamente una o dos de las personalidades más acusadas, tal como son en la vida real. Creemos haber servido mejor al lector de este modo que pretendiendo enumerar una por una las peculiaridades y todas las mezclas y matices comprendidos entre nuestros tipos.

Para mayor claridad del diseño, hemos prescindido deliberadamente de la integridad, haciendo contar tan sólo que escogimos estos ejemplos justamente porque ya habíamos comparado cuidadosamente todos los demás en cuanto a sus cualidades esenciales.

Así, pues, podemos dedicarnos ahora a retratar personas de la vida corriente, que en su estructura somática coinciden más bien con los esquizofrénicos.

## Esquizotímicos

### 1. Los refinados

Sistema nervioso sumamente delicado, aversión a todo lo vulgar, té estético, catarro del heno. La sociabilidad prefiere círculos rigurosamente selectos. Odio al vulgar profano. Aseo corporal minucioso. Un doblez defectuoso puede ocasionarles molestia; no saben pasar por alto detalles estéticos, propenden a menudas arrogancias y a nimiedades en lo social. Cuidan la propia personalidad, conocen y observan sus propios refinamientos espirituales. Su sensibilidad es extremada para los estados de ánimo propicios o adversos. Sumamente vulnerables y delicados en el trato personal, pueden sentirse profundamente heridos sin darlo a entender; una palabra basta para enfriarlos de pronto con un antiguo amigo. No hay en ellos tonos intermedios; o extáticos apasionados, o fríos como el acero y bruscamente reservados. Su sentido del arte es agudo y civilizado, propenso al hastío. Su gusto les lleva como por imán a los círculos distinguidos. Carecen de temperamento recto, vigoroso, genuino; sus propios sentimientos tienen muchas veces algo de quebrado, de inseguro por dentro, de cambiante y de irónico, desdibujado de expresión y formalista en sentido lógico. En el medio atenuado que les es grato son sobremanera amables, finos, obsequiosos, atentos, muy comprensivos, todo ello tras una atmósfera de distancia casi imperceptible. Pueden ser muy afectivos con pocos íntimos. Sus opiniones suelen ser claras, aristocráticas y comedidas, y sólo adolecen de intensa apatía contra la necesidad individual.

Este valioso tipo se desliza sin limitación por el lado degenerativo hacia el sector de los *hastidosos* y *decadentes*, de los vacíos con pretensiones, de los estragados por excesiva condescendencia, de los peleles sociales del gran mundo, de los estetas e *intelectuales* desprovistos de afecto.

### 2. Los idealistas abstraídos

Éstos se construyen tranquilamente un reino aparte de ideas filosóficas. Trabajan en la construcción de ideas especiales favoritas, o tienen un ideal profesional ante el que todo lo sacrifican. Prefieren lo abstracto, atmósfera de aposento o naturaleza solitaria. Su escaso trato con las gentes padece de timidez, desmaña y envaramiento; sólo con algunos escasos conocidos intiman, pero en cambio prestan fácilmente gran calor y concurso hondamente sentido a las ideas. Su actitud interior oscila entre la presunción exaltada y los sentimientos de insuficiencia, nacidos de su inseguridad frente a la vida real. El desprecio al ornato y otras comodidades de la vida puede llegar a la sobriedad más espantosa, y aun al abandono exterior. En algunos de ellos, la corteza exterior es agudamente sarcástica, nerviosa e irritable o esquiva y descontentadiza; otros, en cambio, guardan en su abstracción pueril, en su abnegación, en su indolencia genuinamente estoica algo de conmovedor y aun de grandioso. No todos estos idealistas son misántropos. Los hay siempre

dispuestos a mantener públicamente sus convicciones, defenderías y conquistarse adeptos.

Además de este aspecto intelectual, se observa a veces otro moral muy afín en su idealismo y rigorismo, que proscribiera toda transacción con las posibilidades reales, aboga por postulados apriorísticos abstractos de virtud, traducidos unas veces en celo profesional entusiasta y enfáticamente exagerado, otras en contento farisaico de sí mismo, y otras en la férrea rigidez de principios vitales rectilíneos, inflexibles.

Ya dijimos que, en aleaciones afortunadas, esta clase de personas puede dar lugar a caracteres magníficos y relevantes, de energía moral tan acusada como la grandeza y limpidez de intención.

### 3. Los dominadores fríos y egoístas

En este grupo se encuentran algunas briosas figuras de militares y funcionarios, indiferentes al peligro, rígidos, fríos, nacidos para mandar. Círculo de intereses angosto, muy circunscrito, sentido profesional y social acusado. Muy doctrinarios en sus opiniones, acentuado concepto del honor. Amor propio sumamente susceptible y rencoroso, accesos repentinos de malhumor al herir sus puntos sensibles (*amoscarse*, dicen los estudiantes con acierto inimitable al referirse a este tipo afectivo tan puntilloso). Difícilmente perdonan. A pesar de sus esfuerzos por ser justos y equitativos, incurrir con facilidad en la violencia y el partidismo. La disyuntiva no tiene para ellos más que puntos extremos. Quien no comparta su parecer, sobre todo en el terreno político, es una mala persona. Con sus iguales son complacientes y correctos. Nada saben de otros círculos profesionales, pero se dejan impresionar por los resultados. Desem-

peñan bien puestos de mando y servicios burocráticos que exijan disciplina severa, pero no saben tratar individualmente a las personas. Su concepto del derecho y del servicio llega hasta la estrechez y a la frialdad excesiva e hiriente. En otro ambiente encontramos a estos individuos como labradores y tiranos domésticos inflexibles, avaros, tercos recalcitrantes y despóticos.

Una variante de este tipo, sobre todo en los medios burocráticos, no acusa rigidez ni brusquedad, sino más bien fría desenvoltura, descuidada ironía, flexibilidad, falta de escrúpulos y miramientos, sobriedad extrema, intelecto formulista marcado, de rábula, ambición, prosperidad y propensión a la intriga.

### 4. Los secos y apáticos

Sin brío ni ingenio. Sonríen apenas, se reprimen por dentro. Sus ademanes son torpes. Asombrosamente taciturnos, casi mudos, salvo algunos que charlan insubstancialmente. Entre afables y hostiles. Subalternos natos, o táticos fatuos, o retraídos musgazos con accesos de hipocondría.

En resumen: Estos tipos, según se desprende de la complexión en el material disponible de individuos sanos, no muestran en sus representantes más caracterizadas diferencias esenciales frente a los descritos en los anteriores párrafos con ayuda de la morbosidad psiquiátrica. Ambas directrices, complexión y psicosis endógena, nos llevan en la investigación de la caracterología general humana aproximadamente a los mismos objetivos; se rectifican y completan en servicio recíproco.

Combinando ambos medios, puede muy bien establecerse sobre una base firme la doctrina psicológica general de los temperamentos ■

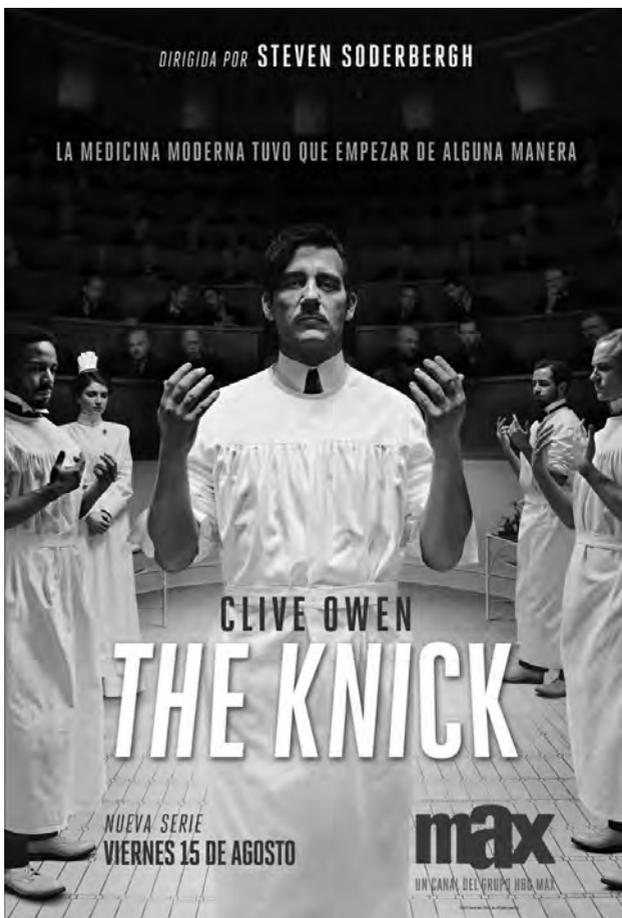
## Lecturas y señales



# La batalla del cuerpo: *The Knick* de Steven Soderbergh

Lucía Matusевич

E-mail: [luciamatusevich@gmail.com](mailto:luciamatusevich@gmail.com)



Mientras muchos sostienen y declaman que el cine y la literatura están en crisis (terminal en el caso de las películas), los seriales televisivos hace ya algunos años que están adquiriendo cada vez más visibilidad, quizás a partir de *The Wire* (2002-2008) y *Los Soprano* (1999-2007), ambas muy difíciles de emparar. En este caso hemos decidido darle descanso a la literatura y ocuparnos de una serie “de médicos”, totalmente alejada de los estereotipos del pionero Ben Casey (1961-1966), del despegue de George Clooney en *E.R.* (1994-2009) o mucho más cerca aun de la superficialidad de *Grey's Anatomy* (2005-2015).

*The Knick* estrenó su primera temporada hace un año y medio, y el 16 de octubre saldrá a la luz la segunda parte. Se trata de la serie producida y dirigida por Steven Soderbergh, y protagonizada por Clive Owen. Al escuchar dichos nombres se puede asumir que *The Knick* fue una de las apuestas de Cinemax, en conjunto con HBO Max, más grandes del 2014. Y claro que es una asunción correcta.

En pocas palabras, *The Knick* es un drama de época, situado en Nueva York, durante el 1900. En el Hospital Knickerbocker, trabaja uno de los mejores cirujanos del país: el Dr. John “Thack” Thackery (Owen), cuyo maestro y mentor se toma el trabajo de suicidarse en los primeros cinco minutos del primer capítulo, tras una cirugía que terminó con la vida del paciente. Thackery hereda, entonces, todo el trabajo del doctor Christiansen: el puesto de jefe de cirugía del hospital y una investigación dedicada a salvar a pacientes con “placenta previa”,

es decir, mujeres que necesitaban una cesárea. Porque, a tener en cuenta, se trata de un momento de la medicina en el que no existían ni los antibióticos, ni las cesáreas. Y la anestesia era a base de cocaína.

De su mentor, Thack no solo heredó trabajo, sino también la costumbre de inyectarse cocaína para poder relajarse. A principios del siglo XX la droga era legal, se conseguía en farmacias y se utilizaba todos los días en pacientes quirúrgicos. Thackery es un adicto funcional, pero adicto al fin. También hay que sumar las visitas frecuentes del protagonista a un burdel y fumadero de opio chino, a cargo del viejo Wu. No, no se trata de un Gregory House cualquiera, aunque sería muy fácil para los escritores ejecutivos, Jack Amiel y Michael Begler, caer en la trampa de crear un personaje similar al interpretado por Hugh Laurie. No, *The Knick* no se parece a nada.

Como se sitúa en 1900 el drama típico de la época no falta. Cuando muere Christiansen, al equipo se incorpora el doctor Algernon Edwards (interpretado por André Holland, Selma 2015) que, por cierto, es afroamericano y no se trata de un detalle menor. Su color de piel le impide ser respetador por el resto del equipo, a pesar de haber estudiado medicina en Francia y tener conocimientos que todavía no estaban en Estados Unidos.

El resto del equipo del Knickerbocker está compuesto por el Dr. Everett Gallinger (Eric Johnson) y el aprendiz Bertram "Bertie" Chickering (Michael Angarano). Luego están las enfermeras, y entre ellas resalta la bella Lucy Elkins (interpretada por Eve Hewson, también conocida como la hija del cantante Bono). Y no olvidemos a los dueños del hospital, a las monjas que cuidan niños huérfanos, y otros condimentos que hacen que *The Knick* sea interesante. Entre tantos personajes, hay lugar para el amor y para el encuentro, así como para los desamores y los desencuentros. Todas pequeñas historias que componen una mayor.

Pero la genialidad de *The Knick* no está en la primera historia. El lema de la serie es "la medicina moderna tenía que empezar en algún lugar". Y sí, claro que hay un médico que es adicto, otro que por tener piel oscura no es respetado, romances de quirófano, problemas en el burdel chino, y demás. Pero Soderbergh, Amiel y Begler utilizan todos estos elementos para contar una segunda historia mucho más rica e interesante: el cuerpo como campo de batalla y el hombre que juega a ser dios.

Durante toda la primera temporada de *The Knick* hay un constante debate entre la vida y la muerte. Thackery y su equipo intentan encontrar el método para lograr la cesárea perfecta, sin importar cuántos pacientes se pierdan en el camino. A su vez, en esta pelea, entra la Hermana Harriet (Cara Seymour, que hace un excelente trabajo y crea una de las personalidades más interesantes de la serie, dicho sea de paso) que se ocupa de ayudar a niños huérfanos a encontrar su lugar, mientras ayuda a mujeres con embarazos no deseados a terminarlos.

El cuerpo de un cocainómano, el cuerpo de una virgen, el cuerpo de una monja, el cuerpo de un afroamericano, el cuerpo de un bebé, y otros. Cada uno conlleva una lucha, tanto interna como externa. En una entrevista que Owen dio en 2014 para [www.deadline.com](http://www.deadline.com),

dijo sobre su personaje: "Thackery es mágico, maniaco y genio. Nunca leí sobre un papel de un tipo con esas características en igual medida (...) Había algo muy salvaje y atractivo sobre interpretar a un tipo que se inyecta cocaína líquida y después entra a una operación para salvar una vida".

Hay una simetría constante en *The Knick* que juega todo el tiempo. Thackery, como el antihéroe de la serie, nunca no está en debate con él mismo: una vida oscura, solitaria y llena de vicios, contra un tipo brillante que salva vidas. A su vez, su personalidad compleja y retorcida se contraponen con la de Edwards, estoica y tranquila. Todo en la serie tiene una respuesta. No hay acción sin reacción: hay ritmo y equilibrio entre los cuerpos y las personalidades de todos los personajes.

Y en el medio, como siempre, el hombre que juega a ser dios. Se sabe que los médicos, y sobre todo los cirujanos, son ambiciosos y siempre intentan estar un paso más allá. En *The Knick*, Thackery, Edwards, Gallinger y Chickering lo único que quieren, a fin de cuentas, es encontrar la salvación para sus pacientes. Encontrar el método que ayude a resguardar la mayor cantidad de vidas. "Dios no está mirando, él está muy ocupado no salvando niños enfermos y dejando que personas mueran de hambre. Pero si él existe, él debería realizar la expiación", dice John Thackery en el octavo capítulo de la primera temporada.

Pero nada de todo lo nombrado hasta ahora podría haber sido posible sin la ayuda del maestro Soderbergh. Owen dijo en una entrevista que "cuando uno va a hacer un proyecto como *The Knick*, necesita estar preparado. No existe un director más preparado que Steven Soderbergh". Un director que está en todos los detalles (incluso es él el encargado de la fotografía) y que no se priva de nada.

Gran parte del éxito de la serie está en el impacto visual que genera en el espectador, quien debe estar dispuesto a ver mucha sangre en escena. Y ahí entra la mano de Soderbergh: él es el encargado de lograr que todos estos elementos trabajen en armonía para crear una imagen tolerable. Es por esto que los diez capítulos de la primera temporada están todos dirigidos por Soderbergh, y los diez que van a conformar la segunda parte estarán a cargo de él. Que el mismo director realice toda la serie, genera un efecto positivo: se ve un lenguaje visual específico que tiene el rol de unificador a través de todo el show. Por otro lado, Soderbergh ha hablado en entrevistas sobre el compromiso que le resulta a él embarcarse en un proyecto, y que no iba a empezar algo para "luego entregárselo a alguien más".

Para *The Knick*, Soderbergh optó por utilizar colores oscuros, pero con una iluminación precisa y muy característica de él. Se suman los primeros planos de igual exactitud que ayudan al espectador a lograr un entendimiento con los personajes. Y sin dejar de lado ningún detalle, Soderbergh trabajó mucho con la vestuarista y estilista Ellen Mirojnick, con quien ya había trabajado en *Behind the Candelabra* (serie de HBO por la que ella obtuvo un Emmy): para Thackery bigote y zapatos de cuero blanco. Pero es un bigote no tan pesado y son

zapatos no tan comunes para la época. Se trata de otro recurso del director para hacer más llamativo a su protagonista y lograr que ahora, cada vez que alguien vea un par de zapatos de cuero blancos, los relacione inmediatamente con Thack.

Begler dice sobre el director de su creación: “Nosotros vemos el espectro completo de color. Pero Steven ve los ultravioletas”. Mientras, Amiel agrega que “Soderbergh hace las preguntas más básicas sobre la historia y lo visual, y luego se le ocurre una respuesta mucho más interesante que la que yo podría haber pensado. Allí está su verdadera genialidad”. Para estos dos escritores acos-

tumbrados a la comedia básica (*Raising Helen* 2004), la mano de Soderbergh para obtener ciertos recursos visuales propios del drama no estuvo de más.

El trabajo de Amiel y Begler, la dirección de Soderbergh y la actuación de Owen da como resultado un producto atípico. No se trata para nada del drama de época o del drama médico corriente. *The Knick* es algo nuevo y excitante, y su primera temporada generó amplias expectativas, con un final abierto que dejó a todos sus seguidores al borde de la silla. Solo queda esperar unos meses más para ver con qué aventuras nuevas aparecen Thackery y su equipo ■