

Psicofarmacología Psicodinámica IV

Actualizaciones 2008

Julio Moizeszowicz

Silvia Bentolila
José Pablo Feinmann
Patricia Frieder
Fernando González
Sergio Guala
Marcelo Marmer
Myriam Monczor
Emilia Suárez
Luis Viola

Actualizaciones 2008
"Psicofarmacología Psicodinámica IV"

Estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas

JULIO MOIZESZOWICZ

**Compilación del “XVII Curso intensivo-interactivo de
actualización en Psicofarmacología Clínica”**

PASEO LA PLAZA, BUENOS AIRES, 2007.

Psicofarmacología psicodinámica IV: actualizaciones 2008 /
Julio Moizeszowicz ... [et.al.] . -
1a ed. - Buenos Aires: el autor, 2008.
164 p.; 22x15 cm.

ISBN 978-987-05-4742-6

1. Psiquiatría. I. Julio Moizeszowicz
CDD 616.89

Psicofarmacología Psicodinámica IV. Actualizaciones 2008

Queda prohibida cualquier forma de reproducción, transmisión o archivos en sistemas recuperables del presente ejemplar, ya sea para uso privado o público, por medios mecánicos, electrónicos, electrostáticos, magnéticos o cualquier otro, de manera total o parcial, con finalidad de lucro o sin ella.

DERECHOS RESERVADOS © 2008,
por Dr. Julio Moizeszowicz

ISBN 978-987-05-4742-6

Editor: Dr. Julio Moizeszowicz
Diseño y diagramación: Martino | Abugauch Comunicación
www.martinoilustracion.com.ar
Corrección: Rodolfo Loiacono

IMPRESO EN ARGENTINA

Se imprimieron 5.000 ejemplares en el mes de agosto de 2008
en Colorgraf, Obligado 194, Avellaneda.

Advertencia: la medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos, y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

Indice

11	1. Módulo interactivo: mundo real e intereses en conflicto. Prescripción de psicofármacos Julio Moizeszowicz, Fernando González
43	2. Estrés laboral, microtrauma y disociación Silvia Bentolila
61	3. Mobbing-acoso laboral: importancia del diagnóstico y tratamiento tempranos Marcelo Marmer
71	4. ¿Cómo se trata la ansiedad en la época actual? Nuevos fármacos y dosificaciones. Antinicotínicos Patricia Frieder
93	5. Hepatotoxicidad por drogas Luis Viola
101	6. Muerte celular. Inmortalización o senescencia y deterioro Sergio Guala
117	7. ¿Qué significa ser atípico en el tratamiento de las psicosis? Sistema metabólico y endocanabinoide Emilia Suárez
129	8. Encrucijadas en el tratamiento del trastorno bipolar. ¿Con qué recursos contamos? Myriam Monczor
145	9. De la subjetividad a los psicofármacos José Pablo Feinmann
157	10. Programa interactivo de preguntas y respuestas del auditorio Respuestas correctas

Coordinadora de la Actualización Científica 2008: Dra. Patricia Frieder

Ediciones de actualizaciones anteriores (2002-2008) en:
www.fundopsi.com.ar

Cuerpo docente

JULIO MOIZESZOWICZ

Médico psiquiatra graduado en la UBA (1965), realizó estudios especializados de Psicofarmacología en Alemania (1968-1971). Se desempeñó como profesor adjunto de Salud Mental en la Facultad de Medicina de la UBA (1986-1994), profesor temporario de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Salta, profesor visitante de la Universidad de Córdoba, profesor ayudante de Psicopatología de la Asociación Psicoanalítica de Buenos Aires, profesor de Psicofarmacología del Curso de Especialistas de la Asociación de Psiquiatras Argentinos. Fue médico clínico residente del Instituto Universitario de Investigaciones Médicas (director: Dr. A. Lanari), coordinador y supervisor de Psicofarmacología en el Servicio de Psicopatología del Hospital Israelita de Buenos Aires (1977-1989). Desde 1990 es presidente y director docente de la Fundación de Docencia e Investigación Psicofarmacológica (FundoPsi). Es autor de "Psicofarmacología Psicodinámica I, II, III y IV. Estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas", Ediciones Paidós, Buenos Aires; de "Psicofarmacología y Territorio Freudiano. Teoría y clínica de un abordaje interdisciplinario", en colaboración con Mirta Moizeszowicz, Editorial Paidós, Buenos Aires; de "Psicofármacos en Geriatría", en colaboración con Myriam Monczor, Editorial Mc Graw Hill Interamericana, Buenos Aires. Es editor de "Psicofarmacología Psicodinámica IV. Actualizaciones 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007". Fue miembro de la New York Academies of Sciences y de la Asociación Psicoanalítica de Buenos Aires. Es miembro de la American Psychiatric Association, de Who is Who, Marquis Publication, de la Asociación Médica Argentina y de la Asociación de Psiquiatras Argentinos.

SILVIA BENTOLILA

Médica psiquiatra graduada en la UBA. Es jefa del Servicio de Salud Mental del Hospital Paroissien de Buenos Aires; coordinadora de Salud Mental de la Región Sanitaria VII del Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires; supervisora de los programas de Atención Primaria

en Salud Mental; directora del programa de Rehabilitación y Reinserción Social del Paciente Crónico; directora del Curso Superior de Psiquiatría y Psicología Médica del Distrito III del Colegio de Médicos de la provincia de Buenos Aires; coordinadora regional del programa de Salud del Veterano de Guerra Bonaerense; docente del programa de Salud del Veterano de Guerra Bonaerense y de Salud Mental en la Facultad de Medicina de la UBA. Es miembro de APSA. Es docente de FundoPsi.

JOSÉ PABLO FEINMANN

Licenciado en Filosofía de la UBA (1966). Docente y escritor. Es autor de ensayos: *Filosofía y Nación* (1982), *López Rega, la cara oscura de Perón* (1987), *La creación de lo posible* (1988), *Ignotos y famosos, política, posmodernidad y farándula en la nueva Argentina* (1994), *La sangre derramada, ensayo sobre la violencia política* (1998), *Pasiones de celuloide, ensayos y variedades sobre cine* (2000), *Escritos imprudentes* (2002), *La historia desbocada, tomos I y II* (2004) y *Escritos imprudentes II* (2005); novelas: *Últimos días de la víctima* (1979), *Ni el tiro del final* (1981), *El ejército de ceniza* (1986), *La astucia de la razón* (1990), *El cadáver imposible* (1992), *Los crímenes de Van Gogh* (1994), *El mandato* (2000), *La crítica de las armas* (2003) y *La sombra de Heidegger* (2005); teatro: *Cuestiones con Ernesto Che Guevara* (1999), *Sabor a Freud* (2002); y en cine: *Últimos días de la víctima* (1982), *Eva Perón* (1996), *El amor y el espanto* (2000), *Ay, Juancito* (2004).

PATRICIA DIANA FRIEDER

Médica psiquiatra graduada en la UBA (1977). Es docente en la Fundación de Docencia e Investigación Psicofarmacológica (FundoPsi). Fue docente adscripta de Salud Mental (UBA) y médica en los Servicios de Psicopatología de los hospitales Italiano e Israelita. Es miembro de APSA y de la Comisión Directiva de FundoPsi.

FERNANDO GONZÁLEZ

Médico psiquiatra graduado en la UBA (1983). Fue residente en el Servicio de Psicopatología del Hospital Italiano. Es miembro de la American Psychiatric Association, de la World Federation of Biological Psychiatry y de APSA. Es docente en FundoPsi.

SERGIO GUALA

Graduado en el Master de Psicobiología (1982). Realizó estudios especializados de neurobiología en el Instituto de Investigaciones Cooper (Houston, Texas) y en el Departamento de Ciencias Básicas en Drogas y Alcoholismo de la Clínica Cleveland Foundation (Ohio), en EE.UU. Desarrolla la tesis doctoral en Psiconeurobiología en la Universidad de San Luis. Fue vicepresidente de la Fundación Lumen Familis. Es asesor científico en la Secretaría del Menor y la Familia, del Poder Judicial de la Nación, y en el Equipo de Psiconeurobiología Alto Riesgo. Es miembro de la Asociación Argentina de Ciencias del Comportamiento, de la International Union of Psychological Sciences y de APSA. Es Vicepresidente de la FundoPsi.

MARCELO MARMER

Médico psiquiatra graduado en la UBA (1981). Es docente en la Fundación de Docencia e Investigación Psicofarmacológica (FundoPsi). Fue docente de Salud Mental (UBA) y coordinador del equipo de Psicofarmacología en el Servicio de Psicopatología del Hospital Israelita. Es docente en la Escuela de Psicoterapia para Graduados y miembro de APSA.

MYRIAM MONCZOR

Médica psiquiatra graduada en la UBA (1984). Es docente en la Fundación de Docencia e Investigación Psicofarmacológica (FundoPsi). Fue docente de Salud Mental (UBA) y coordinadora de los equipos de Psicofarmacología y de Urgencias en el Servicio de Psicopatología del Hospital Israelita. Es miembro de APSA. Es docente en FundoPsi.

EMILIA SUÁREZ

Médica psiquiatra graduada en la UBA (1970). Fue docente de Salud Mental (UBA) y coordinadora del equipo de Psicofarmacología del Servicio de Psicopatología del Hospital Israelita. Es miembro de APDEBA y de APSA, y docente en FundoPsi

LUIS VIOLA

Jefe de Gastroenterología y Hepatología del Sanatorio Güemes y docente adscripto en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

c1.

Módulo interactivo: mundo real e intereses en conflicto. Prescripción de psicofármacos

JULIO MOIZESZOWICZ, FERNANDO GONZÁLEZ

En la década del '70 los psiquiatras y psicofarmacólogos trataron de convencer al mundo del “psi” (integrado por psicoterapeutas, pacientes y medios informativos) acerca de la necesidad del tratamiento psicofarmacológico. En la década del '80, fueron los especialistas en medicina interna y de la salud mental, quienes intentaban que los pacientes aceptaran dicha necesidad terapéutica. A partir de los '90 son los pacientes informatizados quienes exigen, a los profesionales en general, recetar medicamentos para el alivio de sus síntomas psíquicos.

Esta búsqueda por el alivio parte de un “mundo real”, donde la calidad de vida se ha tornado primordial y los intereses en conflicto, muchas veces, trabajan en contra de ese deseo de alivio.

El paciente actual, real, que padece, tiene comorbilidades. Esta simultaneidad de enfermedades o trastornos necesita del alivio sintomatológico psíquico; sin embargo, el paciente continúa angustiado porque la medicación presenta efectos secundarios reales y/o imaginarios. Usar estas medicaciones significa tratar de negociar esa situación (la del efecto real o terapéutico vs. la de la acción secundaria o colateral, que molesta u obstruye a la anterior) y, al mismo tiempo, superar los intereses en conflicto.

En ese mundo real coexisten:

1. el contrato médico-paciente, con la intención de proporcionar alivio al paciente que acepta el procedimiento de tratarse;
2. los enfermos, con sus comorbilidades y diferentes personalidades, que deben cumplir un contrato estipulado para poder convertirse en pacientes;
3. los profesionales, que recomiendan las opciones farmacológicas, según su punto de vista, teniendo en cuenta el “conflicto de intereses”, del cual forman parte.

El contrato médico-paciente ha perdido el sistema contractual clásico, en el que dos personas se contrataban mutuamente para un objetivo determinado. Es una relación humana, subjetiva-intersubjetiva, en la cual se pacta desde el tipo de atención hasta el honorario. Este último reflejaba un reconocimiento de la estructura piramidal entre las partes. Hoy, el mismo está desvirtuado porque el sistema de contratación lo ejerce el sistema social de salud, a las que ambas partes se subrogan.

Existen enfermedades con comorbilidades. Ya dejó de estar vigente el de “enfermedad pura” en un paciente determinado. Antes, se trataba de demostrar la utilidad de un medicamento, en complejos estudios doble ciego randomizados, sobre la eficacia del medicamento en esa “enfermedad pura”, en cualquier tipo de enfermo.

El paciente tiene sus comorbilidades, que se desarrollan en una determinada personalidad, en la subjetividad de cada enfermo. Todo ello repercutirá sobre el efecto del medicamento cuya eficacia se quiera demostrar.

Finalmente se recomiendan opciones farmacológicas según el punto de vista de cada profesional, con lo cual se incluye en el **conflicto de intereses**.

En los intereses en conflicto los personales de los asociados se encuentran en oposición a los de la sociedad e incluyen:

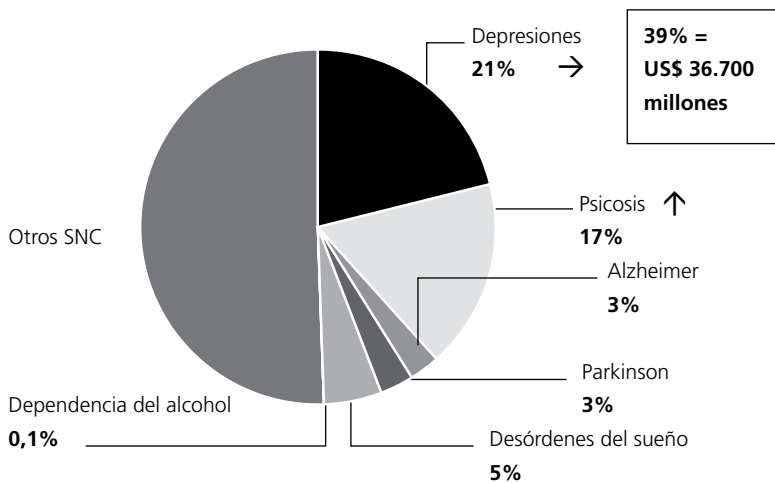
1. la presión económica de las obras sociales, de las prepagas, del marketing farmacéutico, etcétera;
2. la búsqueda de sujetos “puros” para estudios clínicos con atención gratuita;
3. la familia del paciente;
4. el costo de los medicamentos (fármacos originales patentados vs. copias y/o genéricos);

5. éticas de los grupos profesionales.

Los intereses de competencia son inherentes a todas las relaciones humanas, no aluden a una conducta sino a una condición. La relación médico-paciente cambió más en los últimos años que en los últimos siglos. Ello se debe a la presencia de terceros pagadores, presiones de la industria, de otras instituciones, etc., que pueden generar una conducta sesgada del interés primario, que es la salud de los pacientes.

El 40% de las ventas mundiales de fármacos para el sistema nervioso central comprenden a los antidepresivos y los antipsicóticos, llevándose EE.UU. y Europa más del 80% de la facturación mundial. [CUADRO 1]

CUADRO 1. VENTAS MUNDIALES DE FÁRMACOS PARA EL SNC
Año 2005: US\$ 94.000 millones (94 billones de dólares americanos)



De ahí que los estudios sean tan prolíficos, ya no desde el punto de vista de la macroeconomía, sino de la que posee ese 80% de consumo, que debe demostrar su utilidad para la población enferma y que entrará en tratamiento psicofarmacológico.

Los temas a desarrollar en este módulo interactivo son los siguientes:
1. Causas y conclusiones de algunos estudios multicéntricos internacionales:

- Estudio comparativo multicéntrico de antipsicóticos atípicos para el síndrome esquizofrénico: *Clinical Antipsychotics Trials of Intervention Effectiveness, CATIE* (1.600 pacientes);
 - Estudio comparativo multicéntrico de antidepresivos de 2a generación para la depresión mayor: *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression, STAR-D* (2.800 pacientes);
 - Estudio comparativo multicéntrico de estabilizantes del ánimo para el trastorno bipolar: *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder, STEP-BD* (1.600 pacientes).
2. Depresión y sexualidad.
 3. Potenciación de antidepresivos.
 4. Síntomas residuales de la depresión. (¿efectos secundarios de antidepresivos?)
 5. Depresión y polimorfismo genético.
 6. Conclusiones.

1. Causas y conclusiones de los estudios multicéntricos internacionales:

Dada la alta incidencia del uso de psicofármacos en los países desarrollados, los gobiernos están involucrados en demostrar la utilidad de ellos para mejorar la salud mental de su comunidad.

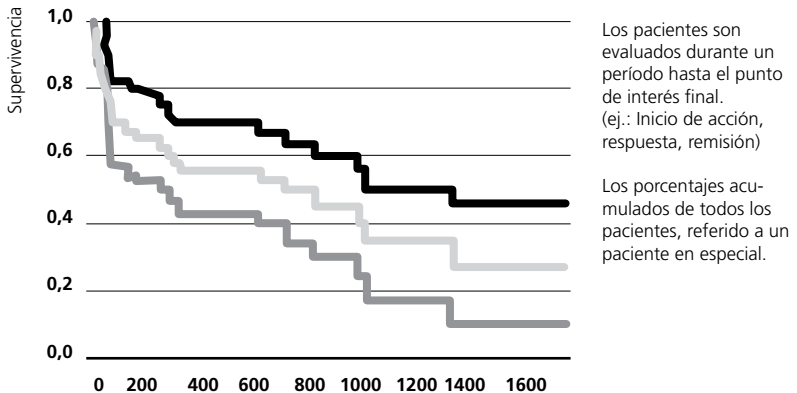
Por ejemplo, los estudios multicéntricos, si bien están controlados por la FDA, reciben el aporte de la industria farmacéutica.

Todos los estudios multicéntricos para la esquizofrenia, la depresión y la bipolaridad se realizan de manera randomizada, son de alta calidad y tratan de acercarse a la realidad del mundo clínico, ya que todos los pacientes presentan todo tipo de comorbilidades.

Otros dos estudios, por ejemplo, tratan de comprobar si en el trastorno bipolar existen diferencias entre fármacos estabilizantes del ánimo y si es necesario indicar antidepresivos en las depresiones bipolares.

La metodología de estudio de los mismos se realiza, en general, a través del análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Este método es muy efectivo, en especial para aplicar a una “n” pequeña de pacientes, porque analiza, desde el comienzo del estudio hasta la aparición del efecto deseado, cuál es el efecto beneficioso de la molécula, o la aparición de secundarismos. Estos son estudios muy fiables porque se aplican a una cantidad baja de pacientes. [CUADRO 2]

CUADRO 2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA
(Método Kaplan-Meier 1958, Stassen 1993)



Pregunta interactiva N° 1

En su experiencia personal, en su “mundo de pacientes reales”:
¿Qué porcentaje de pacientes esquizofrénicos se mantienen “adherentes” al tratamiento con APs con dosis adecuadas (por más de 18 meses)?

- Opción 1: 20-40% de los pacientes.
- Opción 2: 41-60% de los pacientes.
- Opción 3: 61-80% de los pacientes.
- Opción 4: + del 80% de los pacientes.

Respuesta interactiva N° 1

Opción 1: 32,0% del auditorio.

Opción 2: 38,1% del auditorio.

Opción 3: 19,8% del auditorio.

Opción 4: 10,2% del auditorio.

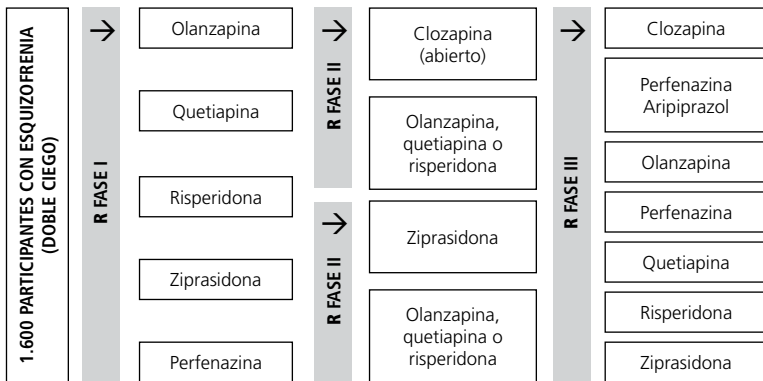
La respuesta correcta es la opción 1

Si se suman las opciones 2, 3 y 4 el 68,1% del auditorio es muy optimista al pensar que entre el 41% y 100% de los pacientes esquizofrénicos permanecen en tratamiento a los 18 meses de iniciado el brote. Las estadísticas internacionales no alcanzan al 30%.

En nuestra opinión, esa impresión clínica del auditorio se debe a que en nuestro medio la “continencia” psicosocial de los pacientes no se realiza sólo a través de la indicación psicofarmacológica, sino que la adherencia al tratamiento depende de otras las numerosas formas de ayuda “psi”, como son las psicoterapias individuales, vinculares, familiares, psicosociales, etc., que le permiten al paciente aumentar su deseo de ser tratado.

En el estudio multicéntrico randomizado con 1.600 pacientes esquizofrénicos en los EE.UU. (*Clinical Antipsychotics Trials of Intervention Effectiveness, CATIE*) sólo se siguieron a los pacientes con controles clínicos con la medicación entregada de manera gratuita. [CUADRO 3]

CUADRO 3. RANDOMIZACIÓN DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO CATIE, DE ACUERDO AL FRACASO CLÍNICO DE LOS ANTIPSICÓTICOS INDICADOS (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*)



El 50% de los pacientes tratados de esa manera abandonaban el tratamiento antes del 10º mes y la población estudiada tenía las siguientes características:

- edad: 40 años;
- sexo: 74% de hombres;
- modo de vida: 59% sin pareja;
- trabajo: 85% desocupados;
- severidad de la enfermedad: moderada.

Las dosis de 20 mg/d de olanzapina usadas fueron más altas que las habituales en nuestro medio que es de 10 mg/día (en el estudio latinoamericano que se hizo con 770 pacientes el promedio fue de 10 mg/d), que se acerca más a lo indicado en nuestro país. [CUADRO 4]

CUADRO 4. TIPO DE POBLACIÓN ESQUIZOFRÉNICA Y DOSIS UTILIZADAS EN LA ETAPA I DEL ESTUDIO CATIE

Población

Edad:	40,6 ± 11,1 años
Sexo:	74% hombres
Sin pareja:	59%
Desocupados:	85%
Severidad:	Moderada

Dosis (mg/día)

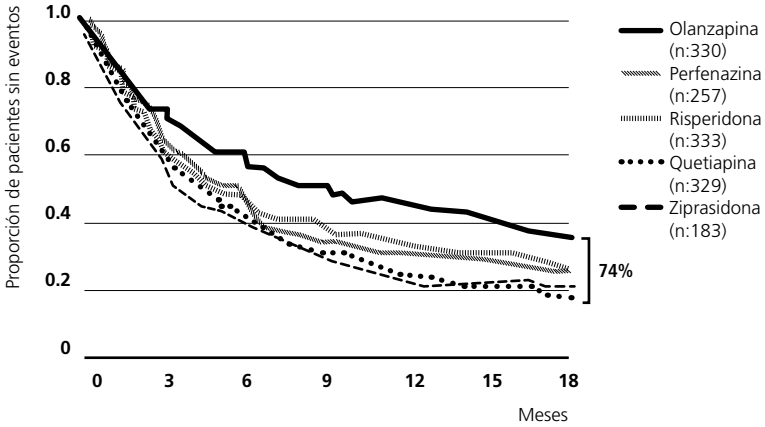
Olanzapina (n:336)	20,1
Perfenazina (n:261)	20,8
Quetiapina (n:337)	543,4
Risperidona (n:341)	3,9
Zyprasadona (n:185)	112,8

El 50% de los pacientes **abandonó** el tratamiento por cualquier causa a los 9 meses y solamente el 26% de los pacientes se mantuvo en el tratamiento después de los 18 meses, es decir que el 74% de ellos declinaron ser tratados a los 18 meses. [CUADRO 5]

En otros estudios, donde se asoció el tratamiento con antipsicóticos a un tratamiento psicosocial que consistía en la enseñanza de habilidades sociales asertivas, la adherencia al tratamiento farmacológico aumentó notablemente.

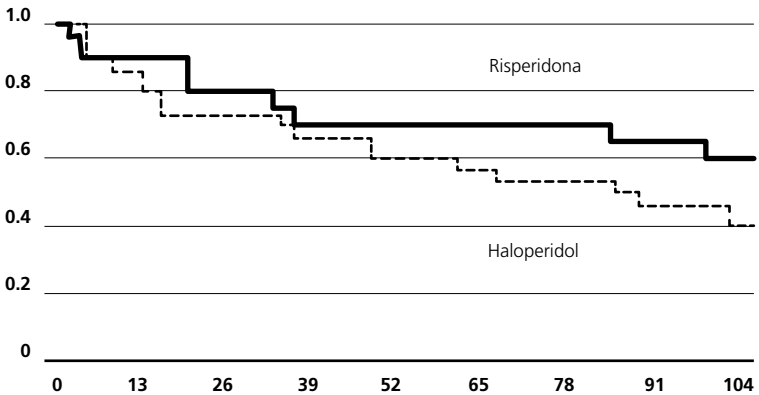
El entrenamiento de habilidades sociales consistió en técnicas para el manejo de situaciones simples. Se trató de un tratamiento conductivo para afrontar situaciones, como son la de comenzar una conversación, expresar lo que se siente, pedir un presupuesto en un restaurante para una fiesta, hacer cola en un banco, etc. En el cuadro 6 se observa como a los 2 años en el tratamiento asociado de psicofármacos antipsicóticos con el de habilidades sociales, los pacientes presentan mayor adherencia al tratamiento con antipsicóticos, (estudio comparativo con risperidona)

CUADRO 5. ABANDONOS DEL TRATAMIENTO CON ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS Y CON EL COMPARATIVO CONVENCIONAL EN EL ESTUDIO CATIE



CUADRO 6. AUMENTO DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO CON LA ASOCIACIÓN DE ENTRENAMIENTO EN HABILIDADES SOCIALES

(análisis de supervivencia a los 2 años: Marder, 2003; Glynn, 2002)



En el estudio CATIE se evaluó solamente la administración de la medicación. La olanzapina fue la menos discontinuada, pero presentó el mayor aumento de peso y de **síndrome metabólico**. Este último se define por mayor resistencia a la insulina, aumento de la cintura supe-

rior a los 102 cm. para el hombre y 88 cm. para la mujer, aumento de triglicéridos, de hipertensión y de sedentarismo.

Aunque las alteraciones metabólicas pueden empeorar la evolución clínica, ya que el 50% de la población esquizofrénica lo ha presentado, el profesional deberá controlar este síndrome, es decir, la predisposición natural de tenerlo, más el provocado por la medicación antipsicótica.

Las conclusiones de los diferentes estudios multicéntricos para el tratamiento farmacológico del síndrome esquizofrénico son las siguientes:

- el tratamiento prolongado es fundamental para evitar los rebrotes de la enfermedad esquizofrénica, debido a que los mismos acentúan el deterioro cognitivo;
- los tratamientos psicoterapéuticos y los psicosociales aumentan la adherencia al tratamiento antipsicótico;
- los efectos adversos producidos por los antipsicóticos atípicos producen alteraciones que empeoran la evolución clínica: el 50% presenta síndrome metabólico.
- el profesional deberá controlar el síndrome metabólico. (producido por la predisposición natural en la población esquizofrénica + el provocado por la medicación antipsicótica)

Pregunta interactiva N° 2

En su experiencia personal, en su “mundo de pacientes reales”:

¿Qué porcentaje de pacientes remiten* los síntomas de depresión mayor con el tratamiento antidepresivo con dosis y tiempo suficientes?
(*Remisión = sin síntomas clínicos ó Hamilton ≤ 7 ó QIDS-SR ≤ 5):

Opción 1: 10-30% de los pacientes.

Opción 2: 31-50% de los pacientes.

Opción 3: 51-70% de los pacientes.

Opción 4: + del 70% de los pacientes.

Respuesta interactiva N° 2

Opción 1: 15,8% del auditorio.

Opción 2: 40,3% del auditorio.

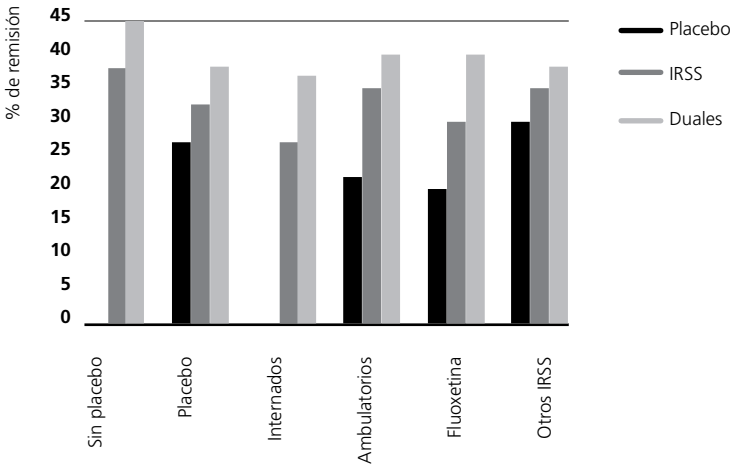
Opción 3: 35,2% del auditorio.

Opción 4: 8,7% del auditorio.

La respuesta correcta es la opción 2

El auditorio responde dentro de las evidencias que aparecen en la estadística internacional. [CUADRO 7]

CUADRO 7. PORCENTAJE DE REMISIÓN SINTOMATOLÓGICA CON ANTIDEPRESIVOS Y PLACEBO EN LA DEPRESIÓN MAYOR (HAM-D > 7)
(Nemeroff, San Francisco, 2003)



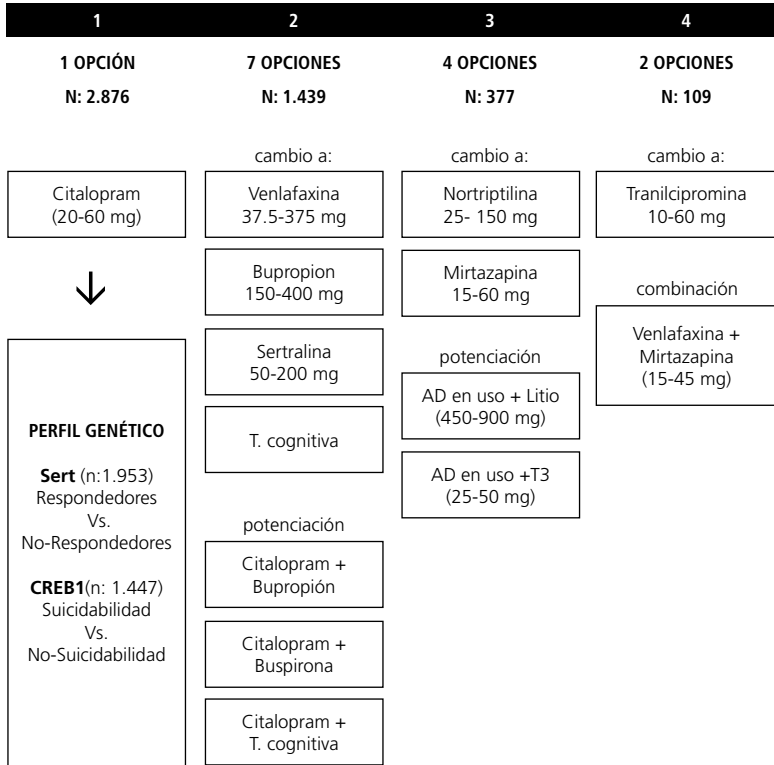
La mejoría con placebo, que llega hasta el 30%, revela la importancia de la contención psicológica en este tipo de pacientes. Es interesante señalar que en el estudio de más de 10.000 pacientes llevado cabo para demostrar la eficacia de la aspirina como preventivo del infarto, se constató sólo el 30% de mejoría con el placebo.

En el estudio comparativo multicéntrico de antidepresivos de 2a generación para la depresión mayor con 2.800 pacientes (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression, STAR-D*), la remisión sintomatológica de la depresión mayor no alcanza al 45% con los antidepresivos en estudio. [CUADRO 8]

La escala de QIDS (*Quick Inventory of Depressive Symptom, Clinician Rated, Self-Report*) se utilizó en el estudio STAR-D, para darle más fiabilidad a los datos junto a la escala de Hamilton.

La escala QIDS tiene 4 subescalas que miden puntajes desde ausencia (0) a presencia importante (3) de síntomas. En los estudios clínicos, diferencias en 5 puntos ya son significativas. [CUADRO 9]

CUADRO 8. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS SECUENCIADOS PARA LA DEPRESIÓN (STAR-D)



CUADRO 9. ESCALA QIDS-C-16

(“*Quick Inventory of Depressive Symptom. Clinician Rated, Self-Report...*” Rush, 2003)

1-4	Insomnio:	Al irse a dormir A medianoche A la madrugada Hipersomnio
5-9	Ánimo:	Nada, todo el tiempo
	Apetito:	Aumentado, disminuido (kg)
	Peso:	Aumentado, disminuido (kg)

10-14	Concentración / Toma de decisiones Percepción de uno mismo Intención suicida Participación Energía/Fatiga
15-16	Lentitud psicomotriz Agitación psicomotriz

Sin remisión: = + de 5 puntos

Mínima = 0

Máximo = 27

El estudio STAR-D, como en la clínica diaria, se plantea cuál es el paso siguiente para los pacientes depresivos que no remiten, ya sea porque no responden al tratamiento (aunque hayan sido tratados de manera adecuada en lo relativo al tiempo y dosis) o porque la intolerancia al fármaco antidepressivo, hace necesario el cambio del mismo.

Esta es la pregunta básica del estudio STAR-D, es la siguiente pregunta de opinión.

Pregunta interactiva N° 3 (de opinión)

En su experiencia personal, en “su mundo de pacientes reales”, Ud. tiene un paciente tratado con un IRSS hace más de 2 meses y considera que el paciente es un respondedor parcial.

¿Cuál de las siguientes estrategias elegiría para su próximo paso de tratamiento?:

Opción 1: cambiar de antidepressivo.

Opción 2: potenciar el antidepressivo con otro fármaco.

Opción 3: combinar con otro antidepressivo.

Respuesta interactiva N° 3 (de opinión)

Opción 1: 31,0% del auditorio.

Opción 2: 40,1% del auditorio.

Opción 3: 28,9% del auditorio.

El auditorio se acerca con el porcentaje del 40,1% a sostener la necesidad de potenciar el antidepressivo con otro fármaco coadyuvante, que fue lo que mostró el estudio STAR-D.

Lo más importante, entonces, no es establecer las diferencias entre los antidepresivos sino poder realizar el diagnóstico del tipo de depresión y efectuar el pronóstico en base a esta evidencia.

Para poder adelantarse en el tratamiento, ya sea para potenciar o cambiar el antidepresivo que se estaba administrando, es necesario establecer, de manera anticipada, si el paciente remitirá sus síntomas o se convertirá en un paciente resistente. El estudio no pudo demostrar cuál fue el antidepresivo más “eficaz”.

La industria farmacéutica, a través de la FDA, diseñó el STAR-D por un valor de 35 millones de dólares en 6 años para 3.000 pacientes, lo que representó el 0,3% anual de las ventas de antidepresivos en los EE.UU., que significaron alrededor de 2.000 dólares/mes/paciente estudiado, durante 6 meses consecutivos.

En la primera etapa del STAR D se efectúa una fase de reclutamiento, donde el paciente debía aceptar ser tratado con citalopram (elegido en primer término porque es un IRSS que posee buena eficacia y es más fácil de combinar, dado su poca acción sobre el sistema de citocromos P-450)

A 2.800 pacientes se les indicó citalopram en dosis de 20-60 mg/día. Aquellos pacientes que no tuvieron una buena respuesta pudieron elegir por cambiar o potenciar. El cambio se realizó a venlafaxina, bupropión o sertralina y la potenciación se hizo con citalopram+bupropión, citalopram+buspirona o citalopram+terapia cognitiva.

Se usó buspirona porque es un agonista somato-dendrítico 5-HT₁. Su mecanismo de acción es a través de los impulsos de las neuronas serotoninérgicas del núcleo del RAFE, que envían la información a las áreas límbicas. Tiene una ventaja adicional que es la de no producir tolerancia ni abstinencia y bloquea levemente los receptores alfa 2-adrenérgicos; por lo tanto mejora la esfera de la sexualidad. [CUADRO 10]

En caso de no remitir la depresión en la etapa anterior se le ofrecieron a los pacientes 4 nuevas opciones: el cambio a nortriptilina o mirtazapina y la potenciación del antidepresivo+litio o la del antidepresivo+hormona tiroidea. [CUADRO 8]

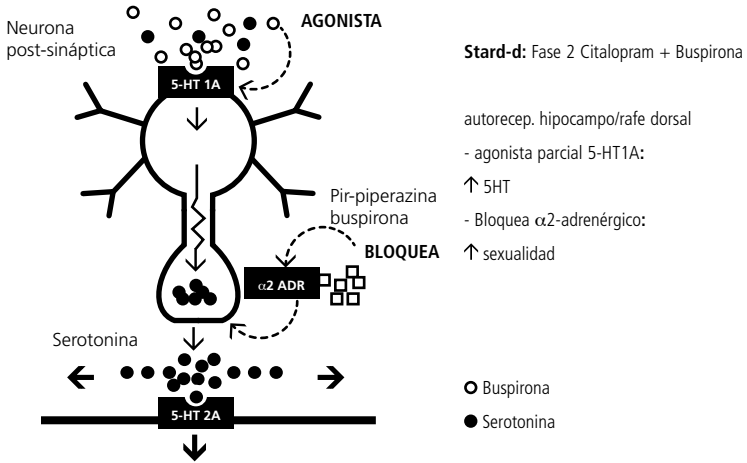
De esta forma se complementa el uso farmacológico de las drogas, ya que la respuesta que se mide siempre es la mejoría de los valores subjetivos u objetivos de los síntomas depresivos.

La nortriptilina tiene como mecanismo de acción la inhibición de la recaptación noradrenérgica de manera primordial, en tanto que la mirtazapina actúa en forma presináptica alfa-adrenérgica y postsináptica.

[CUADRO 11]

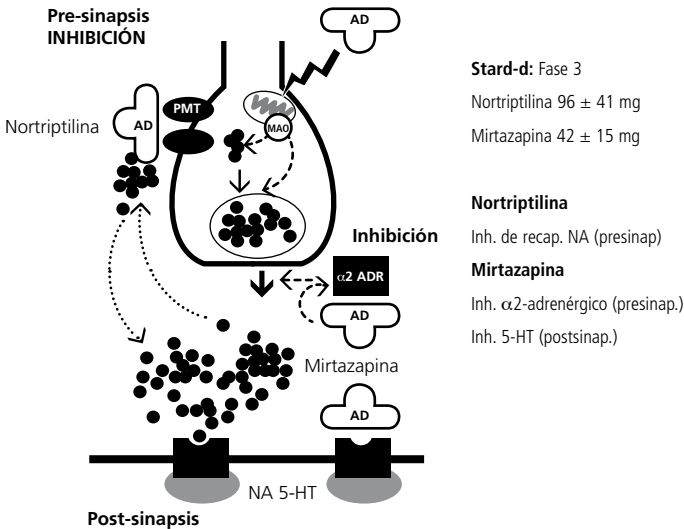
CUADRO 10. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA BUSPIRONA

(Shiloh, Informa Healthcare Edition UK, 2006)



CUADRO 11. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA NORTRIPTILINA Y MIRTAZAPINA

(Atlas of Psyc Phar; Shiloh, Informa Healthcare Edition UK, 2006)



En caso de no remisión se ofrecieron a los pacientes, en la última etapa IV del estudio: el cambio a un antidepresivo IMAO (tranilcipromina) o a la combinación de venlafaxina+mirtazapina. (a la cual llegaron 109 pacientes para efectuar el estudio comparativo)

El estudio fue randomizado, es decir, para que el paciente que participaba del mismo pudiera elegir su tratamiento, pero con opciones para permitir el *random*. No podía comenzar a tratarse si solo aceptaba ser tratado con una determinada droga; debía aceptar, entonces, por ejemplo, que pudiera ser incluido en el cambio o potenciación. Recién entonces, si el paciente aceptaba, entraba en la randomización del estudio.

En alrededor de 1.500 pacientes se efectuaron estudios genéticos para el gen transportador de serotonina y para el gen asociado al AMP-cíclico, que tiene incidencia sobre el suicidio.

Los pacientes eligieron para esta primera etapa de ser randomizado en el estudio de la siguiente manera:

- 48% por el cambio de antidepresivo;
- 41% por la potenciación con otro fármaco;
- 26% por la terapia cognitiva, pero con cambio o potenciación;
- 3% por la terapia cognitiva solamente;
- 1% por cualquier otra opción.

Las características siguientes fueron estadísticamente significativas para obtener la remisión sintomatológica de la depresión:

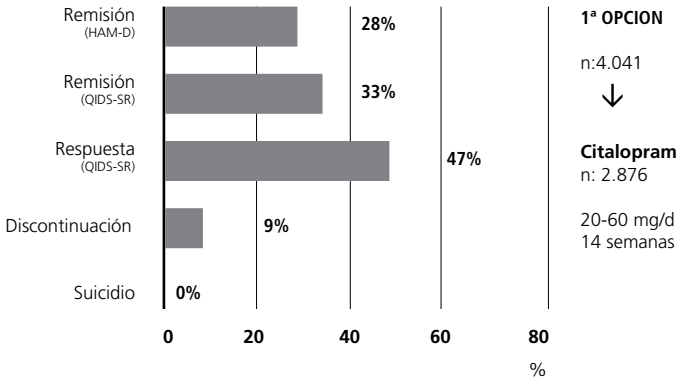
- las mujeres vs. los hombres;
- permanecer en pareja vs. no tener pareja;
- presentar comorbilidades vs. no tener comorbilidades.

La dosis propuesta de 20-60 mg de citalopram fue en el “mundo real” de lo tolerado por los pacientes de 40 mg al cabo de la 10^a semana, obteniéndose una remisión de la depresión del 33%, con una respuesta del 47%. [CUADRO 12]

Existe ya entonces un pronóstico clínico al indicar un antidepresivo: son mejores las posibilidades terapéuticas para conseguir la remisión en mujeres, que tengan una pareja y que no presenten comorbilidades asociadas.

La segunda opción fue la del cambio del antidepresivo: venlafaxina, bupropión o sertralina; o la potenciación: citalopram+bupirona, citalopram+bupropión o terapia cognitiva.

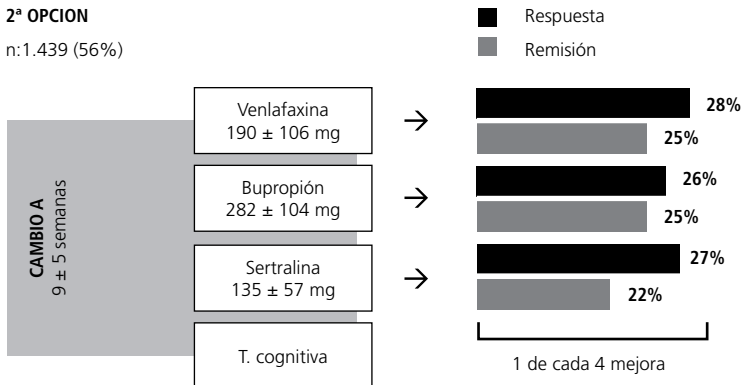
CUADRO 12. EFICACIA DEL CITALOPRAM EN LA PRIMERA OPCIÓN DEL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO STARD-D



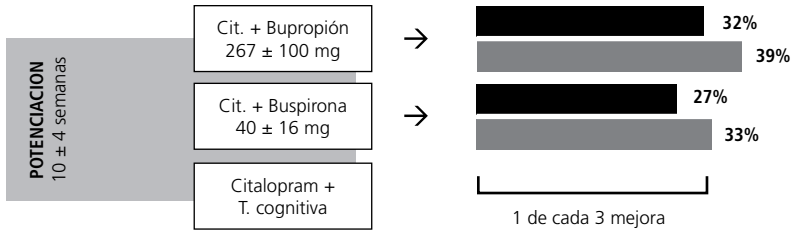
Las dosis que se utilizan en el mundo real son muy parecidas a las que se utilizan en nuestro medio y no las dosis tan elevadas de los estudios clínicos randomizados clásicos: venlafaxina 190 mg/día, bupropión 300 mg/día.

Con el cambio mejoraron uno de cada cuatro pacientes y con la potenciación uno de cada tres pacientes. [CUADRO 13]

CUADRO 13. RESULTADOS DEL CAMBIO O POTENCIACIÓN DE LOS PACIENTES QUE NO REMITIERON SU DEPRESIÓN CON LA 1ª OPCIÓN (CITALOPRAM) EN EL ESTUDIO STARD-D

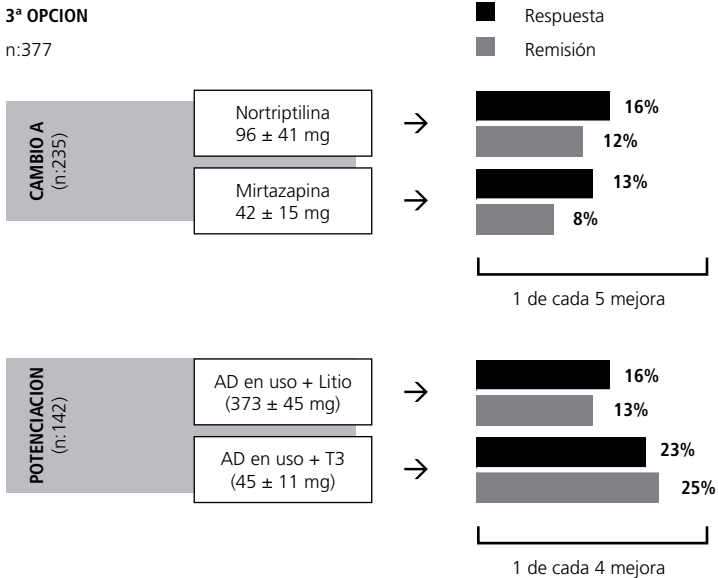


Continúa



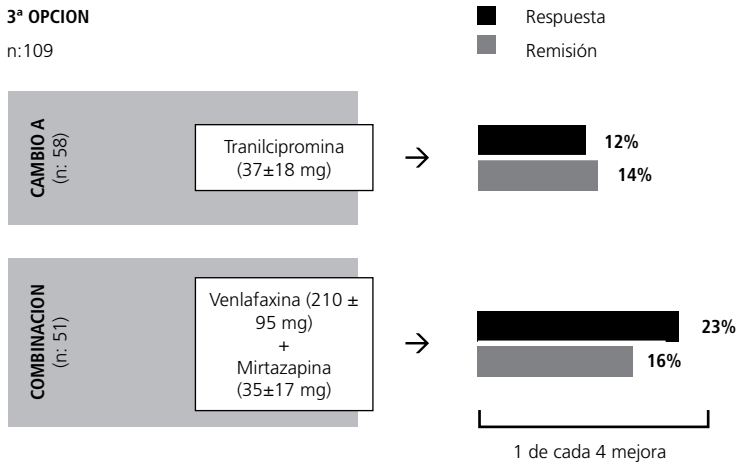
Con el cambio a nortriptilina y mirtazapina uno de cada cinco mejoraron y con la potenciación con litio o T3 hubo una mejoría de uno cada cuatro a favor del T3. [CUADRO 14]

CUADRO 14. RESULTADOS DEL CAMBIO O POTENCIACIÓN DE LOS PACIENTES QUE NO REMITIERON SU DEPRESIÓN CON LA 2ª OPCIÓN TERAPÉUTICA EN EL ESTUDIO STARD-D



Para el cambio a tranilcipromina o la combinación con venlafaxina + mirtazapina, la n es de 100 pacientes y es necesario tratar a 4 pacientes para que mejore uno. [CUADRO 15]

CUADRO 15. RESULTADOS DEL CAMBIO O POTENCIACIÓN DE LOS PACIENTES QUE NO REMITIERON SU DEPRESIÓN CON LA 3ª OPCIÓN TERAPÉUTICA EN EL ESTUDIO STAR-D



Si existe persistencia en el tratamiento, el 70% de los pacientes responderá cualquiera sean las opciones. Lo importante es que al no desesperanzarse (ni los pacientes, ni los profesionales) con los abandonos y la falta de remisión, la respuesta adecuada que se evidencia en el mundo real es significativa.

Las conclusiones del estudio STAR-D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) para el tratamiento farmacológico de la depresión mayor son las siguientes:

- Con mejoría leve de los síntomas depresivos y si los pacientes toleran las dosis altas, es posible conseguir mejoría o remisión si se efectúa un tratamiento antidepresivo prolongado. (+12 semanas)
- Los pacientes que tuvieron “algo” de mejoría, con mínima intolerancia, prefieren potenciar la acción del AD. (los que presentaron pocos beneficios o gran intolerancia prefieren cambiar de AD)
- Luego del 2º cambio del antidepresivo, en que no se obtuvo remisión, es preferible la potenciación. (la hormona T3 aparece como de mayor efectividad que el carbonato de litio)

Pregunta interactiva N° 4 (de opinión)

En el trastorno bipolar tratado con estabilizadores del ánimo.

¿Agrega antidepresivos cuando aparece sintomatología depresiva?:

Opción 1: SI

Opción 2: NO

Respuesta interactiva N° 2

Opción 1: 72,8% del auditorio.

Opción 2: 27,2% del auditorio.

Si bien durante mucho tiempo se insistió en que indicar antidepresivos durante el curso de una depresión bipolar podía aumentar el *switch* o la producción de un nuevo cambio de fase del trastorno bipolar, es común, como lo señala el auditorio en su gran mayoría, utilizar en pacientes depresivos bipolares asociar un antidepresivo al estabilizante del ánimo, para acortar el período de la depresión en este tipo de pacientes.

Recién hoy aparecen algunos estudios que tienden a verificar esta aseveración del consenso clínico, aunque existe controversia al respecto.

El estudio comparativo multicéntrico de estabilizantes del ánimo para el trastorno bipolar comprendió 1.600 pacientes. (*Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder, STEP-BD*)

En el estudio STEP-BD se reclutaron 4.360 pacientes del “mundo real”, todos estaban medicados con estabilizantes del ánimo, presentaban comorbilidades y tenían o no psicoterapia. De los 366 seleccionados con depresión bipolar que accedieron al estudio, al 30% se les agregó bupropión, a otro 30% paroxetina y al resto placebo. Finalizaron al cabo de 16 semanas, el 35% de los pacientes recuperados. (correspondiendo el 23% con la indicación de antidepresivos y el 27% con placebo) - [CUADRO 16]

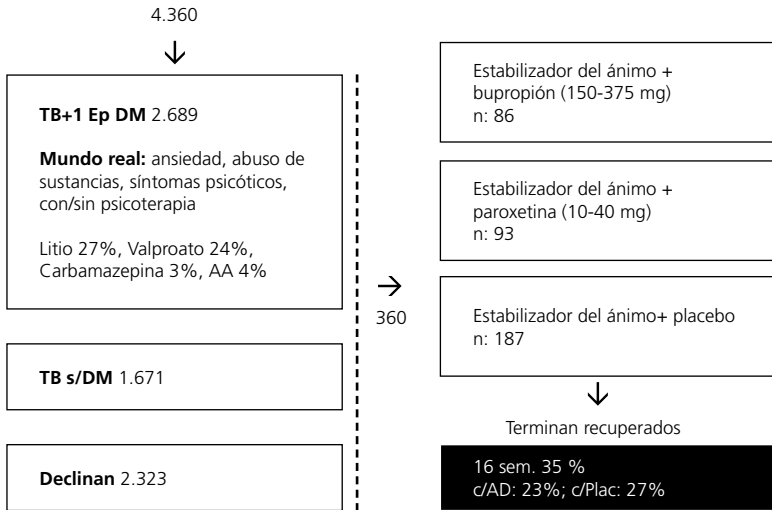
Esto se contradice con el estudio de 1.000 pacientes durante 10 años, donde se puede mostrar que los antidepresivos son efectivos en la depresión bipolar, en forma similar a la unipolar, en comparación al placebo durante 4 a 10 semanas. Se demostró que sólo el 4,7% presentó *switch* contra el 3,8%. El *switch* con tricíclicos fue el mayor: de 1:10 versus el de IRSS que fue de 1:32. [CUADRO 17]

(Ver más detalles en el módulo “Encrucijadas en el Tratamiento del Trastorno Bipolar: la Depresión Bipolar. ¿Con qué Recursos Contamos?”, M. Monczor, página 127)

CUADRO 16. BIPOLARES DEPRESIVOS “MUNDO REAL”

(ESTABILIZADORES + ANTIDEPRESIVOS)

(Est. Randomizado. Sachs, 2007)



CUADRO 17. META-ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO CON ANTIDEPRESIVOS EN LA DEPRESIÓN BIPOLAR

(n: 1.100 pacientes, 75% tratados con estabilizadores del ánimo)

(De 1993-2003, Gijssman, 2004)

AD son efectivos en la DB en forma similar a la unipolar (en comparación a placebo, 4-10 semanas).

Switch:
Con AD: 4.7%
Vs.
Placebo 3.8%

El **switch** fue mayor con tricíclicos (1 de cada 10 pacientes) que con IRSS (1 de cada 32).

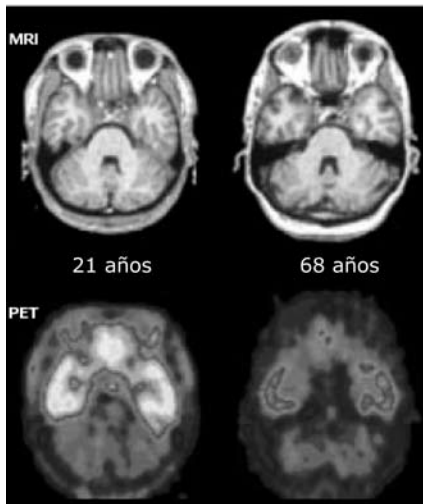
2. Depresión y sexualidad

El receptor 5-HT₂ está relacionado con la respuesta hormonal sexual. En el cuadro 18 se observan las neuroimágenes en la resonancia magnética

nuclear y en la tomografía por emisión de fotones del despoblamiento de los receptores 5-HT₂ que se produce con el paso del tiempo. (21 años vs. 68 años)

CUADRO 18. DIFERENCIAS DE GÉNERO EN EL RECEPTOR 5-HT_{2A}

(Sachs, 2007)



"Administration of Testosterone Increases Functional Connectivity..." Schutter et al. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical, Neurosciences* 2005; 17: 372–377.

"Increase in Prefrontal Cortex Serotonin2A...": Kugaya et al *AJP* 2003; 160: 1522–1524.

"Greater loss of 5-HT_{2a} receptors in midlife than in late life" Sheline et al. *A.J.P.*; 2002; 159: 430-445.

Es una imagen que está relacionada con áreas límbicas y la disminución de la captación es de alrededor de un 10% por década después de los 40 años.

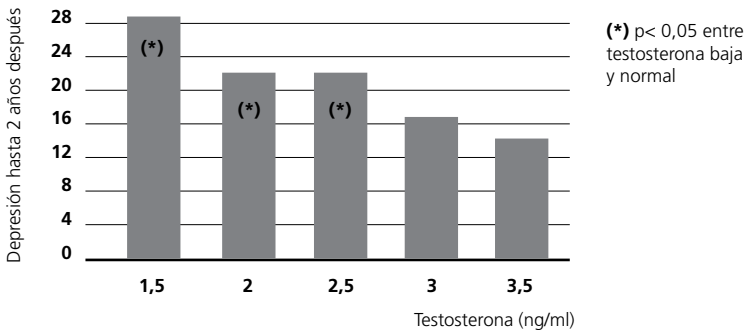
En las mujeres, cuando se les indica testosterona mejoran las imágenes del PET, la conectividad, la afluencia verbal, la conectividad, pero no mejora la depresión.

En los hombres, cuando empiezan a aparecer algunas deficiencias en la testosterona, se observa el **síndrome de andropausia** caracterizado por:

- disminución de la libido;
- disminución de la masa muscular;
- aumento de grasa;
- disminución de la mineralización;
- irritabilidad;
- trastornos del estado de ánimo.

Es difícil separar estos síntomas del síndrome depresivo. En un estudio doble ciego que se hizo durante 4 años, se eligieron pacientes menores de 50 años y se les efectuaron dosajes de testosterona. Se los observó durante 2 años y se guardaron las muestras de testosterona en forma criogénica a 21°C [CUADRO 19].

CUADRO 19. INCIDENCIA DE DEPRESIÓN SEGÚN EL NIVEL DE TESTOSTERONA
(N: 748, 67 AÑOS + 9)
(Shores, 2005)



Se pudo observar que cuando aparece el síndrome de andropausia, los pacientes presentaban una predisposición muy importante para tener un trastorno de tipo depresivo. En este estudio se pudo constatar que el 60% de los pedidos de testosterona lo hacen los clínicos, el 10% los urólogos, el 8% los endocrinólogos y sólo el 0,3%, los psiquiatras. Las curvas de supervivencia con testosterona son bajas al comienzo de la depresión y mucho más insidiosas y rápidas que los que tienen testosterona normal.

El grupo de riesgo lo constituyen los pacientes de entre 50 y 65 años. Sería, entonces, de buena praxis médica conocer los niveles de testosterona en los depresivos después de los 50 años.

En un estudio realizado con fluoxetina, randomizado, doble ciego, se adicionó testosterona transdérmica a través de parches durante 8 semanas observándose diferencias importantes en el rango de respuesta positiva entre placebo y testosterona en gel. [CUADRO 20]

En otro ensayo muy interesante, se estudió el enamoramiento a través de las neuroimágenes, para poder determinar que vías neuronales de conexión existen aparte de las exclusivamente sexuales. El diseño de

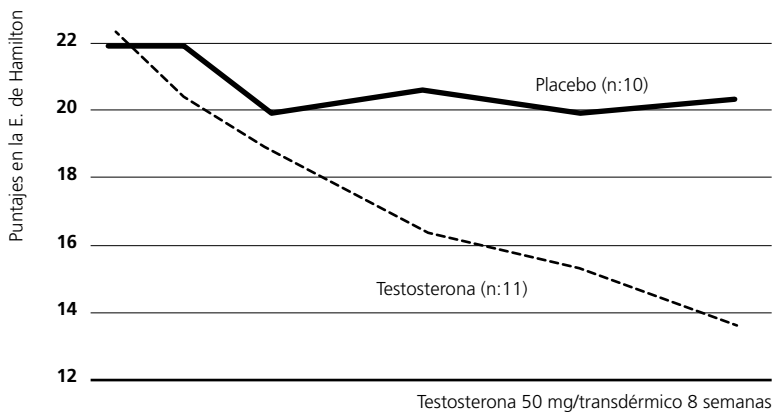
este estudio se realizó con resonancia magnética nuclear y tomografía positrónica para evidenciar qué zonas se activaban a partir del reconocimiento de las distintas caras del ser querido. Se estudiaron 10 mujeres y 7 hombres, con 17 meses de “enamoramiento” y se les solicitó completar una “escala de pasión”, donde se categorizaron la euforia, los pensamientos obsesivos, la focalización y la dependencia emocional.

En las áreas relacionadas con el “enamoramiento”, se observa que el núcleo estriado está directamente relacionado con los pensamientos obsesivos, es decir, una diferencia importante en la búsqueda de la pareja sexual. Este aspecto se va modificando a través de la neocorteza. Lo importante es que el estímulo psíquico activa las áreas tegmentales ventrales dopaminérgicas. Al definir el voluntario que realiza la experiencia, cuál es la “foto-enamorada” para él, frente a una foto control de otra persona que haya elegido con anterioridad, se pudo comprobar que el enamoramiento no usa una vía neuronal específica, sino que se procesa a través de la recompensa emocional con ansiedad y euforia de satisfacción dopaminérgica similar a la anandina del chocolate y a la cocaína. Lo que puede diferenciarlos es que aquí se activan los receptores de vasopresina y ocitocina, situación que no se da ni con el chocolate ni con la cocaína

En las mujeres es controvertido el uso de estrógenos en la depresión, por su posibilidad carcinogénica.

CUADRO 20. UTILIDAD DE LA TESTOSTERONA EN GEL EN LOS HOMBRES CON DEPRESIÓN MAYOR

(Pope, 2003; Cohen, 2003)



Conclusiones:

- es conveniente en los pacientes depresivos mayores de 50 años el dosaje y seguimiento de los niveles de testosterona;
- en los hombres, es posible intentar el reemplazo hormonal con gel de testosterona, ya que con seguimiento clínico no hay evidencia de un aumento de la incidencia del cáncer de próstata;
- en las mujeres está controvertido el uso de estrógenos en la depresión, *por su posibilidad carcinogénica.*

3. Potenciación de antidepresivos

Pregunta interactiva N° 5 (de opinión)

En su experiencia, ¿cuál ha sido el grupo farmacológico que le ha dado mejores resultados clínicos en los pacientes depresivos no-respondedores?

1. Litio;
2. antipsicóticos atípicos;
3. hormonas tiroideas (T3, T4);
4. reconstituyentes de membrana (folatos, Vit. B12, omega-3);
5. estimulantes no-anfetamínicos. (modafinilo, atomoxetina)

Respuesta interactiva N° 5

Opción 1: 23,2% del auditorio.

Opción 2: 42,3% del auditorio.

Opción 3: 23,7% del auditorio.

Opción 4: 2,6% del auditorio.

Opción 5: 8,2% del auditorio.

El 42,3% del auditorio se inclina por la utilización de los antipsicóticos atípicos como potenciadores en las depresiones refractarias. Hasta ahora la bibliografía internacional señalaba al carbonato de litio como de primera elección.

Se hará referencia sólo entonces a la **potenciación con antipsicóticos atípicos, con hormonas tiroideas y con los reconstituyentes de membrana tipo folato.**

En un estudio reciente se consigue aumentar la eficiencia del antidepresivo en un 57% con olanzapina como primera elección y con risperidona como segunda elección. No así con quetiapina o ziprasidona.

[CUADRO 21]

CUADRO 21. PORCENTAJE DE RESPONDEDORES A LA POTENCIACIÓN CON ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS EN DEPRESIONES REFRACTARIAS

(Barbee, 2004)

Orden de administración	Potenciación con			
	Olanzapina	Risperidona	Quetiapina	Ziprasidona
Primero	(19/35)	(3/5)	(3/4)	-
Segundo	(2/2)	(1/3)	(2/11)	(1/6)
Tercero	-	(3/6)	(0/1)	(0/3)
Cuarto	-	-	(1/2)	(0/1)
TOTAL	57%	50%	33%	10%

La potenciación con **hormona tiroidea** es un desglosamiento del estudio STEP-BD. El carbonato de litio comparte con la hormona tiroidea sus características de tipo proserotoninérgico.

Los pacientes del estudio no tenían patología tiroidea. Se utilizaron 25 ug/día de T3 durante la primera semana y cuando fue necesario se aumentó a 50 ug/día, con eficacia en los resultados. [CUADRO 21]

Cuando se randomiza a 90 pacientes con TSH normal, con 20 mg y 40 mg/día de fluoxetina sucesivamente si no responden y se les administró 25 ug/día de T3 durante 2 semanas, el índice de respuesta aumentó al 40%. [CUADRO 22]

Esta potenciación tiene mayor eficacia en mujeres que en hombres. El pronóstico establece que mujeres de buena instrucción educacional responden mucho mejor que los hombres con baja instrucción. [CUADRO 23]

Ello significa que se debe tener en cuenta la elección del potenciador, ya que la evidencia señala que en las mujeres sería mejor la **hormona tiroidea** y en los hombres el **carbonato de litio**.

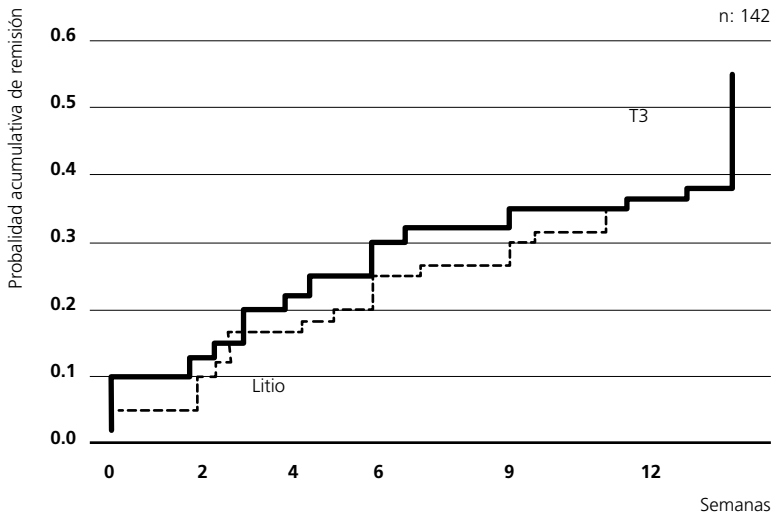
Con respecto a los folatos, la última revisión pudo demostrar que el aumento de la homocisteína se relaciona con la insuficiencia coronaria, el *stroke*, la depresión, los trastornos cognitivos y la depresión vascular.

El folato está implicado en la síntesis de los ácidos nucleicos y de los glóbulos rojos. Se encuentra en los alimentos de hojas verdes y fortificados. El requerimiento diario es de aproximadamente 400 ug.

El 48% de la población presenta una mutación en el gen C67-7T que es el que codifica la metil-tetra-hidrofolato-reductasa, que es la enzima limitante en el metabolismo del ácido fólico. [CUADRO 24]

CUADRO 22. EFICACIA DE LA POTENCIACIÓN CON HORMONA TIROIDEA EN DEPRESIÓN MAYOR, EN COMPARACIÓN CON LITIO

(Agid, 2003; Nierenberg, 2006)



CUADRO 23. POTENCIACIÓN CON HORMONA TIROIDEA EN LA DEPRESIÓN MAYOR

(Algorithm-based treatment of major depression in an outpatient clinic... 'Agid et. al., 2003; Nierenberg, 2006)

N: 90 DM CON TSH NORMAL

Fluoxetina 20 mg/4 sem

40% no responden



Fluoxetina 40 mg /4sem

80% no responden



T3 25 µg/2 sem

40% responden

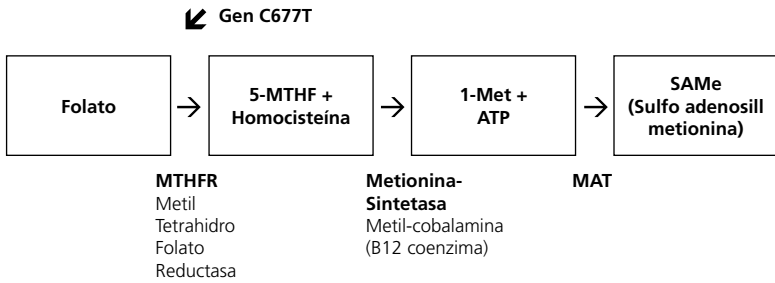
random

MAS EFICACIA EN

- mujeres vs. hombres

- alta escolaridad vs. baja

CUADRO 24. FOLATO, B₁₂ Y HOMOCISTEÍNA
(Nierenberg, 2006)



Alimentos ricos en folatos:
Vegetales verdes (brócoli, etc)
Alimentos fortificados (arroz y pastas)

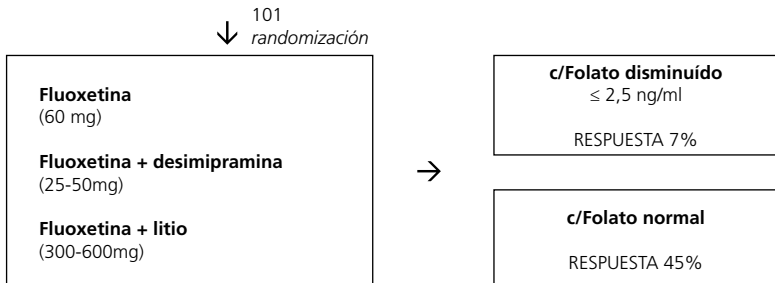
Se realizó un estudio con 386 pacientes que consta de 2 partes. En la primera, a los pacientes con depresión mayor se los trató con 20 mg de fluoxetina durante 20 semanas. De ellos, 101 se randomizaron y se utilizaron dosis máximas de fluoxetina, fluoxetina+desimipramina y se potenció con fluoxetina+litio. Se observó que los que tenían hipofolatemia tuvieron eficacia en el 7%, mientras los que presentaron folatemia normal la efectividad alcanzó al 45% [CUADRO 25].

CUADRO 25. POTENCIACIÓN CON FOLATOS EN LA DEPRESIÓN MAYOR

DEPRESION MAYOR

n: 386

Fluoxetina 20 mg/8 sem



Conclusiones:

La hipofolatemia es predictor fiable de recurrencia de la depresión mayor, las dietas ricas mejoran la depresión y la cognición de los adultos mayores en comparación con placebo.

4. Síntomas residuales de la depresión (¿efectos secundarios de antidepresivos?)

Pregunta interactiva N° 6

En los respondedores depresivos a los AD (E. Hamilton -7), ¿cuáles son los síntomas residuales más comunes? (sean atribuibles a la depresión o a los AD):

- a) pérdida de concentración;
- b) alteraciones en el peso;
- c) trastorno del ánimo;
- d) fatiga;
- e) insomnio;
- f) disminución del placer.

- 1) a+b
- 2) c+d
- 3) e+f
- 4) a+b+c
- 5) d+e+f

Respuesta interactiva N° 6

Opción 1: 10,7% del auditorio.

Opción 2: 6,8% del auditorio.

Opción 3: 10,2% del auditorio.

Opción 4: 27,9% del auditorio.

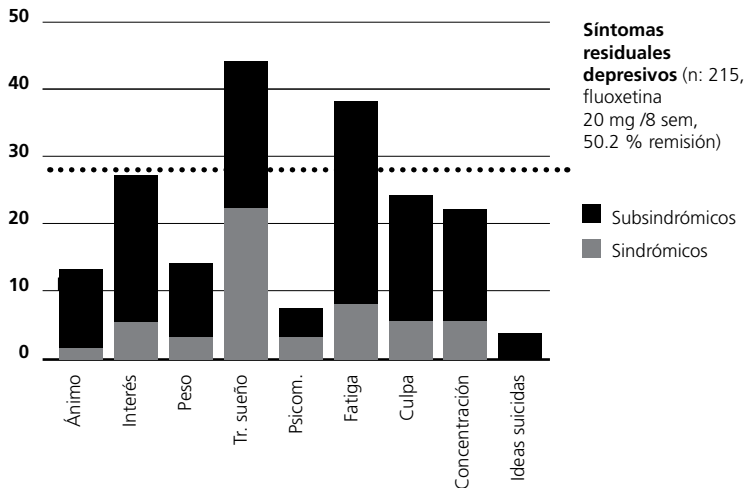
Opción 5: 35,4% del auditorio.

La respuesta correcta es la opción 5.

Los síntomas subsindrómicos que aparecen en 215 pacientes son la falta de interés, los trastornos del sueño y la fatiga. [CUADRO 25]. Una de las propuestas para los síntomas residuales de los IRSS es el modafinilo. No se conoce con exactitud su mecanismo de acción, pero libera noradrenalina en áreas relacionadas con el sueño, disminuye la fatiga y la somnolencia.

CUADRO 25. FRECUENCIA DE SÍNTOMAS SUBSINDRÓMICOS Y SÍNDRÓMICOS RESIDUALES EN RESPONDEDORES AL TRATAMIENTO AD

(Fava, 2004)



5. Depresión y polimorfismo genético

Pregunta interactiva N° 7

Señale, hasta la fecha, sobre qué influye la expresión génica de la depresión (*sert: transportador del 5-HT2 largo/corto; cAMP/CREBS1: Response Element Binding Protein*)

Opción 1: influye sobre el tratamiento antidepresivo;

Opción 2: influye sobre la evolución del trastorno depresivo;

Opción 3: influye sobre ambos.

Respuesta interactiva N° 7

Opción 1: 2,7% del auditorio.

Opción 2: 12,3% del auditorio.

Opción 3: 85% del auditorio.

La respuesta correcta es la opción 3.

El transportador de serotonina tiene como objetivo pasar la barrera de la membrana citoplasmática. La serotonina se incluye dentro de esta proteína para llegar al núcleo celular.

El polimorfismo es una variación que se presenta por una ventaja selectiva en una zona muy determinada del gen inespecíficamente. La mayoría de los polimorfismos se producen en las regiones no codificantes, es decir, que no van a aparecer en el fenotipo. Están relacionadas con algunas enfermedades y fundamentalmente con el metabolismo de las drogas.

El **alotipo**, que es la combinación de los polimorfismos presentes en un cromosoma, el desequilibrio en el ligamiento, los valores son de 0 a 1 y están directamente relacionados con la presencia de distintos tipos de codificaciones.

Las mujeres que tienen el alelo corto presentan una predisposición a la depresión más intensa que los hombres. En este estudio aparecen la asociación y las ideas y pensamientos suicidas. En la escala que se utiliza se les preguntaba a los pacientes si tenían pensamientos de muerte o suicidio al comienzo del estudio, y lógicamente hay una relación directa entre el alelo SS con respecto a la escala que puntualiza este momento.

El gen que codifica la proteína asociada a la respuesta del Amp cíclico está relacionado específicamente en varones que tienen ira y hostilidad con el aumento de ideación o intentos suicidas; esto es lo que se dio como respuesta temprana al tratamiento con IRSS.

Es decir, que con los hombres que tengan ira y hostilidad se recomienda tener fineza en el diagnóstico, porque la posibilidad de que aparezcan pensamientos suicidas nuevamente es más frecuente.

Conclusiones finales

- Para realizar tratamientos psicofarmacológicos adecuados es necesario conocer las evidencias clínicas, biomoleculares y genéticas.
- Para prescribir al paciente las adecuadas opciones psicofarmacológicas, el profesional deberá tener en cuenta el “mundo real” y el “conflicto de intereses”, del que forma parte.
- Será posible mejorar la calidad de vida de los pacientes mientras “la escucha y la relación intersubjetiva” se mantengan a través de la “consulta periódica en tiempo y dosis adecuadas”.

Bibliografía

Agid O., Lerer B. y col.: "Algorithm-based treatment of major depression in an outpatient clinic: clinical correlates of response to a specific serotonin reuptake inhibitor and to triiodothyronine augmentation". *International J. of Neuropsychopharmacology*, 2003; 6: 41-49.

Altshuler L., Suppes T. y col.: "Impact of Antidepressant Discontinuation after Acute Bipolar Depression Remission on Rates of Depressive Relapse at 1-Year Follow-Up". *American J. Psychiatry*, 2003; 160: 1252-1262.

Aron A., Fisher H. y col.: "Reward, Motivation, and Emotion Systems Associated with Early-Stage Intense Romantic Love"; *J. Neurophysiol.*, 2005; 94: 327-337.

Barbee J. G., Conrad E. J. y col.: "The Effectiveness of Olanzapine, Risperidone, Quetiapine, and Zuprasidone as Augmentation Agents in Treatment-Resistant Major Depressive Disorder". *Journal Clin. Psychiatry*, 2004; 65: 975-981.

Bogan A. M., Koran L. M. y col.: "Quetiapine Augmentation in Obsessive-Compulsive Disorder Resistant to Serotonin Reuptake Inhibitors: an Open-Label Study". *Journal Clin. Psychiatry*, 2005; 66: 73-79.

Carpenter L. L., Milosavljevic N. y col.: "Augmentation with Open-Label Automoxetine for Partial or Nonresponse to Antidepressants". *Journal Clin. Psychiatry*, 2005; 66: 1234-1238.

Clayton A. H., Pradko J. F. y col.: "Prevalence of Sexual Dysfunction among Newer Antidepressants". *Journal Clin. Psychiatry*, 2002; 63: 357-366.

De Battista Ch., Doghramji K. y col.: "Adjunct Modafinil for the Short-Term Treatment of Fatigue and Sleepiness in Patients with Major Depressive Disorder: a Preliminary Double-Blind, Placebo-Controlled Study". *Journal Clin. Psychiatry*, 2003; 64: 1057-1064.

De Battista Ch., Solvason B. y col.: "A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Study of Adjunctive Bupropion Sustained Release in the Treatment of SSRI-Induced Sexual Dysfunction". *Journal Clin. Psychiatry*, 2005; 66: 844-848.

Dew M. A., Whyte E. M. y col.: "Recovery from Major Depression in Older Adults Receiving Augmentation of Antidepressant Pharmacotherapy", *American J. Psychiatry*, 2007; 164: 892-899.

Durga J., Van Boxtel M. P. J. y col.: "Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomized, double blind, controlled trial". *Lancet*, 2007; 369: 208-216.

Editorial: "Keeping Our Eyes on STAR*D". *American J. Psychiatry*, 2006; 163: 9.

Editorial: "STAR*D: The Results Begin to Roll in". *American J. Psychiatry*, 2006; 163: 7.

Fava M., Graves L. M. y col.: "A Cross-Sectional Study of the Prevalence of Cognitive and Physical Symptoms during Long-Term Antidepressant Treatment". *Journal Clin. Psychiatry*, 2006; 67: 1754-1759.

Fava M., Rush A. J. y col.: "A Comparison of Mirtazapine and Nortriptyline Following Two Consecutive Failed Medication Treatments for Depressed Outpatients: A STAR*D Report". *American J. Psychiatry*, 2006; 163: 1161-1172.

Fava M., Thase M. E. y col.: "A Multicenter, Placebo-Controlled Study of Modafinil Augmentation in Partial Responders to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With Persistent Fatigue and Sleepiness", *Journal Clin. Psychiatry*, 2005; 66: 85-93.

Gijssman H. J., Geddes J. R. y col.: "Antidepressants for Bipolar Depression: a Systematic Review of Randomized, Controlled Trials". *American J. Psychiatry*, 2004; 161: 1537-1547.

Kraft J. B., Peters E. J. y col.: "Analysis of Association between the Serotonin Transporter and Antidepressant Response in a Large Clinical Sample", *Biol. Psychiatry*, 2007; 61: 734-742.

Kubesch S., Bretschneider V. y col.: "Aerobic Endurance Exercise Improves Executive Functions in Depressed Patients". *Journal Clin. Psychiatry*, 2003; 64: 1005-1012.

Losifescu D. V., Nierenberg A. A. y col.: "An Open Study of Triiodothyronine Augmentation of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Treatment-Resistant Major Depressive Disorder". *Journal Clin. Psychiatry*, 2005; 66: 1038-1042.

Ludvigsson J. F., Reutfors J. y col.: "Coeliac disease and risk of mood disorders: a general population - based cohort study". *J. of Affective Disorders*, 2007; 99: 117-126.

McGrath P. J., Stewart J. W. y col.: "Tranlycypromine vs. Venlafaxine Plus Mirtazapine Following Three Failed Antidepressant Medication Trials for Depression: A STAR*D Report". *American J. Psychiatry*, 2006; 163: 1531-1541.

Meyer J. M.: "Strategies for the Long-Term Treatment of Schizophrenia: Real-World Lessons From the CATIE Trial"; *Journal Clin. Psychiatry*, 2007; 68: 29-33.

Nierenberg A. A., Fava M. y col.: "A Comparison of Lithium and T3 Augmentation Following Two Failed Medication Treatments for Depression: A STAR*D Report". *Am. J. Psychiatry*, 2006; 163: 1519-1530.

Nierenberg A. A., Keefe B. R. y col.: "Residual Symptoms in Depressed Patients Who Respond Acutely to Fluoxetine". *Journal Clin. Psychiatry*, 1999; 60: 221-225.

Nurnberg H. G., Hensley P. L. y col.: "Treatment of Antidepressant-Associated Sexual Dysfunction with Sildenafil". *JAMA*, 2003; 289: 56-64.

Papakostas G. I., Petersen T. y col.: "Serum Folate, Vitamin B12, and Homocysteine in Major Depressive Disorder, Part 1: Predictors of Clinical Response in Fluoxetine-Resistant Depression". *Journal Clin. Psychiatry*, 2004; 65: 1090-1095.

Perlis R. H., Purcell S. y col.: "Association between Treatment-Emergent Suicidal Ideation with Citalopram and Polymorphisms near Cyclic Adenosine Monophosphate Response Element Binding Protein in the STAR*D Study". *Archives Gen. Psychiatry*, 2007; 64: 689-697.

Post R. M., Altshuler L. L. y col.: "Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline". *British Journal of Psychiatry*, 2006; 186: 124-131.

Rhoden E. L., Morgentaler A. y col.: "Risks of Testosterone-Replacement Therapy and Recommendations for Monitoring". *New England J. Medicine*, 2004; 350: 482-492.

Rush A. J., Trivedi M. H. y col.: "Bupropion-SR, Sertraline, or Venlafaxine-XR after Failure of SSRI for Depression". *New England J. Medicine*, 2006; 354: 1231-1242.

Sachs G. S., Nierenberg A. A. y col.: "Effectiveness of Adjunctive Antidepressant Treatment for Bipolar Depression". *New England J. Medicine*, 2007; 356: 1711-1722.

Shores M. M., Mocerri V. M. y col.: "Low Testosterone Levels Predict Incident Depressive Illness in Older Men: Effects of Age and Medical Morbidity". *Journal Clin. Psychiatry*, 2005; 66: 7-14.

Siebert R. J., Abernethy D. A.: "Depression in multiple sclerosis: a review". *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2005; 76: 469-475.

Taylor M. J., Carney S. M. y col.: "Folate for Depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials". *Journal of Psychopharmacology*, 2004; 18: 251-256.

Thase M. E., Friedman E. S. y col.: "Cognitive Therapy vs. Medication in Augmentation and Switch Strategies as Second-Step Treatments: A STAR*D Report". *American J. Psychiatry*, 2007; 164: 739-752.

Trivedi M. H., Rush A. J. y col.: "Evaluation of Outcomes with Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR*D: Implications for Clinical Practice". *American J. Psychiatry*, 2006; 163: 28-40.

Wisniewski S. R., Fava M. y col.: "Acceptability of Second-Step Treatments to Depressed Outpatients: a STAR*D Report". *American J. Psychiatry*, 2007; 164: 753-760.

Yoshida K., Takahashi H. y col.: "Prediction of Antidepressant Response to Milnacipran by Norepinephrine Transporter Gene Polymorphisms". *American J. Psychiatry*, 2004; 161: 1575-1580.

c2.

Estrés laboral, microtrauma y disociación

SILVIA BENTOLILA

La condiciones y medio ambiente de trabajo constituyen un fenómeno complejo que, para ser analizado, exige la articulación de varias disciplinas científicas convergentes sobre un mismo objeto, el hombre en situación de trabajo. Esta multidisciplinariedad no deja de lado los conocimientos ingenieriles o sanitarios, sino que los incluye y los integra en un conjunto al lado de la economía, la sociología, la psicología, la ergonometría, el derecho, la antropología, etc.”...

Julio Cesar Neffa

- Se puede definir el estrés de muy diversas formas:
- Es el conjunto de reacciones fisiológicas que preparan el organismo para la acción. (OMS)
 - Es el resultado de la relación entre el individuo y el entorno, evaluado por aquél como amenazante, que desborda sus recursos y pone en peligro su bienestar. (Richard Lazarus)
 - Es la respuesta no específica del organismo a toda demanda que se le haga. (Hans Selye)
 - Es el resultado de la transacción entre el sujeto y el ambiente, otorgando

especial importancia a la valoración cognitiva que el individuo realiza de la situación. (Lazarus, Folkman)

- Es un desequilibrio sustancial (percibido) entre la demanda y la capacidad de respuesta (del individuo) bajo condiciones en las que el fracaso, ante esa demanda, posee importantes consecuencias (percibidas).
- Es la respuesta de ansiedad que experimenta una persona cuando tiene que hacer frente a algunas demandas del medio que le resultan excesivas.
- Es un proceso individual, una percepción subjetiva. La persona evalúa su situación y sus capacidades y es su opinión -y no la realidad- lo que importa para ella.

En síntesis, en el momento en que el acontecimiento impacta en el sujeto, éste realiza una valoración de sus posibilidades o capacidades para responder eficazmente. Esta valoración, obviamente, dependerá a su vez del contexto y las circunstancias de ese momento. De modo que la misma situación puede resultar un estresor de mayor o menor intensidad para la misma persona, si ésta percibe que sus recursos le son suficientes o no para afrontarla exitosamente, y que evalúe como éxito o fracaso.

Otra de las variables intervinientes es el trabajo:

“...el trabajo es lo que se hace, es beneficiarse con un lugar para hacer y hacerse con los otros... El trabajo puede, por el contrario, obstaculizar la construcción de identidad y ser fuente de sufrimiento...”. (Dessors y Moliner)

“...trabajar significa enfrentarse cada día a peligros como el miedo, el aburrimiento, el sentimiento de injusticia, traicionar las propias convicciones... La elucidación del trayecto que va desde un comportamiento libre hasta el comportamiento estereotipado...”. (Dejour)

“...significa un enfoque totalizador que engloba la doble y contradictoria peculiaridad innata a la naturaleza social del trabajo: factor de desenvolvimiento, de plenitud y de alegría, se transforma en condena y aflicción cuando aliena al hombre...”. (Berman)

En el mejor de los casos el 50 por ciento del tiempo de vigilia se dedica a la actividad laboral.

Una aproximación del estrés ligado al trabajo se puede realizar, desde la perspectiva de la salud mental, haciendo foco en el ámbito de los trabajadores de la salud.

El estrés laboral está considerado por la Unión Europea el segundo problema de salud más frecuente a continuación de los trastornos músculo-esqueléticos. Su costo anual en Europa se lo ha calculado en veinte mil millones de euros.

Según un estudio del *National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)*, se estima que en EE.UU. los niveles de estrés están aumentando: mientras en el año 2001 los trabajadores que reportaron estrés fueron el 37%, en 2002 la cifra ascendió al 45%.

De acuerdo con la *American Psychological Association*, el 60% del ausentismo laboral se debe al estrés relacionado con el trabajo y su costo anual asciende a 57 billones de dólares.

Como se desprende de los datos estadísticos anteriores este tema no es una cuestión menor, tiene implicancias severas en la salud de la población en general y, a la vez, en los costos económicos ligados a ella.

Aproximadamente el 10% de los trabajadores de la Unión Europea trabajan en el sector de la asistencia sanitaria y social, con una considerable proporción para los hospitales. Esto convierte al sector de la atención sanitaria en uno de los mayores de Europa, abarcando una amplia gama de empleos diferentes.

Las mujeres representan alrededor del 77% de la mano de obra de este sector y, de acuerdo con los datos de estadísticas comunitarias, la tasa de accidentes en él es un 34% más elevada que la media de la UE. Posee el segundo índice de incidencia más elevado de trastornos músculo-esqueléticos a continuación de los de la construcción.

No resulta sencillo medir los riesgos psicosociales en el trabajo. Existen varias organizaciones abocadas a lograr índices más fidedignos respecto a este tipo de estrés. El Instituto Nacional de Salud Laboral de Dinamarca diseñó un cuestionario muy exhaustivo científicamente validado, que si bien es de compleja aplicación resulta muy recomendable.

Como la mayoría de estos cuestionarios no están a nuestro alcance porque son de aplicación organizacional, debemos basar nuestro diagnóstico en indicadores de otro orden.

¿Cuáles son los indicadores más frecuentes de malestar o disfunción frente a la presencia de estrés laboral? Especialmente en trabajadores de la salud, la bibliografía internacional, incluida la publicada por la Organización Panamericana de la Salud, los describe agrupándolos según el ámbito donde se manifiestan, en lo individual, en el equipo y en la familia.

En el individuo:

- Tendencia a la hiperactividad e hiperalerta.
- Identificación con la experiencia traumática del otro. (trauma vicario)
- Sensación de frustración combinado con deseo de controlar o solucionar todo.
- Cambios en el estilo de vida.
- Aislamiento y/o problemas en la comunicación.
- Dificultades en la adaptación familiar y social.
- Trastornos psicósomáticos.
- Cansancio y signos de alerta por estrés acumulativo.
- Alteraciones de la conducta y del estado de ánimo. (o emociones encontradas)
- Uso de alcohol u otras sustancias psicoactivas.
- Dificultad para la elaboración e integración de la experiencia.

En el equipo:

- Incomodidad y/o ambigüedades de roles.
- Problemas en las dinámicas internas. (comunicación, solución de problemas, toma de decisiones, conflictos interpersonales, etc.)
- Alianzas y relaciones de dependencia. Formación de subgrupos por alianzas contradictorias, patrones de descalificación y subvaloración de los roles y funciones de los otros.

En la familia:

- Dificultades y/o tendencia a abandonar relaciones con miembros de la familia.
- Pobre comunicación.
- Relaciones inestables y alteración de la dinámica familiar. En ocasiones, violencia doméstica.
- Tendencia a la desintegración familiar.
- Temor y angustia de la familia con respecto a la vida y las condiciones de inseguridad que exige el trabajo del voluntario, socorrista o trabajador de la salud.
- Tendencia a subvalorar las dificultades de la familia respecto a las víctimas de la emergencia y el rol laboral.
- Baja tolerancia.
- Cuentas pendientes que cobran los miembros de la familia y chantajes afectivos.

Desde otra perspectiva, hace ya más de una década Charles Figley señalaba al Estrés Postraumático Secundario, presente en terapeutas y profesionales ligados a la asistencia de personas con sufrimiento humano extremo (trabajadores sociales, médicos, psicólogos, socorristas, etc.).

Dice ese autor: “...la capacidad de compasión y empatía parece estar en el centro mismo de nuestra capacidad para realizar el trabajo con nuestros pacientes, y al mismo tiempo en nuestra capacidad para ser lastimados por el trabajo...”.

Quienes trabajan en el área del trauma o, en general, con el sufrimiento humano (tales como psicoterapeutas, médicos, enfermeros, personal de rescate, etc.) son más vulnerables al desgaste por empatía dado que ésta es un recurso necesario en el trabajo con poblaciones traumatizadas o sufrientes. También, el hecho de que muchos trabajadores del campo del trauma hayan experimentado algún tipo de evento traumatizante en sus vidas los predispone más a sufrir de desgaste por empatía. Por último, quienes trabajan con niños están más expuestos; el trauma y el sufrimiento infantil afectan más intensamente a los trabajadores. [CUADRO 1]

CUADRO 1. DIFERENCIAS SUGERIDAS ENTRE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL TRASTORNO POR ESTRÉS TRAUMÁTICO PRIMARIO Y SECUNDARIO
(Figley)

TIPO DE SÍNTOMA	PRIMARIO	SECUNDARIO
FACTOR ESTRESANTE	<p>Experimentó un suceso ajeno a las experiencias humanas habituales que provocaría un marcado estrés a cualquiera, como los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Grave amenaza a la integridad personal. 2. Súbita destrucción del propio entorno. 	<p>Ayudó a una víctima que experimentó un suceso ajeno a las experiencias humanas habituales que provocaría un marcado estrés a cualquiera, como los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Grave amenaza a la integridad de la persona traumatizada (PT). 2. Súbita destrucción del entorno de la PT.
REEXPERIMENTACIÓN DEL SUCESO TRAUMÁTICO	<ol style="list-style-type: none"> 1. Recuerdo del suceso. 2. Sueños sobre el suceso. 3. Reexperimentación súbita del suceso. 4. Angustia ante lo que recuerda del suceso. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Recuerdo de lo vivido por la PT. 2. Sueños sobre lo vivido por la PT. 3. Reexperimentación súbita del suceso de la PT. 4. Angustia al recordar el suceso de la PT.

EVITACIÓN O EMBOTAMIENTO ANTE LO QUE RECUERDA DE LO VIVIDO	<ol style="list-style-type: none"> 1. Empeño por evitar ideas/ sentimientos. 2. Empeño por evitar actividades/ situaciones. 3. Amnesia psicógena. 4. Menor interés por actividades significativas. 5. Desapego/distanciamiento. 6. Disminución del afecto. 7. Sensación de que el futuro se acorta. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Empeño por evitar ideas/ sentimientos. 2. Empeño por evitar actividades/situaciones. 3. Amnesia psicógena. 4. Menor interés por actividades significativas. 5. Desapego/distanciamiento. 6. Disminución del afecto. 7. Sensación de que el futuro se acorta.
ACTIVACIÓN PERSISTENTE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dificultad para dormir. 2. Irritabilidad o estallidos de ira. 3. Dificultades para concentrarse. 4. Hipervigilancia de uno mismo. 5. Reacción exagerada de sobresalto. 6. Reacción fisiológica a los estímulos. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dificultad para dormir. 2. Irritabilidad o estallidos de ira.

La preocupación por el estrés laboral de los trabajadores de la salud y el desgaste consecuente lleva ya varias décadas, una muestra de ello es la profusa bibliografía que da cuenta de innumerables investigaciones.

Científicos, investigadores y clínicos de todas las latitudes han observado un progresivo y marcado deterioro de la salud de los profesionales médicos, muy especialmente en su salud mental.

Margison releva tasas de suicidio en los médicos, tres veces más altas que en la población en general, el número de cirrosis es tres veces más elevado, y en accidentes de tránsito las tasas son dos veces superiores. **En un estudio realizado sobre 3.575 médicos, un 27% presentaba alcoholismo o dependencia a las drogas y un 50% ansiedad o depresión.**

Las tasas más altas de suicidio se las encuentra entre psiquiatras y anestesistas.

Domenighetti y Brthoud (1994) encontraron en médicos de hospitales suizos (N: 466) una incidencia de enfermedad cardiovascular superior a la población general.

Ya en 1977 Jones revisó las H.C. de 100 médicos ingresados en un hospital psiquiátrico privado y encontró un 300% de trastornos afectivos y abuso de sustancias, por sobre la población general.

En la unidad de consejo de crisis de las ambulancias victorianas, en Australia (VACCU), desarrollada para asistir al personal y sus familias (en 1986) el 75% de los empleados manifestaron tener problemas para

dormir. Esto comprende al 22% que manifestó tener problemas a menudo y a un 53% que a veces presenta el síntoma.

El 20% de los médicos catalanes se ha automedicado en alguna ocasión con psicofármacos, según un estudio realizado por Instituto de Estudios Laborales (IEL) de la escuela de negocios ESADE. Otro estudio revela que cerca del 38% de los médicos catalanes reconoce sentirse "muy quemado" o "moderadamente quemado" en su trabajo y que son los factores organizativos y no las características personales los que tienen una relación más importante con el síndrome de abatimiento profesional.

A nivel de mortalidad ocupacional los psiquiatras y los pediatras alcanzan los extremos polares, encontrándose entre los psiquiatras la tasa más alta de mortalidad. (Blachy, Disher y Roduner, citados por Moreno-Jiménez, 1995)

Se suma en la actualidad un elemento, que no constituye una cuestión menor, a las ya difíciles condiciones y medio ambiente de trabajo para el colectivo médico: son los mal llamados "juicios de mala praxis médica" que, si bien se ha dado en presuponer nacieron como una forma de cuidar los intereses de los pacientes o clientes, en realidad han pasado a formar parte de la larga lista de la industria del juicio, en virtud de lo cual, bajo la posibilidad del "beneficio de litigar sin gastos" que ampara a todo ciudadano, son vistos en muchos casos como una posibilidad de obtener beneficios económicos, tanto por parte del demandante como del letrado que lo representa, dado que las "costas" del juicio deberán ser pagadas por quien fuere solvente, independientemente de la sentencia. (Bentolila, 2002)

En la misma dirección, la profesora Graciela Zaldúa afirma: *"a las variables intervinientes en el estrés laboral en el medio sanitario, vinculadas a las características inherentes del trabajo asistencial -el permanente contacto con el sufrimiento, el dolor, la muerte- se agregan hoy en día, en nuestro medio, la caída del valor social de la profesión médica, el desmantelamiento de los servicios hospitalarios, la sobrecarga laboral por el incremento en la demanda o por el sobreempleo, la crisis salarial. A estas situaciones se añade la amenaza frente a los juicios de mala praxis."*

"El común devenir de los procesos judiciales y las estadísticas nacionales e internacionales han demostrado que mucho menos del 20 % de todos los procesos iniciados contra los médicos terminan con una sentencia condenatoria. Lo cual deja trasuntar que todo este fenómeno no es más que la utilización y

manipulación desaprensiva del riesgo propio derivado del ejercicio de la medicina, con el exclusivo fin de lucro...”. (Verger 2005)

La disociación operativa propia de estas profesiones tiende a dejar de ser tal para transformarse en patológica. Decía Sydenham hace más de tres siglos: “...para conocer la verdad del hecho patológico el médico debe abstraerse del enfermo”. Hemos sido formados y entrenados para disociarnos en el acto médico, pero no nos han formado para que este artilugio profesional, imprescindible a la hora de intervenir frente al sufrimiento de “un semejante” no se transforme en un vínculo tóxico para con los otros y nosotros mismos.

Hace años manifestaba: *“Los trabajadores de la salud aprendemos una serie de mecanismos para lidiar con el sufrimiento humano sin sucumbir a la angustia, estos mismos mecanismos que nos ayudan a ayudar a “nuestros semejantes”, manteniendo la distancia que nos permite pensar y actuar profesionalmente, son los que por otra parte contribuyen a desconectarnos de nuestro propio sufrimiento, uno de ellos es “la disociación”, mecanismo responsable de lo que muchos especialistas han descrito como el triple signo, de ignorancia, indiferencia y falta de cuidado de los médicos hacia su propia salud...”.* (Bentolila S., 2001)

“Los médicos tienden a disociar la mente del cuerpo y el cuerpo del contexto, no sólo en el paciente sino también en sí mismos, con lo cual devienen una mente sin cuerpo ni emociones, sobreadaptados. La neotecnología, en esas condiciones, se presta para favorecer la disociación y la renegación. En los médicos los efectos del distrés empiezan por malestares triviales y cotidianos que constituyen precursores de enfermedad, y es importante diagnosticarlos a tiempo”. (Wolfberg 2003).

“Con respecto a la negación de ansiedades y temores, cierto grado de omnipotencia y negación es necesario: un cirujano pálido de miedo y tembloroso, que comparta con el paciente el temor a la muerte y al dolor físico, difícilmente podrá operar de forma adecuada y mantener una clara capacidad de decisión. Este proceso de negación ha sido denominado disociación instrumental. (Maradarás Platas, 1980) Disociación implica la capacidad de separarse o dividirse internamente, dejando de lado determinados aspectos de la propia personalidad y asumiendo otros, sin que se “mezclen” o comuniquen entre sí. Ahora bien, cuando la negación es muy marcada, el cirujano puede “desatender” sus temores y

precauciones, y estará entonces expuesto a cometer errores por minimizar los riesgos de los procedimientos quirúrgicos o no percibirá ni evaluará con claridad los signos y síntomas que señalen una complicación postoperatoria incipiente. También un alto grado de negación o disociación le impedirá una adecuada captación del estado psicológico de sus pacientes y minimizará sus eventuales consecuencias. La negación puede acompañarse de otras defensas al modo maniacas: con hiperactividad (que puede llevar al cirujano a trabajar demasiado y sin descanso, y cometer errores por fatiga) y sentimientos de omnipotencia (que pueden condicionar la realización de técnicas quirúrgicas temerarias, por ejemplo).” (Instituto Universitario de Ciencias de la Salud)

Como se desprende del párrafo anterior, los mecanismos disociativos finalmente hasta impactan en el aumento del riesgo de una “mala praxis”, de modo que nuevamente la salud mental, o mejor dicho su deterioro, tiene una influencia directa en nuestra práctica profesional.

Fraudenberer, psiquiatra especializado en atención de toxicómanos, en Nueva York, en 1974, observando a los voluntarios y a los jóvenes colegas que al poco tiempo de trabajar presentaban pérdida de energía hasta llegar al agotamiento, disminución de la motivación, síntomas de ansiedad, depresión, trato distante y agresivo con los pacientes, eligió para describirlo el mismo término con que los pacientes referían su estado por el consumo de drogas: “*burnout*”.

¿Qué es el *burnout*?

“El burnout puede ser definido como una pérdida de la motivación para involucrarse creativamente. En esta definición está implícito que el burnout no es un punto estático de no retorno, un estado terminal; más bien es una manera de sentir, pensar y actuar (comportarse) que las distintas personas manifiestan de diversas maneras”. (Marshall, 1982)

Una definición que contempla la intervención de distintas variables es la propuesta por Macarena Martínez y Patricia Guerra (1997): *“síndrome resultante de un prolongado estrés laboral que afecta a personas cuya profesión implica una relación con otros, en la cual la ayuda y el apoyo ante los problemas del otro es el eje central del trabajo. Este síndrome abarca principalmente síntomas de agotamiento emocional, despersonalización, sensación de reducido logro personal, y se acompaña de aspectos tales como trastornos físicos, conductuales, y problemas de relación interpersonal. Además de estos*

aspectos individuales este síndrome se asocia a elementos laborales y organizacionales tales como la presencia de fuentes de tensión en el trabajo e insatisfacción personal.”. (Martínez, 1997)

El *burnout* es un proceso, más que un estado, progresivo (acumulación de contacto intenso con consultantes), que incluye [CUADRO 2]:

- exposición gradual al desgaste laboral;
- desgaste del idealismo;
- falta de logros.

CUADRO 2. BURNOUT: ESTRESORES LABORALES EN CONDUCTORES DE AMBULANCIAS

(Robinson, Australia)

SITUACIÓN	2002	1993
	%	%
Tener mi propia vida amenazada	52	57
Presenciar la muerte o lesión grave de un compañero	46	39
Tratar con la muerte de niños	45	54
Estar con un mal conductor a alta velocidad	41	55
Cometer errores clínicos	35	*
Manejo de situaciones de pacientes abusados	31	29
Promoción de gente incompetente	30	40
Trabajar con personas no apropiadas para el trabajo de amb.	29	32
Estar envuelto en un accidente en el trabajo	28	37
Casi accidentes con otros autos	28	40
No poder hacer nada en una emergencia	26	40
No estar en casa si sucede una emergencia	26	35
Temor a una discapacidad que no permita hacer mi trabajo	25	26
Miedo del soporte organizacional ¿debería ser injuriado?	25	*
Trabajar con gente manipuladora	25	25

Este cuadro tiene varias formas clínicas:

- **forma leve:** los afectados presentan síntomas físicos vagos e inespecíficos (cefaleas, dolores de espalda, lumbalgias); los afectados se vuelven poco operativos;
- **forma moderada:** aparece insomnio, déficit atencional y en la concentración, tendencia a la automedicación;

- **forma grave:** mayor ausentismo, aversión por la tarea, cinismo. Abuso de alcohol y psicofármacos;
- **forma extrema:** aislamiento, crisis existencial. Depresión crónica, riesgo de suicidio.

Es un flagelo que no respeta orígenes, ni latitudes, ni ámbitos de nuestra práctica. Así lo demuestran cientos de investigaciones que dan cuenta de ello.

Algunos datos escogidos al azar con la intención de mostrar que en diferentes culturas, sistemas de organización sanitaria, formas de financiamiento del sistema de salud, etc., el impacto en la salud mental y consecuentemente en la salud física (división que deberíamos abandonar definitivamente a la luz de todo el conocimiento científico acumulado) de la práctica profesional es alarmante.

En una muestra de 1.784 profesionales se encontró:

- 19% alto score de agotamiento emocional;
- 22% alto score de despersonalización;
- 19% bajo score de realización profesional.

Psychosocial and professional characteristics of *burnout* in Swiss primary care practitioners: a cross-sectional survey. Goebring C., Bouvier Gallachi M., Künzi B., Bovier P., Swiss Med. Wkly, 2005; 135: 101-108.

En otra muestra de 294 profesionales de atención primaria y atención especializada, aleatoriamente, se les aplicó el instrumento de medida del síndrome de *burnout* (Maslach Burnout Inventory) de forma autoadministrada. Se hizo estadística descriptiva con comparación de medias para variables sociodemográficas ($P < 0,05$) con Epiinfo V.60 y SPSS PC.W. la media de presencia del síndrome de *burnout* fue $47,16 + 7,93$, siendo las mayores proporciones las consignadas para las dimensiones cansancio emocional y falta de realización. (Aspectos epidemiológicos del síndrome de *burnout* en personal sanitario. Juan Carlos Atance Martínez. Dirección Provincial de Insalud de Guadalajara)

Se realizó una muestra de 237 profesionales médicos inculcados en juicios de mala praxis, asociados al F.R.P. correspondiente al Colegio de Médicos de la Provincia de Buenos Aires, Distrito III. De los resultados obtenidos se desprende que el 55 % de los encuestados presenta trastornos de ansiedad, el 41 % leves, el 6 % moderados y el 8 % restante severo. De los resultados de la escala de Depresión de Montgomery

Ashberg, se desprende que el 44 % de los entrevistados presentaba algún grado de depresión. En la escala calidad de vida en el ítem estado físico: el 32% casi nunca o a veces se sintió bien físicamente, el 48% a menudo y un 20% muy a menudo se siente bien [CUADROS 3, 4, 5 Y 6].

Los resultados obtenidos con la administración del MBI (escala para medir *burnout*) son alarmantes, en tanto más del 50 % de los encuestados presenta un elevado índice de despersonalización (la variable más significativa de la escala de *burnout*), lo que sugiere que la disociación operativa se ha vuelto sintomática y se corre un riesgo severo en “cosificar” al sujeto, tanto a sí mismos como a los destinatarios de su práctica profesional. Lo que se vuelve un círculo de retroalimentación positiva, en términos de peor relación médico-paciente, menor posibilidad de empatía, mayor riesgo de error, de no escucha, lo que necesariamente redundará en una vulnerabilidad extrema a las condiciones propicias de las demandas judiciales por nuestra práctica profesional.

En los cuadros podemos visualizar resultados de otras investigaciones.

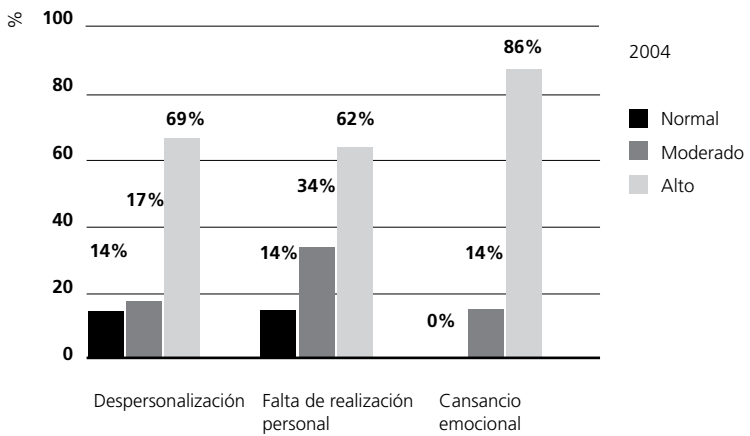
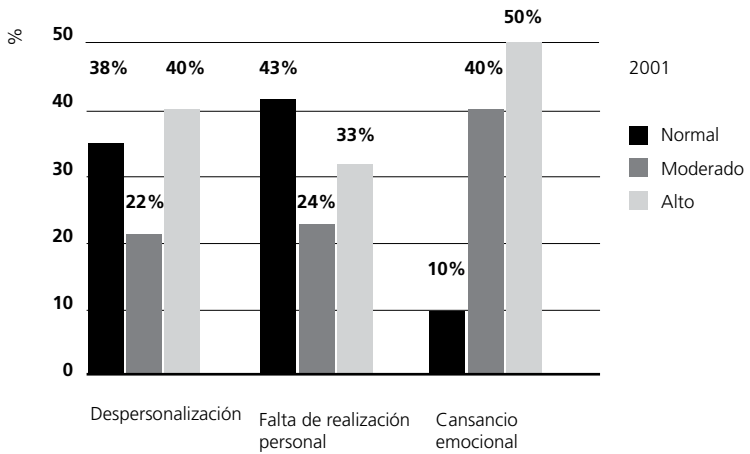
CUADRO 3. BURNOUT: ESTRESORES LABORALES EN ANESTESIÓLOGOS
(Calabrese, Colombia)

INCIDENCIA DEL ESTRÉS LABORAL : 28% EN ANESTESIÓLOGOS
(EUROPA 59%; LATINOAMÉRICA 96%)

Puede estar relacionado con numerosos aspectos de la vida laboral del anestesiólogo:

- la falta de control de su tiempo en el 83%
- interferencia con la vida familiar en el 75%
- aspectos médico legales en el 66%
- problemas de comunicación en el 63%
- problemas clínicos en el 61%
- sistema de trabajo en el 58%
- contactos con pacientes graves en el 28%
- decisiones de emergencia en el 23%
- contacto con la muerte en el 13%
- problemas de la organización laboral en el 42%
- responsabilidades administrativas en el 41%
- conflictos en la esfera privada en el 35%
- conflictos de relaciones laborales en el 25%
- conflictos extra laborales en el 23%
- problemáticas médico legales en el 2,8%

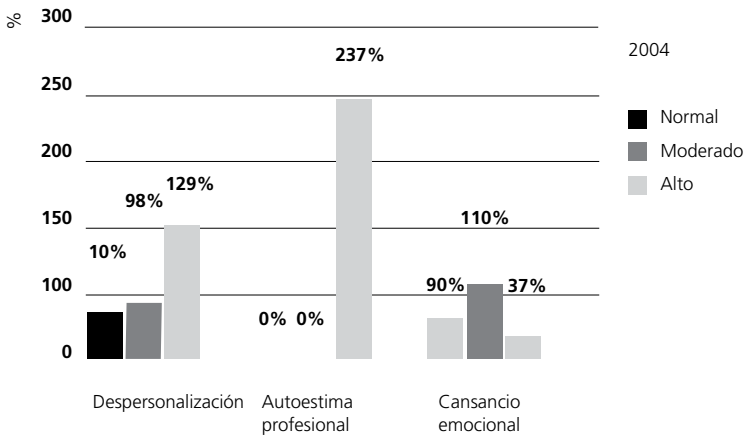
CUADRO 4. BURNOUT: SÍNTOMAS EN EL PERSONAL HOSPITALARIO DE UN MUNICIPIO DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES



CUADRO 5. BURNOUT: PUNTAJES EN LA ESCALA DE BURNOUT (MBI) EN PROFESIONALES DE DE ATENCIÓN HOSPITALARIA

(Alonso, Bentolila, Cazal Romero, Verger, 2005)

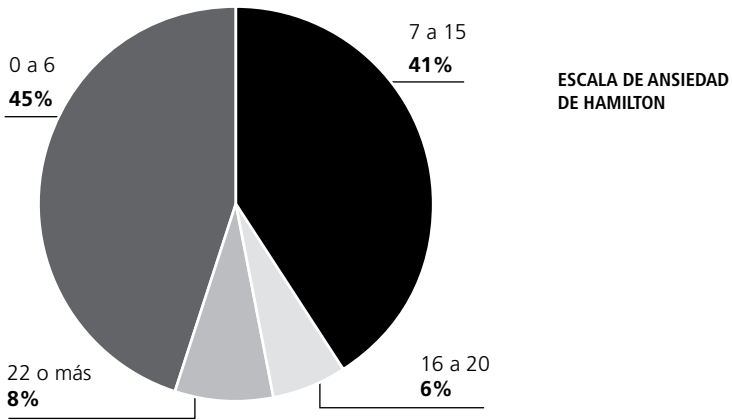
Escala de <i>Burnout</i> (MBI)	Puntajes:	
	Bajo	Medio Alto
Despersonalización	5	6-9 +10
Autoestima profesional	+ 40	34-39 - 33
Agotamiento emocional	- 18	19-26 +27



CUADRO 6. BURNOUT: PUNTAJES EN LA ESCALA DE ANSIEDAD DE HAMILTON EN PROFESIONALES DE ATENCIÓN HOSPITALARIA

(Alonso, Bentolila, Cazal Romero, Verger, 2005)

Escala Ansiedad de Hamilton		
Puntajes	Entrevistados	Tipo de ansiedad
0-6	5	-
7-15	97	Leve
16-20	15	Moderada
+ 22	20	Severa



Algunas consideraciones sobre la prevención y el tratamiento

Se han descrito algunos **amortiguadores del agotamiento** como modalidad de prevención (R. Cohen):

1. la capacitación constante protege de la tensión física y emocional;
2. repertorio actual de estrategias de adaptación;
3. perspectivas realistas de los límites de la función;
4. control de la identificación excesiva con los damnificados;
5. conciencia de las fantasías de “omnipotencia”;
6. confusión mínima de roles;
7. modificación de los mecanismos de adaptación adversos;
8. práctica de los objetivos positivos de adaptación;
9. confianza para usar los sistemas de apoyo y supervisión útil.

Para hacer frente al estrés laboral se han propuesto estrategias basadas en:

- a. la regulación de las emociones estresantes;
(salir adelante focalizando en la emoción)
- b. abordar el problema que causa distrés.
(salir adelante focalizando en el problema)

Una vez instalado el proceso de deterioro cuyas manifestaciones sintomáticas puedan ser consideradas como patológicas se impone, además de las técnicas descriptas y el abordaje psicoterapéutico, el trata-

miento psicofarmacológico administrado por el especialista. Esta última no es una aclaración caprichosa ni redundante, recordemos los altos índices de automedicación y las famosas “consultas de pasillo” tan frecuentes en nuestro medio.

Del mismo modo que con la terapéutica farmacológica en el trastorno por estrés postraumático crónico, no existe hasta la fecha un fármaco específico para este trastorno, que comparte con el primero varios de los aspectos clínicos. De manera que el esquema psicofarmacológico será elegido a partir del perfil de síntomas presentes, en las dosis habituales, según se describe en el siguiente cuadro.

Para:

- **forma grave:** mayor ausentismo, aversión por la tarea, cinismo. Abuso de alcohol y psicofármacos;
- **forma extrema:** aislamiento, crisis existencial. Depresión crónica, riesgo de suicidio.

Elegir el antidepresivo según el perfil clínico

Mejor respuesta con AD duales en dosis habituales:

- Presencia de insomnio, disminución del apetito: mirtazapina.
- Aislamiento, síntomas evitativos, anhedonia: venlafaxina.
- Síntomas depresivos con hiperalerta y ansiedad: sertralina, paroxetina.
- Irritabilidad, impulsividad, estabilizadores del ánimo: carbamazepina en bajas dosis.
- Hacer un uso **muy prudencial de las benzodiazepinas**, pueden favorecer síntomas disociativos y son las más utilizadas en la automedicación.

Si bien es cierto que, como siempre, “lo mejor es la prevención primaria”, mejorando las condiciones y el ambiente de trabajo, y recibiendo una formación que posibilite que nuestra vocación no se transforme en fuente de enfermedad, no es menos cierto que ya hay miles de profesionales afectados y que en tanto trabajamos mancomunadamente para promover esa anhelada prevención primaria, debemos hacer prevención secundaria, implementando a la mayor brevedad posible la terapéutica adecuada en quienes presentan síntomas claros de este sufrimiento, o hasta prevención terciaria, interviniendo activamente en la rehabilitación de quienes se cuentan en la extensa lista de “los quemados”. Quizás nunca mejor aplicado aquello de “ayudar a nuestro semejante”.

Bibliografía

Abdelmark B.: "Stress in American Anesthesiology Residencies", ASA Newsletter. www.anestesiaenmexico.org/SUPLEMENTO/Sup1/art/farmacodependencias.htm

Calabrese G.: "Influencia del estilo de vida laboral del anestesiólogo en la salud". En Anestesiólogos Mexicanos en Internet. Ciberconferencia, II Congreso Virtual Mexicano de Anestesiología. I Congreso Virtual Latinoamericano de Anestesiología. 1-30 de noviembre de 2003.

Calabrese G.: "¿A que riesgos profesionales estamos expuestos los anestesiólogos?" Rev. Anest. Mex. 2004; 16-3. En Internet: <http://www.anestesiaenmexico.org/RAM3/indexRAM3.html>.

Calabrese G.: "Estrés laboral crónico en el anestesiólogo y sus consecuencias". Actas del 32º Congreso Argentino de Anestesiología. Mendoza, Argentina, septiembre de 2003; 197-201.

Firth-Cozens J.: "The psychological problems of doctors", en Firth-Cozens J., Payne R., eds. Stress in health professionals: psychological and organizational causes and interventions. London, Wiley, 1999.

Dowell A. C., Westcott T. y col.: "A survey of job satisfaction, sources of stress and psychological symptoms among New Zealand health professionals". New Zealand Med. J., 2001; 114 (1.145): 540-3.

Grassi M., Magnani K.: "Psychiatric morbidity and burnout in the medical profession: an Italian study of general practitioners and hospital physicians". Psychother. Psychosom., 2000; 69: 329-34.

Jackson S. H.: "The role of stress in anesthetist's health and well-being". Acta Anaesthesiol. Scand., 1999; 43: 583-602.

Kamp P. C.: "Occupational stress in anaesthesia". Anesth. Inten. Care, 1997; 686-90.

Kluger M. T., Townend K., Laidlaw T.: "Job satisfaction, stress and burnout in Australian specialist anaesthetists". Anaesthesia, 2003; 58 (4): 339-45.

N.I.O.S.H.: "El estrés en el trabajo". National Institute of Occupational Security and Health (NIOSH) en español: www.cepis.org.pe/bvsacd/cd49/99-101sp.pdf

Nyssen A. S., Hanse I., Bele P. y col.: "Occupational stress and burnout in anaesthesia". British J. Anaesth., 2003 Mar; 90 (3): 333-7.

Ortega Villalobos J.: "Estrés y Trabajo. Medicina Laboral". www.estrucplan.com.ar/Producciones/entrega.asp?IdEntrega=318

c3.

Mobbing-acoso laboral. Importancia del diagnóstico y del tratamiento temprano

MARCELO MARMER

A través de la historia de la humanidad gran parte de los asesinatos se llevaron a cabo con pretextos basados en alguna ideología. La raíz de los grandes crímenes no difiere de la de los pequeños. Simplemente se intentan justificar.

Jack Fuchs

Heinz Leymann, psicólogo alemán que se estableció en Suecia, utilizó el concepto de *mobbing* para referirse a las formas severas de acoso en las organizaciones. El término proviene de la etología y designa las conductas agresivas de los grupos animales que quieren echar a un intruso.

El sueco Peter Paul Heinemann denominó así las conductas hostiles de ciertos niños respecto de pares en las escuelas.

To mob, en inglés, significa regañar, asediar, maltratar. Pero Mob, con mayúscula, significa mafia. En conclusión el término designa un fenómeno de grupo cuya metodología empleada no es transparente.

Leymann utilizó este término para los casos en que esa conducta de aislar y de sacar del grupo a un miembro se realiza en los lugares de trabajo.

El mobbing es un comportamiento orientado a la destrucción de la víctima a mediano plazo. Se caracteriza por conductas sistemáticas, reiterativas y nunca aisladas por un tiempo prolongado y con el objetivo verdadero de alejarla de la organización.

En las sociedades de nuestro mundo occidental altamente industrializado, el lugar de trabajo constituye el último campo de batalla en el que una persona puede matar a otra, sin ningún riesgo de llegar a ser procesada ante un tribunal.

Iñaki Piñuel la define en forma similar: *“Toda conducta abusiva, oculta o no, que atenta por su repetición o sistematización contra la dignidad o integridad psíquica o física de una persona, poniendo en peligro su empleo o degradando el ambiente de trabajo.”*

Aún no tratándose de *mobbing* cuando se pone en peligro el empleo, siempre se degrada el ambiente de trabajo.

El objetivo del acoso psicológico en el trabajo es el desequilibrio y la eliminación de individuos que no son conforme al sistema. El acoso es uno de los medios destinados a imponer una lógica que se hace rutina cotidiana de un determinado grupo y al que no entra en esta lógica es posible que se lo acose.

Una persona acosada no es en general una que trabaja poco. A éstas se las echa de la organización, se les da licencia o se las reemplaza, pero el acoso es una conducta tan sistematizada y tan trabajosa que nadie va a acosar a alguien que es solamente un trabajador de poco rendimiento.

En el cuadro siguiente se observa el perfil del acosador y de la víctima. Se destaca el hecho de que la víctima no es un trabajador de bajo rendimiento. [CUADRO 1]

El acoso puede ser horizontal, es decir entre pares, y vertical. Dentro de este último puede ser ascendente o descendente. El más común es el acoso descendente, que procede de un superior. El acoso ascendente es el de una persona de menor jerarquía a un superior, que le quiere “serruchar el piso” y que, por ejemplo, lo priva de la información necesaria, que termina aislando al superior.

La metodología del acoso consiste primero en la exclusión. La víctima comienza a quedar excluida en lo personal y en lo social otorgándole tareas insignificantes o humillantes. [CUADRO 2]

El conflicto se va profundizando y aparece la etapa de hostigamiento. Es común que el grupo sea testigo de lo que está sucediendo.

La diferencia entre conflicto y psico-terror no se centra solamente en lo que se hace sino en la frecuencia y la duración de lo que se hace. El acoso laboral es un tipo de violencia laboral que tiene que ver directamente con el psico-terror.

CUADRO 1. PERFILES PSICOLÓGICOS DE LA VÍCTIMA Y DEL ACOSADOR

VÍCTIMA

- Tiene elevada ética, honradez y rectitud, así como un alto sentido de justicia.
- Son autónomas, independientes y con iniciativa.
- Altamente capacitadas por su inteligencia y aptitudes, que se destacan por su brillantez profesional.
- Por lo general populares, líderes informales entre sus compañeros o carisma para liderar grupos.
- Con un alto sentido cooperativo y del trabajo en equipo.
- Tienen elevada capacidad empática, sensibilidad, comprensión del sufrimiento ajeno e interés por el desarrollo de los demás.

ACOSADOR

- Tiene capacidad superficial de encanto: con mucha locuacidad y desparpajo.
- Estilo de vida parasitario: hacen que los otros hagan su trabajo.
- Sentido grandioso de los propios méritos: piensan que los demás "les deben todo".
- Mienten sistemática y compulsivamente: gracias a lo cual habrá llegado lejos profesionalmente.
- Carecen de remordimientos o sentido de culpabilidad.
- Son personas manipuladoras: con el objetivo de escalar jerárquicamente a costa de "quien sea" o de "lo que sea."
- No son empáticas: no le importan los sentimientos de los demás.

CUADRO 2. ACTIVIDADES DE ACOSO TENDIENTES A REDUCIR LA OCUPACIÓN DE LA VÍCTIMA Y SU IMPERMEABILIDAD MEDIANTE LA DESACREDITACIÓN PROFESIONAL.

- No se le asignan trabajos.
- Se le asignan tareas inútiles.
- Se le asignan tareas inferiores a su capacidad.
- Se la sobrecarga de trabajo.
- Se le obliga a realizar trabajos peligrosos.
- Se ocasionan desperfectos en su lugar de trabajo.
- Se le amenaza físicamente.

El acosador busca el apoyo del grupo ya sea por omisión o por inclusión. El grupo pasa de ser testigo a formar parte del *mobbing*. Este tipo de conducta del acosador no es fácilmente identificable y resulta difícil

tener pruebas. Las pruebas indirectas, para los casos de acoso laboral, son importantes y se tienen en cuenta para demostrar el fenómeno.

La intervención médico-psicológica es importante en este momento. Al comienzo, en general la víctima no es consciente de lo que está pasando. Puede consultar cuando está en las primeras etapas del acoso y no percibe lo que ocurre. El profesional debe identificar y comunicar al paciente el causal de su depresión y de su ideación persecutoria. Favorece la incomprensión por parte de la víctima el haber pasado por una etapa en la cual el acosador ocultó su objetivo y hasta sedujo a la víctima. [CUADRO 3]

CUADRO 3. FASES DEL PROCESO DE *MOBBING*

1. Fase de seducción.
2. Fase de pseudo-conflicto o de incidentes críticos.
3. Fase de acoso y estigmatización.
4. Fase de actuación del entorno.
5. Fase de actuación de la organización o empresa.
6. Fase de marginación.
7. Fase de solicitud de ayuda y diagnóstico.
8. Fase de recuperación

Existen diferencias entre el acoso y el conflicto laboral. Una de las maneras de justificar la violencia en el trabajo es el intento de denominarlo conflicto. El acoso laboral no es un conflicto, porque en el acoso hay un modo de intentar bloquear los cambios. Cuando alguien no es afín al sistema del grupo es acosado y aislado. En el conflicto hay una necesidad de cambio, que es admitida en la organización.

Hay organizaciones privadas o públicas donde no es lo usual que el crecimiento sea a partir de los conocimientos técnicos o profesionales, sino por el lugar que se tiene con relación a la jerarquía. En este caso, en algunas organizaciones, que se denominan tóxicas, se puede ejercer el acoso.

Otra diferencia con el conflicto es que hay un ocultamiento de la información llamado ocultamiento no verbalizado, es decir que no solo no se dicen las cosas sino que además se oculta lo que no se dice, nadie lo puede significar con palabras o sin ellas, es como un secreto a voces. En cambio en los conflictos se nombran los contenidos en tensión.

En el acoso laboral hay asimetría, porque se desestima al otro como interlocutor, en cambio en el conflicto la simetría se respeta en el senti-

do de que las partes son interlocutores válidos. En el acoso hay un fenómeno que no está en el conflicto que es el fenómeno del “ninguneo”, este es un término aprobado por la Real Academia que nombra el concepto que cabalga entre la descalificación y la indiferencia.

Así como se desestima la opinión de la víctima acosada, en el “ninguneo” hay entre indiferencia y descalificación de lo que dice, es decir lo contrario a lo que ocurre en el conflicto.

Consecuencias del acoso laboral

Las consecuencias del acoso laboral en un trabajador son en un comienzo similar al estrés, son inicialmente funcionales, no por eso menores. Aparecen síntomas ligados al área emocional, cansancio, alteraciones del sueño, dolor de cabeza. Se observan también síntomas como disfunciones del aparato digestivo, disfunción del aparato cardiovascular, aumento de la presión arterial, taquicardia, muchas veces alteraciones endocrinas, dismenorrea en la mujer y lumbalgias.

Según la Organización Internacional del Trabajo (OIT) los estresores inherentes al trabajo son:

- ajuste persona-entorno (cómo se organiza la comunicación);
- la carga y ritmo del trabajo;
- jornada laboral;
- diseño del lugar donde se trabaja (factores ergonómicos que son los que hacen al cuidado de la salud y al buen desempeño del trabajador);
- existencia de cierta autonomía y control de lo que hace.

Se podría decir que si se altera alguno de estos puntos puede haber estrés laboral por el trabajo en sí.

Los mensajes en un trabajo deben ser claros. Una de las cosas que inciden en el trabajo y en el cuidado del estrés laboral es la buena comunicación. Una organización no tóxica es una organización laboral con buena comunicación.

Es fundamental la diferencia entre los estresores descritos por la OIT y los factores estresantes interpersonales, ya no inherentes al trabajo en sí mismo. La violencia no es un problema del trabajo, es un problema entre las personas y, si contamina el trabajo, ya no es un problema inherente al mismo.

Los factores interpersonales que pueden ocasionar estrés descritos por la OIT son:

- acoso sexual;
- violencia en el lugar de trabajo, no sólo por acoso laboral. Hay lugares de trabajo donde existe violencia verbal o física (grito, empujón). Ello no es necesariamente acoso laboral, pero sí viceversa, es decir, para que exista acoso tiene que aparecer violencia.

Los factores macro-organizativos están muy estipulados, no es aconsejable repetir que la violencia en el trabajo existe siempre. Es tan grave esa afirmación como la de que los niños se pelean en el colegio (antes se pateaban, ahora se amenazan con armas). No es necesario que haya violencia en el trabajo, en la sociedad o en la escuela.

La clínica del victimizado comienza con la etapa de **autoafirmación**, en la que el individuo no visualiza lo que pasa, trata de autoafirmarse y rescatarse, no puede creer lo que está pasando. Sin embargo, no deja de padecer inquietud, ansiedad, se siente más irritable y agresivo y empieza con alteraciones del sueño. Es una etapa todavía de conflicto, en el sentido de que las cosas están más expuestas, que el individuo todavía puede pedir que le expliquen lo que está pasando. Por supuesto, este mal llamado conflicto no termina en conflicto sino que se convierte en acoso. [CUADRO 4]

CUADRO 4. CLÍNICA DEL VICTIMIZADO

(Riviera Revuelta, 2002)

ETAPA	SINTOMATOLOGÍA	FASE
AUTOAFIRMACIÓN	Inquietud, ansiedad, agresividad, alteraciones del sueño.	Mal llamado conflicto
EMPEORAMIENTO	Duda sobre su situación y su versión del conflicto.	Conflicto. Desconcierto
DEPRESIVO	Disminución de la eficacia y de la autoestima. Culpa.	Estigmatización
TRAUMÁTICO	Estrés, ansiedad, intrusiones obsesivas, Conflictos familiares.	Intervención
ESTABILIZACIÓN CRÓNICA	Licencia, Temor al lugar. Trast. Cognitivos, Mejoría hasta el alta.	Eliminación

La segunda etapa es la del **desconcierto** en la que el individuo ya no niega tanto, no intenta autoafirmarse sino que duda de su afirmación y

su versión, va empeorando pero sigue pensando que podrá discutir sobre las cosas. Muchos individuos dicen en esta etapa que van a resistir, intentan llevar las cosas hacia el lado del conflicto.

En la siguiente etapa el individuo comienza a deprimirse, disminuye su autoestima, su eficacia, y siente culpa de lo que pasa. Esta es la etapa de **estigmatización**, por la inusual violencia psíquica y física padecida por el acoso laboral.

Luego, comienza la etapa **traumática**, denominada así a pesar de que lo traumático está desde un principio, no sólo por la violencia en juego sino por la sorpresa y la extrañeza que implican para el individuo afectado. Se profundiza el estrés y la ansiedad, el individuo comienza a tener intrusiones obsesivas sobre la temática laboral; esto contamina otros ámbitos de la persona afectada como la propia familia. En esta etapa es, en general, en la que se solicita ayuda al profesional, porque en las etapas anteriores el recurso es la negación.

Es común ver en las primeras etapas períodos de licencia de cierta magnitud. La persona no puede volver al lugar de trabajo porque cuando se le da el alta aparecen síntomas de temor. Hay trastornos cognitivos y, en general, estos individuos si no cambian de lugar de trabajo dentro de la organización son eliminados del mismo. Para ello se busca una “justa causa”, si tenemos en cuenta que a cierta altura el cuadro psiquiátrico que acontece provoca un bajo rendimiento laboral. En las fases avanzadas se observa que la mitad de los individuos tienen síntomas psicósomáticos, que también empiezan a estar presentes en las primeras fases, los síntomas más comunes son los de origen cardiovascular y digestivo.

Según la psicoanalista especialista en victimología, Marie Irigoyen, en Francia la depresión mayor en los casos de acoso alcanza al 70% de los casos. En Suecia alrededor del 10% de los suicidios estaban relacionados con el acoso laboral.

En el caso de estrés post-traumático por acoso laboral el trauma tiene la cualidad del aislamiento, de ausencia de solidaridad y de falta de sentido. Cuesta encontrar, por parte del acosado, la lógica de lo que está sucediendo. Ello profundiza y perjudica la evolución. Uno de los elementos terapéuticos orientados al individuo traumatizado es ayudarlo a encontrar el sentido. Acá no hay sentido, salvo que podamos ayudarlo poniéndole palabras y orientándolo en lo que está viviendo. Es importante, entonces, articular su afecto e ideación a lo que ocurre en su entorno laboral.

Se habla de estrés postraumático en los casos de acoso laboral porque aparecen amenazas sobre su integridad psíquica o física y cabe destacar que los testigos del acoso también son individuos traumatizados.

Estos individuos pasan por todas las fases del episodio traumático, tienen recuerdos intrusivos, sueños recurrentes y *flashbacks*.

En el estrés postraumático hay daño en el hipocampo. Los trastornos mnésicos del hipocampo incluyen reminiscencias, que tienen que ver con trastornos de los recuerdos, dados por la lesión hipocampal; también están presentes la ansiedad, la disociación y respuestas fisiológicas activas.

El lugar de trabajo puede ser una de las causas de la depresión porque la precarización laboral va cobrando importancia y el temor a la pérdida del trabajo es de enorme importancia.

El acoso laboral tiene graves consecuencias físicas y psíquicas:

1. generalmente puede durar semanas o meses;
2. es común la presencia de síntomas psiquiátricos y físicos duraderos;
3. existe importante estadística de depresión, estrés postraumático y suicidio.

Una de las estructuras implicadas en el estrés postraumático es el hipocampo, que da configuración espacial a los recuerdos y se asocia a la memoria reciente, a la memoria declarativa y a la explícita, como por ejemplo relatar un hecho o decir una lista. El estrés crónico atrofia el hipocampo (lo horizontaliza en las neuroimágenes).

La repetición del factor estresante es suficiente para que empiece el daño en el hipocampo, sobre todo para el estrés crónico, si el acoso dura entre algunas semanas y 6 meses es probable que el daño en el hipocampo esté presente.

Existen otros cambios en la corteza cerebral y las estructuras límbicas con aumento de la noradrenalina y del cortisol plasmático.

El menor volumen hipocampal puede estar asociado con riesgo específico y factores de resiliencia. Es menor la capacidad de resiliencia cuando está dañado el hipocampo en el estrés postraumático

La unilateralidad depende de la dominancia, es codificada genéticamente; el hipocampo puede estar dañado de un lado pero no del otro.

La siguiente viñeta clínica ejemplifica el acoso laboral:

Una mujer de 42 años, profesional, con muy buen rendimiento en una repartición pública, al cuarto mes de trabajar comienza con taquicardia, síntomas

de evitación, no puede permanecer en lugares cerrados y tiene angustia. En principio aparecen estos síntomas, pero ella no sabe a que se debe. El médico le diagnostica un cuadro depresivo con un trastorno adaptativo al trabajo. La paciente relata en entrevistas posteriores el maltrato vertical que padece. El acoso es permanente para ella y los demás compañeros. Afirma que están acostumbrados a ello y que cada semana le toca a uno distinto. El clima laboral es admitido por el entorno, y existe un fenómeno llamado “cadáveres en el armario”, es decir que la organización tiene antecedentes de que otros individuos han pasado por esto y han tenido que irse de ella.

Como siempre, en este tipo de organizaciones humanas la gente decía que le iba a tocar a otro y nunca a uno, y que cada uno debía hacer algo para que no le toque. Le corregían nimiedades como, por ejemplo, sinónimos. Esto es importante porque no se ve tan fácilmente la agresión o la hostilidad con la que es tratado el individuo acosado; con esta mínima corrección de sinónimos le decían que su tarea no servía y que no se podía ir hasta que no terminase el trabajo.

En una oportunidad un superior la fue a buscar al baño para que parara de llorar. Otro día la forzó a compartir su comida. También se la cargaba con su apellido, con su origen. El día que se le obligó a compartir su comida ella la había llevado en un recipiente de color amarillo, y al llegar las 11.00, su superior le dice “acordate de traer la documentada reservada amarilla”. Ante su sorpresa le dice a sus compañeros que no conocía esa documentación. Los que participaban del hostigamiento no le decían nada y se reían, otro compañero le dijo que se estaba refiriendo al recipiente de comida.

Esto es lo que pasa en el acoso laboral, la persona es denigrada y tratada como si no pudiera entender nada y no lo va a entender nunca.

Detección precoz y tratamiento

La psicoterapia es la primera medida de tratamiento. Asimismo, los pacientes tratados por trastorno por estrés postraumático con un IRSS como sertralina, fluoxetina, o sertralina asociada a la terapia cognitiva mostraron cambios estadísticamente significativos, especialmente en ítems como confianza, control, adaptabilidad y conocimiento de recursos para pedir ayuda. Esto es el resultado en pacientes con TEPT y no específicamente para acoso laboral.

El tratamiento del TEPT mejoró la resiliencia y redujo los síntomas agudos.

La detección precoz en el lugar de trabajo del acoso laboral se puede realizar por:

1. tasas de ausentismo moderadas o elevadas en determinados lugares;
2. pedidos de reconocimientos médicos recurrentes ligados a trastornos psicosomáticos;
3. informes excesivamente negativos de determinados empleados; cuando los empleados son calificados de esta manera de modo recurrente hay que sospechar;
4. quejas del personal afectado o comentarios de otros empleados.

En la justicia nacional no existe una ley contra el acoso laboral, no existe como figura legal, sí se pueden demandar a las organizaciones tóxicas que ejercen violencia, y las leyes que hasta ahora protegen tienen que ver con el Código Civil y con la Constitución Nacional, que son protectoras de la salud del trabajador, además hay un convenio nuevo, el convenio general del trabajo que fue homologado en 2006, al que se puede apelar en casos de violencia laboral en general, en los casos de acoso habrá que ir a demostrar particularmente porque no hay ley que pene el acoso, pero sí la violencia en general.

Bibliografía

Barbado P.: "El acoso psicológico en el ámbito laboral de los poderes públicos y la responsabilidad del Estado". Jurisprudencia Argentina, 2004-IV, pág. 1380; 2005-II, fascículo N° 4.

Barbado P.: "El abordaje multidisciplinario del acoso psicológico en el trabajo (mobbing)". Revista de Derecho Laboral y Seguridad Social, agosto 2005, fascículo N° 15. Editorial Lexis Nexis Depalma, Buenos Aires, 2005.

García G.: "Actualidad del trauma". Ediciones Grama, Buenos Aires, 2005.

Irigoyen M. F.: "El acoso moral en el trabajo". Editorial Paidós, Buenos Aires, 2001.

Kotilarenco I. C. y Fontecilla M.: "Estado de arte en resiliencia". Organización Panamericana de la Salud., Centro de Estudios y Atención del Niño y la Mujer (CEANIM), julio 1997.

Marmer M.: "Acoso laboral, consecuencias en la salud". Jurisprudencia Argentina: Mobbing. Estudios multidisciplinarios sobre el acoso psicológico en el trabajo, Fascículo N° 13. Editorial Lexis Nexis Depalma, 2006.

Olivares Abajo J.: "Acoso psicológico en el ámbito laboral". Editorial Lexis Nexis Depalma, Buenos Aires, 2004.

Piñuel I.: "Mobbing. Cómo sobrevivir al acoso psicológico en el trabajo". Editorial Sal Tέρrea-Santander, España, 2001.

Piñuel I.: "Mobbing. Manual de autoayuda". Editorial Aguilar, España, 2003.

Piñuel I.: "Como sobrevivir al psico-terror laboral". Editorial Sal Tέρrea- Santander, España, 2001.

c4.

¿Cómo se trata la ansiedad en la época actual? Nuevos fármacos y dosificaciones. Antinicotínicos

PATRICIA FRIEDER

*“No estoy mentalmente capacitada para soportar eso.
Tengo fobia social y no soporto esas grandes cantidades de personas.
Pero seguramente escribiré un discurso...”*

Elfriede Jelinek

Premio Nobel de Literatura,

(Austria 2004, no asistió a Estocolmo)

Introducción

Los objetivos de esta exposición son poder evaluar las ventajas y desventajas de las estrategias psicofarmacológicas en los trastornos de la ansiedad. Se presentarán las tendencias actuales y los nuevos fármacos y se hará mención al tratamiento psicofarmacológico actual de la adicción a la nicotina y su relación con los trastornos de ansiedad.

Manifestaciones de la ansiedad:

- **Síntomas físicos:** generalmente, corresponden a la activación autonómica (ej.: taquicardia, taquipnea, sudoración, mareos);
- **Síntomas psíquicos:** pueden ir desde una moderada inquietud hasta el terror y el pánico;
- **Conductas:** caracterizadas por la evitación (que incluye la falta de cumplimiento a las indicaciones médicas) o por compulsiones;
- **Cogniciones:** incluye preocupación, aprehensión, obsesión y pensamientos acerca de daño emocional o físico.

Los siguientes criterios permiten distinguir la ansiedad “normal”, de la ansiedad “patológica”:

1. autonomía: aparece inquietud con mínima relación con una causa externa;
2. intensidad: alto nivel de malestar y severidad de los síntomas;
3. duración: persistencia de los síntomas a lo largo del tiempo;
4. conducta: desarrollo de estrategias invalidantes (evitación, compulsiones)

Etiología

Las bases neurobiológicas de la ansiedad incluyen la desregulación de numerosos sistemas:

- a. Sistema noradrenérgico central: la estimulación del locus coeruleus (LC), la principal fuente de inervación noradrenérgica del cerebro, genera ataques de pánico. Los fármacos que bloquean la actividad del LC son los antidepresivos, las benzodiazepinas de alta potencia que disminuyen la ansiedad-pánico.
- b. Sistema límbico: las áreas septo-hipocampales regulan la ansiedad general, los miedos, la preocupación y el alerta. En estas áreas existen altas concentraciones de receptores GABA que permiten modular la ansiedad.
- c. Sistemas serotoninérgicos y de neuropéptidos: intervienen en la regulación de la ansiedad.

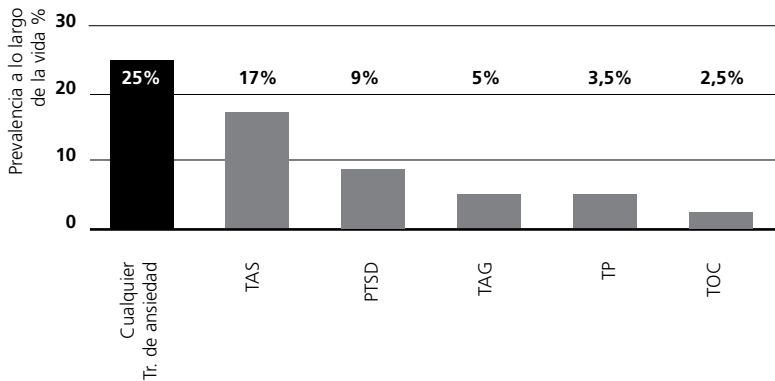
Epidemiología

Los trastornos de ansiedad son sumamente prevalentes en la población general [CUADRO 1]. La ansiedad es una de las quejas más frecuentes en la atención primaria (11% de los pacientes) y es el trastorno psiquiátrico que más frecuentemente diagnostican los médicos generales. La mayoría

de los pacientes con ansiedad consultan inicialmente a los médicos generales o son vistos en las guardias médicas. Los pacientes con enfermedades crónicas tienen altos índices de trastornos de ansiedad.

Entre el 20 y el 40% de los pacientes con colon irritable y entre el 15 y el 20% de los pacientes con mareos presentan trastorno de pánico. Muchos pacientes con asma y síntomas disneicos presentan trastorno de pánico o niveles importantes de ansiedad y, al tratarse estos factores, mejoran también la capacidad funcional y los síntomas respiratorios. El trastorno de pánico también está presente en el 10 al 20% de los pacientes que acuden a las guardias con dolor en el pecho. Aproximadamente del 25 al 33% de los pacientes con trastorno de ansiedad social presentan hiperhidrosis, donde a veces se utiliza la inyección intradermal o intraxilar de toxina botulínica; en un estudio doble-ciego se obtuvo mejoría en el 65% frente al 10% obtenido con placebo.

CUADRO 1. PREVALENCIA DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD
(Kessler, 1994)



Comorbilidad

La comorbilidad de los trastornos de ansiedad con otros trastornos psiquiátricos es muy alta (90%), fundamentalmente con depresión (40-62%; y con distimia (40%). Esto simplifica los abordajes terapéuticos con los tratamientos de primera elección que son los antidepresivos. Además, existe evidencia de que la presencia de TAG es un predictor de depresión mayor secundaria, por lo que el tratamiento adecuado prevendría la aparición de la depresión. Con el trastorno de ansiedad social,

las comorbilidades más frecuentes son fobias simples y agorafobia. De los pacientes que desarrollan TAS antes de los 15 años, el 70% presenta depresión y el 40% alcoholismo. En un estudio realizado durante 24 semanas con escitalopram (10-20mg), se obtuvo una mejoría en el 75% de los pacientes con depresión y en el 45% en el TAS. En otro estudio doble-ciego, con paroxetina (20-60mg), se obtuvo una mejoría del 67% vs. 22% en las escalas de TAS y con una disminución de la ingesta de alcohol en el 50% vs.11%.

Diagnóstico diferencial

Es necesario descartar si la ansiedad es secundaria a cualquiera de las siguientes condiciones:

1. factor orgánico (enfermedad médica o su tratamiento);
2. trastorno psiquiátrico primario (depresión);
3. reactiva o situacional.

Causas orgánicas de la ansiedad

En la evaluación de la ansiedad en el ámbito médico, se debe considerar la enfermedad del paciente (ej.: EPOC), las complicaciones (ej.: hipoxia) y el tratamiento (ej.: broncodilatadores). En general, los pacientes con ansiedad asociada a etiologías orgánicas se presentan con síntomas físicos y hay menos conductas evitativas.

Los siguientes factores suelen estar asociados con un síndrome de ansiedad orgánica y ayudan a diferenciarla de un trastorno primario de ansiedad:

1. inicio de los síntomas de ansiedad luego de los 35 años;
2. ausencia de antecedentes personales o familiares de trastornos de ansiedad;
3. ausencia de antecedentes infantiles de ansiedad significativa, fobias o ansiedad de separación;
4. ausencia de eventos vitales significativos que pudieran provocar o exacerbar los síntomas de ansiedad;
5. ausencia de conductas evitativas;
6. escasa respuesta al tratamiento antipánico.

Deberá evaluarse si el paciente está tomando cualesquiera de las siguientes medicaciones que pueden, en algunos casos, generar ansiedad: agonistas

beta-adrenérgicos, teofilina, corticoides, hormona tiroidea, simpaticomiméticos. Las enfermedades médicas más frecuentemente asociadas con la ansiedad son: disfunción tiroidea, episodios de hipoglucemia en pacientes diabéticos, hiperparatiroidismo, arritmias, EPOC y epilepsia.

También deberá considerarse la ingesta de cafeína, anfetaminas, cocaína y la abstinencia de alcohol y benzodiazepinas. Cuando sea pertinente, se solicitarán los estudios correspondientes (ej.: evaluación de la función tiroidea, calcio sérico, EEG).

Tratamiento psicofarmacológico de la ansiedad

Antidepresivos

- Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina. (IRSS)
- Inhibidores de recaptación de serotonina-noradrenalina o duales. (IRSN)
- Antidepresivos tricíclicos.
- Inhibidores de la monoamino oxidasa. (IMAO)

Benzodiazepinas (BZD)

Otros fármacos

Bupiriona

Beta-bloqueantes

Anticonvulsivantes

Antipsicóticos atípicos

Psicoterapias

- Cognitiva
- Conductual
- Otras

Antidepresivos

Los IRSS y los IRSN son los fármacos de **primera elección** en el tratamiento de los trastornos de ansiedad, debido a su amplio espectro de eficacia tanto en la ansiedad como en la depresión (presente en aproximadamente el 50% de los pacientes ansiosos), buena tolerancia y seguridad en comparación con otros antidepresivos, y bajo potencial de generación de dependencia en comparación con las benzodiazepinas.

Fluoxetina (20 a 80 mg/día)
Sertralina (50 a 200 mg/día)
Paroxetina (20 a 50 mg/día)
Paroxetina CR (12,5 a 50 mg/día)
Citalopram (20 a 60 mg/día)
Escitalopram (10 a 30 mg/día)
Venlafaxina XR (37,5 a 225 mg/día)
Duloxetina (30 a 60 mg/día)
Mirtazapina (30 a 60 mg/día)

Se recomienda comenzar con la mitad de la dosis para minimizar posibles exacerbaciones de la ansiedad e ir incrementando gradualmente hasta la dosis útil. En el trastorno obsesivo-compulsivo, en general se requieren dosis más altas.

Benzodiazepinas

Todas las benzodiazepinas son efectivas en el tratamiento de la ansiedad generalizada y el insomnio, pero sobre todo en el trastorno de pánico suelen utilizarse las de alta potencia (clonazepam, alprazolam) pero a dosis equivalentes (ej.: diazepam 40 mg = clonazepam 2 mg = alprazolam 4 mg), son igualmente eficaces.

Las benzodiazepinas presentan un inicio precoz de acción, en comparación con la latencia de los antidepresivos (2-3 semanas). Son bien toleradas, se pueden realizar ajustes rápidos de dosis, pueden utilizarse frente a la ansiedad situacional y pueden disminuir la activación inicial inducida por los antidepresivos.

Las desventajas son la sedación, el empeoramiento cognitivo y psicomotriz, la interacción con el alcohol, la dependencia psicológica a lo largo del tiempo, los síntomas de discontinuación, el potencial de abuso en individuos predispuestos y la falta de eficacia en la depresión comórbida.

Para evaluar si los pacientes incrementan las dosis de benzodiazepinas a lo largo del tiempo, se realizó un estudio con 2.440 pacientes, que tomaron BZD por más de 2 años. Los resultados mostraron que las dosis de BZD se mantuvieron constantes durante los 2 años de uso continuo. Sólo el 1,6% utilizó dosis más altas, por lo que no hay evidencias de incremento de dosis a lo largo del tiempo. En nuestra experiencia, los pacientes suelen ir disminuyendo las dosis de BZD, a medida

que remiten los síntomas de ansiedad y muchos continúan sólo con el antidepresivo.

Las ventajas del clonazepam son su eficacia, la mayor duración de su efecto con menor frecuencia de dosis y ausencia de síntomas o abstinencia interdosis. El inicio de acción más lento disminuye el potencial de abuso. La dosis es de 0,25 a 4 mg, en dos tomas diarias.

Buspirona

La buspirona es un ansiolítico no BZD, que actúa sobre receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos. Está indicado en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada y hay evidencias de un efecto potenciador en trastorno de pánico y fobia social. No posee efecto anticonvulsivante ni sedativo y carece de potencial de abuso. Tiene baja eficacia en el tratamiento de la ansiedad en el largo plazo, no es efectiva en las manifestaciones conductuales de la ansiedad y no tiene efecto antidepresivo. Se comienza con 7,5mg dos veces por día y puede incrementarse hasta 60 mg repartidos en 3 tomas diarias. Presenta una latencia de 2-3 semanas antes del inicio de acción por lo que en la práctica clínica no suele ser tan útil como las BZD.

Agentes alternativos

El trazodone es un antidepresivo con efecto sedativo que puede ser útil en algunos pacientes en el alivio de la ansiedad generalizada y de los trastornos del sueño asociados a la ansiedad. Se comienza con 25mg antes de dormir, que pueden incrementarse hasta 200mg. En algunos pacientes se pueden utilizar dosis de 25-50mg repartidos en varias tomas diarias, pero puede aparecer somnolencia diurna.

Los beta-bloqueantes son efectivos en pacientes con fobia social de performance pero no en el tipo generalizado. Se indican 1-2 horas antes del evento (conferencias, pánico escénico, antes de un examen, en fobia dental, en cirujanos con temblor y ansiedad). Disminuyen los síntomas fisiológicos del arousal (taquicardia, temblor) pero no la experiencia emocional o cognitiva de la ansiedad. Suelen utilizarse el propranolol (10-40 mg) o el atenolol (25-100 mg).

Combinación de antidepresivos y benzodiazepinas

Los beneficios de combinar el tratamiento con antidepresivos y benzodiazepinas son los siguientes:

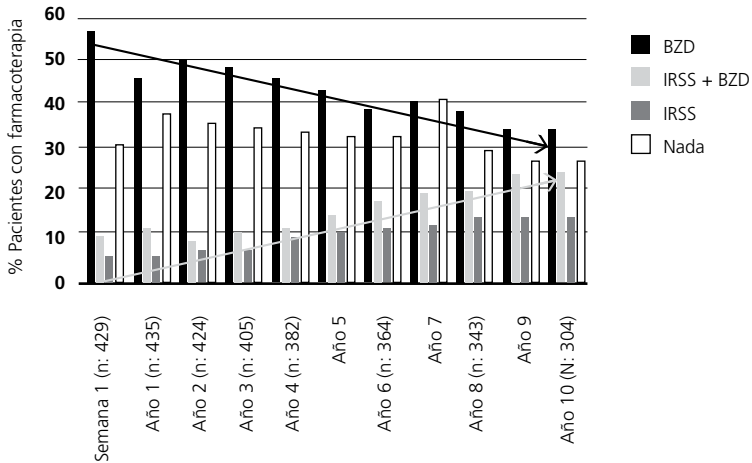
1. provee un rápido efecto ansiolítico durante la latencia de los antidepresivos;
2. disminuye la ansiedad, asociada al inicio del tratamiento con antidepresivos;
3. mejora la ansiedad residual;
4. mejor tratamiento y prevención de la depresión que la monoterapia con BZD.

En el cuadro siguiente se observa la evolución del tratamiento del trastorno de pánico a lo largo de 10 años. La tendencia demuestra que cada vez es menor la cantidad de los que reciben monoterapia con BZD en comparación con los tratados con la combinación de IRSS y BZD.

[CUADRO 2]

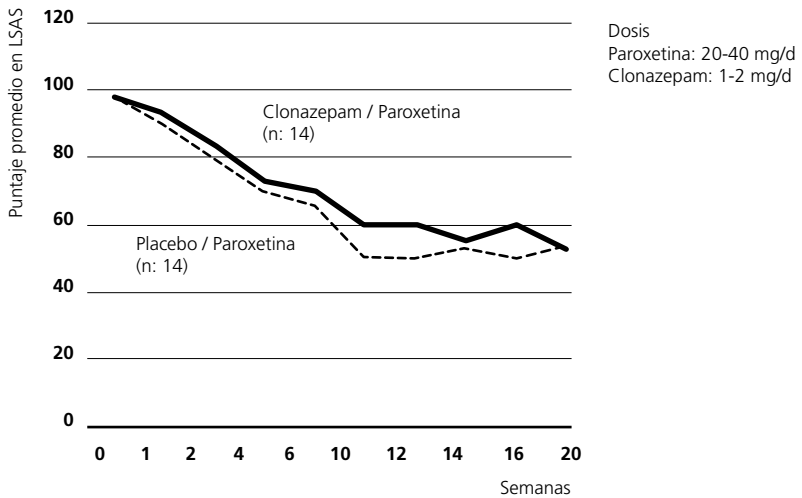
CUADRO 2. FARMACOTERAPIA EN PACIENTES CON TRASTORNO DE PÁNICO EN EL ESTUDIO HARP

(Harvard/Brown Anxiety Disorders Research Program, 1998-2001, Bruce, 2003)



En el cuadro siguiente se observa que el tratamiento combinado del trastorno de ansiedad social, con paroxetina y clonazepam, produce mejoría más rápida. Algunos pacientes pueden ir suspendiendo gradualmente la BZD luego de algunos meses del tratamiento combinado y otros continúan con dosis bajas. [CUADRO 3]

CUADRO 3. ESTUDIO DOBLE-CIEGO DE CLONAZEPAM CON PAROXETINA VS. PAROXETINA EN EL TRASTORNO SOCIAL GENERALIZADO (LSAS: *Liebowitz Social Anxiety Scale, Seedat, 2004*)



Anticonvulsivantes

Este grupo constituye una nueva herramienta para el tratamiento de la ansiedad, aunque por el momento existen pocos estudios. El mecanismo de acción de los anticonvulsivantes es por bloqueo de los canales de sodio, con la consecuente inhibición de la liberación de glutamato y aspartato:

Acido valproico

Pregabalina

Gabapentín

Carbamazepina

Lamotrigina

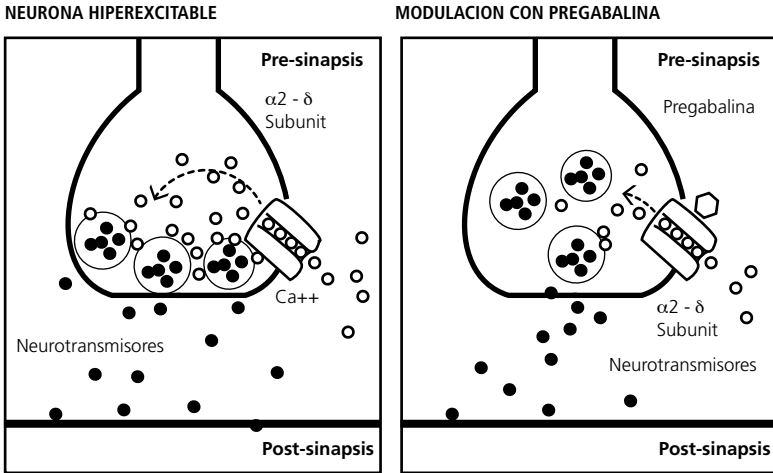
Topiramato

Tiagabina

Levetiracetam

La **pregabalina** y el **gabapentín** se unen a la subunidad $\alpha 2-\delta$ de los canales de Ca^{++} voltaje dependientes, reduciendo el ingreso del Ca^{++} en las neuronas hiperexcitables. De esa forma disminuye la liberación de los aminoácidos excitatorios (glutamato, sustancia P, Na), lo que le confiere a estas dos moléculas una potente actividad ansiolítica y analgésica. [CUADRO 4]

CUADRO 4.



La pregabalina ha sido aprobada por la FDA en el tratamiento de la ansiedad generalizada dado su eficacia comparativa con el alprazolam y la venlafaxina. [CUADROS 5 Y 6]

Se recomienda comenzar con dosis bajas, a la noche, para minimizar la sedación e ir aumentando gradualmente, en 2-3 tomas diarias. (75-450 mg)

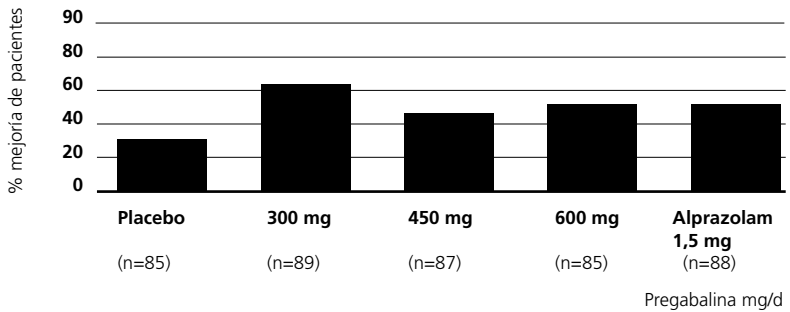
El gabapentín ha demostrado eficacia en trastorno de pánico (un estudio doble-ciego con placebo a dosis flexibles entre 600 y 3.600 mg en 103 pacientes) y en ansiedad social (un estudio a dosis flexibles, entre 900 y 3.600 mg en 82 pacientes) y se indica en 2-3 tomas diarias.

Existe casuística con la lamotrigina y el topiramato en el trastorno por estrés postraumático con mejoría en la re-experimentación y la evitación.

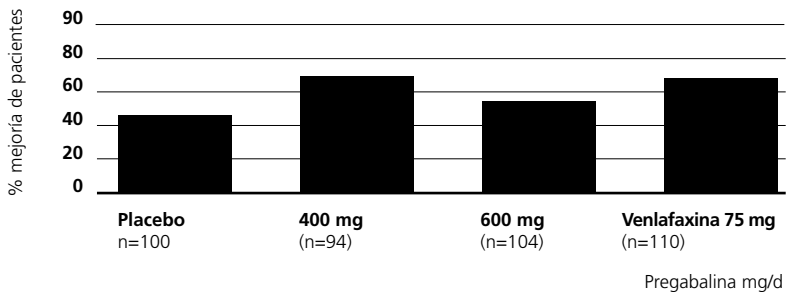
Antipsicóticos atípicos

Pueden utilizarse como potenciadores del tratamiento de los trastornos de ansiedad, sobre todo en el trastorno obsesivo-compulsivo, en el trastorno por estrés postraumático y en el de ansiedad social, pero no hay evidencias de eficacia como monoterapia.

CUADRO 5. ESTUDIO DE PREGABALINA VS. ALPRAZOLAM, SEGÚN LA ESCALA HAMILTON DE ANSIEDAD
(Rickels, 2005)



CUADRO 6. ESTUDIO DE PREGABALINA VS. VENLAFAXINA SEGÚN LA ESCALA HAMILTON DE ANSIEDAD
(Montgomery, 2006)



Integración de psicoterapia y psicofarmacoterapia

Los resultados suelen ser mejores con el tratamiento combinado de psicoterapia con psicofármacos en el largo plazo.

En 2007, Van der Kolk y colaboradores publicaron un estudio en el que se comparó la eficacia de la fluoxetina con la terapia EMDR (*Eye Movement Desensitization and Reprocessing*) vs. placebo en el tratamiento del trastorno por estrés postraumático, durante 8 semanas. Se los evaluó postratamiento y 6 meses después, con escalas de PTSD (*CAPS*,

Clinician-Administred PTSD Scale) y de depresión. El estudio se realizó entre los años 2000-2003. En el cuadro siguiente se observa la distribución según tipo de trauma de los 88 pacientes que participaron del estudio, ya que también se evaluó el impacto de los traumas infantiles vs. los de los adultos en el resultado del tratamiento. [CUADRO 7]

CUADRO 7. TIPO DE TRASTORNOS POR ESTRÉS POST- TRAUMÁTICO (N:88) EN EL ESTUDIO DE FLUOXETINA CON TERAPIA EMDR

(*Eye Movement Desensitization and Reprocessing*) (Van der Kolk, 2007)

TIPO DE TRAUMA	N (%)
Abuso sexual infantil	25 (28,4)
Abuso físico infantil	4 (4,5)
Abuso sexual y físico infantil	8 (9,1)
Ataque sexual adulto	8 (9,1)
Ataque físico adulto	5 (5,7)
Violencia doméstica	7 (8,0)
Otro tipo de victimización adulta	6 (6,8)
Pérdida traumática	8 (9,1)
Guerra/terrorismo/violencia	3 (3,4)
Accidente/lesión	14 (15,9)

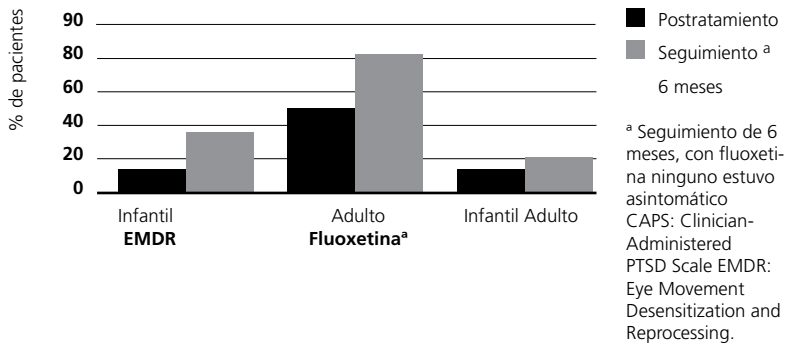
Al terminar el estudio, tanto los pacientes que recibieron fluoxetina, como los que recibieron EMDR mejoraron, pero a los 6 meses se evidenció que el EMDR fue superior a la fluoxetina en lograr la remisión sintomática: el 58% de los pacientes con EMDR estaban asintomáticos vs. ninguno en el grupo de fluoxetina (CAPS menor a 20). El EMDR también fue superior a la fluoxetina en la reducción de los síntomas depresivos. [CUADRO 8]

Todo esto sugiere que una vez que las personas pueden enfrentar sus memorias traumáticas y el trauma se resuelve, otras áreas del funcionamiento psicológico mejoran en forma espontánea. El estudio también mostró que los pacientes con traumas de inicio en la edad adulta tuvieron mejores resultados que los pacientes con traumas de inicio en la infancia, ya que las víctimas de abuso físico y/o sexual crónico requieren un proceso más largo que las 8 semanas que duró el tratamiento, para la resolución de estos traumas.

El EMDR ha sido declarado un tratamiento efectivo, basado en la evidencia, para el PTSD en las guías de la *American Psychological Association* y de la *American Psychiatric Association*.

CUADRO 8. ESTADO ASINTOMÁTICO (CAPS <20) SEGÚN EL TIPO DE TRATAMIENTO E INICIO DEL TRAUMA POR ESTRÉS POST-TRAUMÁTICO (N: 88) EN EL ESTUDIO DE FLUOXETINA CON TERAPIA EMDR

(Van der Kolk, 2007)



Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo resistente

Numerosos pacientes con TOC, presentan una respuesta parcial al tratamiento psicofarmacológico y continúan con síntomas residuales que limitan distintos aspectos de su vida cotidiana.

Existen diferentes tipos de resistencia:

- TOC resistente: fracaso de 1 IRS
- TOC refractario: fracaso a 2 IRS
- 10 niveles, desde el nivel 1: no respuesta a 1 IRS sólo o TCC sólo, al nivel 10: no respuesta a 3 IRS, TCC, psicoeducación, otros antidepresivos (IMAO, ADT), psicocirugía, etcétera.

Actualmente, el tratamiento del TOC resistente incluye las siguientes estrategias:

Potenciación con antipsicóticos:

Haloperidol, risperidona, quetiapina, olanzapina, aripiprazol.

Combinaciones de antidepresivos

- IRSS + clomipramina (con dosaje plasmático);
- IRSS + IRSS;
- IRSS + venlafaxina;
- IRSS a dosis supramáximas.

Clomipramina endovenosa (hasta 200 mg en 4 semanas)
Citalopram endovenoso (hasta 80 mg en 21 días)

Psicocirugía (cingulectomía)

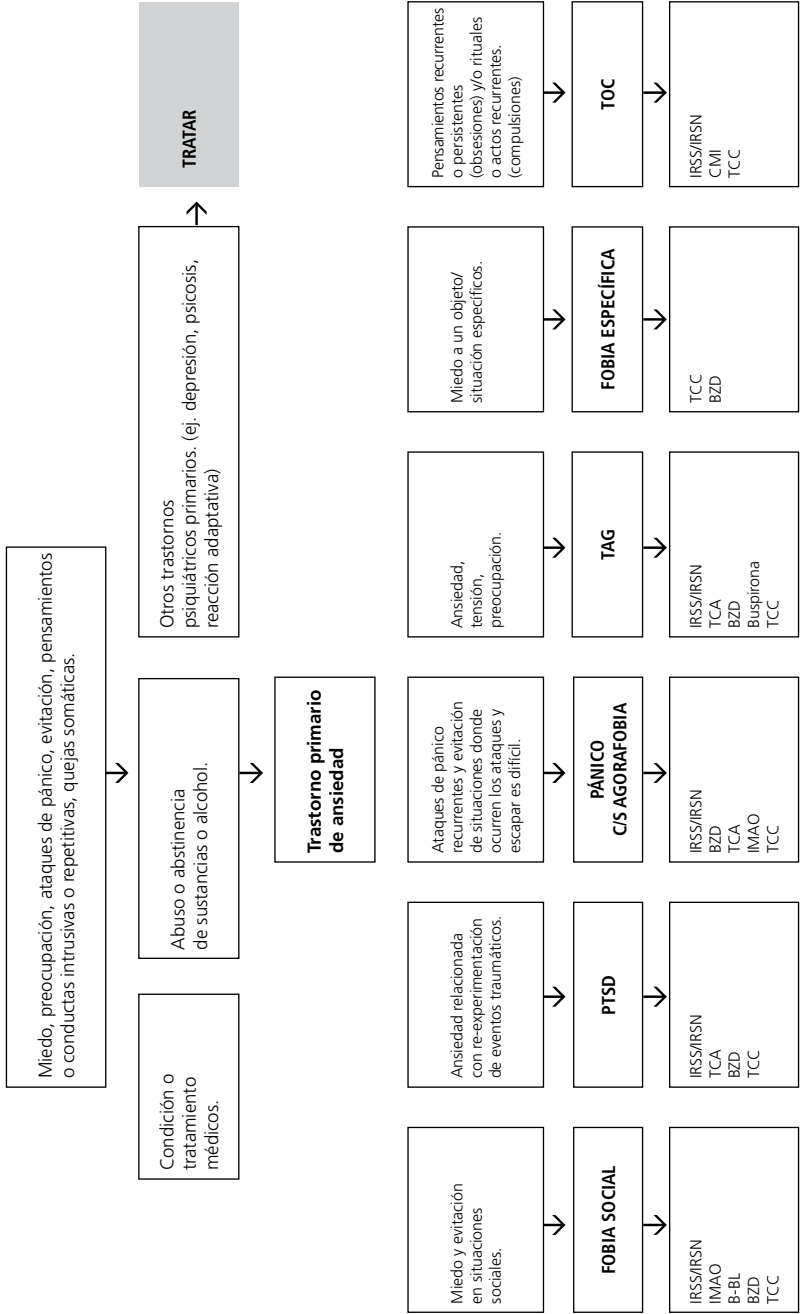
Viñeta clínica

Se trata de una paciente de 42 años con TOC resistente, tratada con dosis supramáximas de IRSS, que consulta en octubre de 2006. Refiere que desde abril comenzó con miedo al Sida, temor a que alguien entre por la ventana, la viole y la contagie. Presenta lavado de manos permanente, no poder salir de su casa ni estar sola, chequeo de puertas y ventanas permanente. Antecedentes de la enfermedad actual: primer episodio en 1990, luego del nacimiento del segundo hijo, al que no podía tocar ni amamantar. Recaída en 1995. Tratamientos: en 1990, clomipramina y risperidona (en internación); en 1995-97: sertralina 50 mg y clonazepam 0,5mg; abril 2006: sertralina hasta 200 mg, clonazepam hasta 2,5 mg y risperidona hasta 3 mg, sin ninguna mejoría. Presentaba galactorrea y amenorrea, con prolactina de 263 ng/ml. RMN de silla turca normal. Tratamiento actual: se incrementó gradualmente la sertralina hasta 500 mg, clonazepam 2,5 mg, risperidona 3 mg y gabapentin 900 mg. Con este esquema de dosis supramáximas la paciente mejora, en enero de 2007 se va de vacaciones y en marzo retoma su trabajo y su vida normal. Se comienza a disminuir gradualmente la risperidona hasta suspenderla totalmente y en junio se normalizan sus menstruaciones. Hasta el momento, continúa asintomático. En octubre de 2007 se comienza la disminución de la sertralina. Actualmente se mantiene con 50 mg.

Conclusiones

Existen diversas estrategias psicofarmacológicas y psicoterapéuticas para el tratamiento de los trastornos de ansiedad. El tratamiento adecuado en la fase aguda y en el largo plazo disminuye el sufrimiento, el deterioro y la comorbilidad (depresión). En el cuadro siguiente se presenta una guía de los tratamientos. [CUADRO 9]

CUADRO 9. ALGORITMO DE TRATAMIENTO DEL TOC



Antinicotínicos

El 70% de las personas que fuman, quiere dejar. Aproximadamente un 50% lo intenta cada año. En EE.UU., según un estudio publicado en JAMA 2000, las personas con algún trastorno mental consumían el 44,3% de los cigarrillos fumados. Existe una alta comorbilidad a lo largo de la vida entre trastornos mentales y el tabaquismo. Pacientes con TAS que utilizan alcohol, sustancias o cigarrillo para aliviar sus síntomas pueden no buscar tratamiento para dejarlos ni para su trastorno de ansiedad.

En una encuesta nacional realizada en EE.UU., en la que participaron 4.414 personas, se evaluó la comorbilidad psiquiátrica a lo largo de la vida de fumadores y no fumadores. El riesgo de los fumadores para presentar algún trastorno del DSM-IV vs. los no fumadores es estadísticamente significativo.

En todos los casos presentaban una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos. (trastornos afectivos, trastornos de ansiedad, trastornos por abuso de sustancias y alcohol)

En otra encuesta nacional los pacientes con trastorno de ansiedad social presentaban el doble de prevalencia a la dependencia nicotínica y al alcohol. [CUADRO 10]

CUADRO 10. EPIDEMIOLOGÍA DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD SOCIAL(NESARC, NATIONAL EPIDEMIOLOGIC SURVEY ON ALCOHOL AND RELATED CONDITIONS (Grant, 2005)

TRASTORNOS COMÓRBIDOS	CON TAS (%)	SIN TAS (%)
uso de alcohol	48,2	29,3
uso de drogas	22,3	9,7
dependencia de nicotina	33,0	16,9

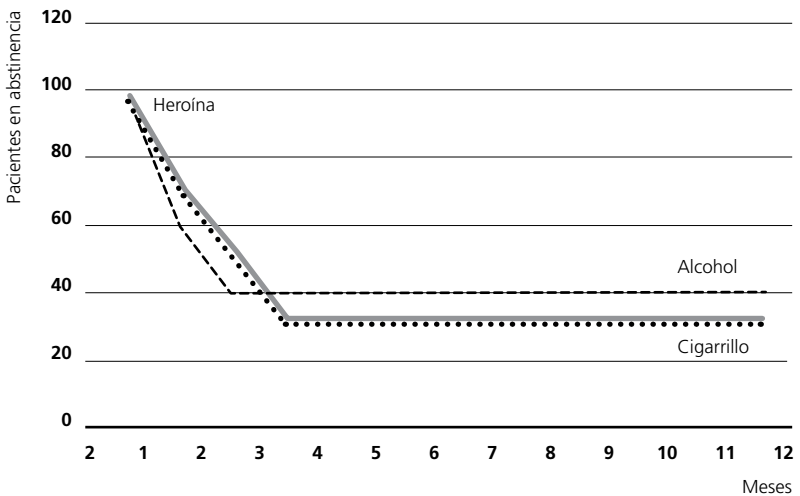
Fumar demostró ser un factor de riesgo independiente para síntomas de ansiedad severa, hostilidad y PTSD luego de un desastre. Los pacientes que fumaron luego del 11/9, presentaron mayor prevalencia de depresión y PTSD. También se asoció a mayor prevalencia de ataques de pánico y depresión en otros estudios.

Estos datos muestran la significativa correlación entre los trastornos de ansiedad y la dependencia de sustancias y alcohol, por lo que resulta importante ofrecer programas para dejar de fumar como parte de un plan integral de salud mental luego de una catástrofe.

Tratamiento psicofarmacológico antinicotínico

La tasa de recaída de los pacientes que intentan dejar el cigarrillo es tan alta como la de los adictos a la cocaína y heroína. [CUADRO 11]

CUADRO 11. TASA DE RECAÍDA A LO LARGO DEL TIEMPO. HEROÍNA, CIGARRILLO Y ALCOHOL
(*Hunt, 2004*)



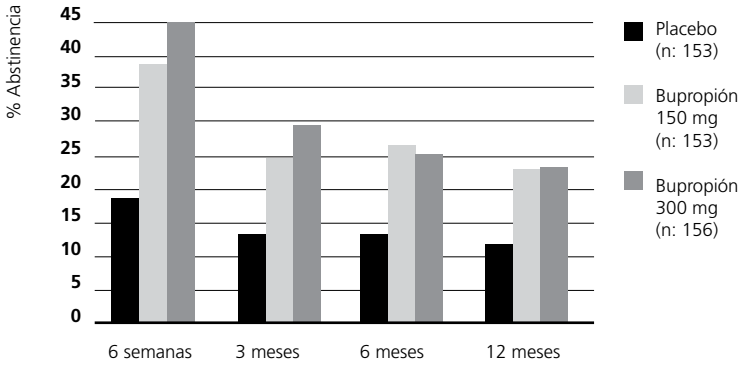
Dentro de las estrategias farmacológicas para ayudar a los pacientes, se encuentran:

1. chicles de nicotina;
2. parches de nicotina;
3. bupropión;
4. vareniclina;
5. vacuna antinicotínica (en investigación).

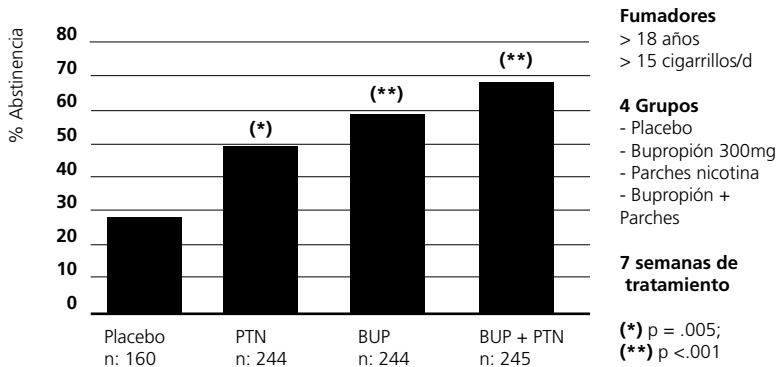
Bupropión

La actividad noradrenérgica y dopaminérgica sería responsable de su eficacia. Está contraindicado en personas con antecedentes convulsivos, anorexia, bulimia. Puede producir insomnio e incrementar la presión arterial. Se utiliza en dosis de 150-300 mg/d. En algunos pacientes se logran mejores resultados con la combinación de parches de nicotina y bupropión.

CUADRO 12. TRATAMIENTO ANTINICOTÍNICO CON BUPROPIÓN
(Hurt, 1997)



CUADRO 13. TRATAMIENTO ANTINICOTÍNICO CON BUPROPIÓN, PLACEBO Y EN ASOCIACIÓN CON PARCHES DE NICOTINA
(Jorenby, 1999)

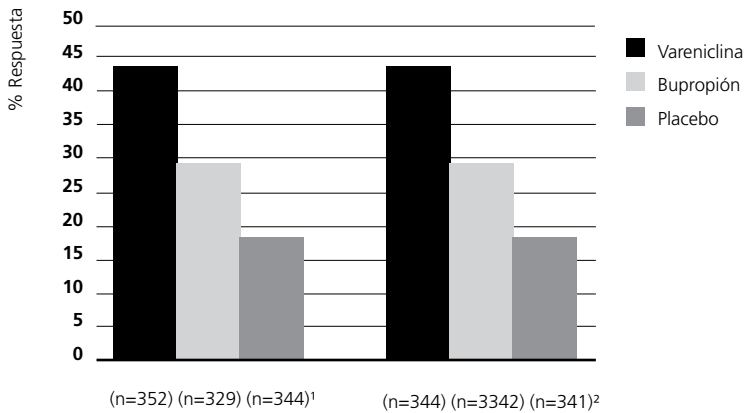


Vareniclina

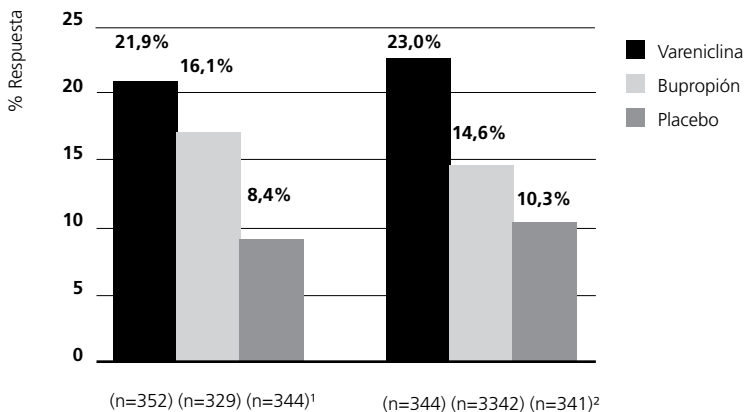
Es un nuevo fármaco antinicotínico que actúa sobre receptores $\alpha 4$ y $\beta 2$. Tiene una leve actividad agonista, lo que atenúa los síntomas de abstinencia y una actividad antagonista que impide la acción de la nicotina. Los efectos adversos más frecuentes fueron cefaleas, constipación y náuseas. Se comienza con 0,5 mg durante 3 días, luego 0,5 mg en dos tomas, durante 4 días. La segunda semana se continúa con 1 mg en dos tomas. Esta dosis se mantiene durante 3 a 12 meses,

según los pacientes. Los estudios muestran una tasa de eficacia mayor que con el bupropión. [CUADROS 14, 15, 16]

CUADRO 14. TRATAMIENTO ANTINICOTÍNICO CON VARENICLINA VS. BUPROPIÓN VS. PLACEBO DURANTE 12 SEMANAS SIN FUMAR
(Jorenby, 2006)



CUADRO 15. TRATAMIENTO ANTINICOTÍNICO CON VARENICLINA VS. BUPROPIÓN VS. PLACEBO DURANTE 52 SEMANAS SIN FUMAR
(Jorenby, 2006)



CUADRO 16. EFECTOS COLATERALES DURANTE EL TRATAMIENTO ANTINICOTÍNICO CON VARENICLINA, BUPROPIÓN Y PLACEBO
(*Jorenby, 2006*)

	VARENICLINA (N=352)	BUPROPIÓN (N=329)	PLACEBO (N=344)
	%	%	%
Náusea	28,1	12,5	8,4
Cefalea	15,5	14,3	12,2
Sueños anormales	10,3	5,5	5,5
Flatulencia	5,7	4,3	2,9
Constipación	5,4	7,0	3,8

Bibliografía

- American Psychiatric Association:** Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. 4ª edición, 1994.
- American Psychiatric Association:** "Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder". American Psychiatric Press, Washington, 2002.
- Breslau N.:** "Psychiatric comorbidity of smoking and nicotine dependence: an epidemiologic perspective". *Biol. Psych.*, 2004.
- Bruce S. E. y col.:** "Are benzodiazepines still the medications of choice for patients with panic disorder with or without agoraphobia?". *American J. Psychiatry*, 2003; 160: 1432-1438.
- Davidson J. y col.:** "Efficacy of sertraline in preventing relapse in PTSD: results of a 28 week, double-blind, placebo controlled study". *American J. Psychiatry*, 2001; 158: 1974-1981.
- Davidson J. y col.:** "Treatment of social phobia with clonazepam and placebo". *J. Clin. Psychopharmacol*, 1993; 13: 423-428.
- González D. y col.:** *JAMA*, 2006; 296: 47-55.
- Grant B. y col.:** "National epidemiologic survey on alcohol and related conditions". *J. Clin. Psychiatry*, 2005; 66: 1351-1361.
- Jorenby D. E. y col.:** *JAMA*, 2006; 296: 56-63.
- Kessler R. C. y col.:** "Lifetime and twelve-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey". *Arch. Gen. Psychiatry*, 1994; 51: 8-19.
- Kessler R. C. y col.:** "Posttraumatic stress disorder in the national comorbidity survey". *Arch. Gen. Psychiatry*, 1995; 52: 1048-1060.
- Insensee B. y col.:** "Smoking increases the risk of panic". *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003; 60: 692-700.
- Ninan P. H. y col.:** "High-dose sertraline strategy for nonresponders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: a multicenter double-blind trial". *J. Clin. Psychiatry*, 2006; 67:15-22.
- Pallanti S. y col.:** "A qualitative analysis of nonresponse: management of treatment-refractory obsessive-compulsive disorder". *J. Clin. Psychiatry*, 2004; 65 (suppl. 14): 6-10.

Pande A. C. y col. : "Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo controlled study". *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999; 19: 341-348.

Pollack M. H.: "Pharmacotherapy of anxiety disorders". Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Department of Psychiatry, Division of Postgraduate Education. Sept. 30-Oct. 2, 2005.

Pollack M. H. y col.: "Approach to the anxious patient". *The MGH Guide to Psychiatry in Primary Care*, chapter 3, 23-38, McGraw-Hill, 1998.

Soumerai S. B. y col.: "Lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high dosages". *Psychiatr. Serv.*, 2003; 54(7): 1006-1011.

Van der Kolk B. A. y col.: "A randomized clinical trial of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR), fluoxetine and pill placebo in the treatment of PTSD: treatment effects and long-term maintenance". *J. Clin. Psychiatry*, 2007; 68: 37-46.

Van der Velden P. y col.: "Smoking as a risk factor of mental health disturbances after a disaster: a prospective comparative study". *J. Clin. Psychiatry*, 2007; 68: 87-92.

Vermetten E. y col.: "Long term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in PTSD". *Biol. Psychiatry*, 2003; 54: 694-702.

Vlahov D. y col.: "Increased use of cigarettes, alcohol and marijuana among Manhattan, NY, residents after the September 11th terrorist attacks". *American J. Epidemiol.*, 2002; 155: 988-996.

c5.

Hepatotoxicidad por drogas

LUIS VIOLA

Definición

Se define la hepatotoxicidad por drogas como la lesión hepática asociada a la falla en la función hepática, causada por la exposición a una droga.

La lesión hepática se define como un aumento al doble del valor normal en suero de alanina-aminotransferasa (ALT), bilirrubina conjugada o al aumento conjunto de los niveles de ALT, bilirrubina y fosfatasa alcalina.

¿Cuál es la importancia de la hepatotoxicidad?

Su importancia radica en que es la única enfermedad hepática en la cual el diagnóstico se basa, fundamentalmente, en el **interrogatorio**, que debe ser dirigido y minucioso ya que:

1. los pacientes pueden ocultar el uso de drogas ilegales;
2. los ancianos, muchas veces, se olvidan de los fármacos que reciben;
3. muchos pacientes no consideran a las hierbas y productos naturales como drogas;
4. los familiares suelen no conocer en detalle los fármacos que ingirió un paciente en coma con hepatitis fulminante.

Si bien la verdadera magnitud del problema es difícil de determinar, por la falta de reportes, la hepatitis tóxica es responsable del:

- 5% de las hospitalizaciones por ictericia;
- 10 -15% de las hepatopatías agudas;
- 30% de las hepatitis graves;
- 50% de las hepatitis fulminantes en los EE.UU. e Inglaterra.

El **paracetamol** es, en estos países, la mayor causa de insuficiencia hepática fulminante. No sólo la producen las drogas, sino también algunos suplementos dietéticos y hierbas. El ácido úsnico (usnea barbata) crece como un líquen y tiene un derivado dibenzofurano tóxico.

Es la causa más importante de falla en el desarrollo de drogas y del retiro de ellas, pudiendo aparentar cualquier enfermedad aguda o crónica.

En 1999 Kaplowitz se refería a este flagelo afirmando que: *“La importancia del daño hepático por drogas y su reconocimiento ha llegado a un nivel sin precedentes, debido a la incapacidad del sistema de desarrollo de drogas, de prevenir la ocurrencia de catástrofes”*.

Debido a que la toxicidad hepática es la razón biológica más común para el fallo de una droga nueva en desarrollo, afectando a una de cada seis drogas, existe un proyecto de la Food and Drug Administration (FDA) para prevenir la toxicidad hepática de las nuevas drogas en desarrollo, que consiste en detectar marcadores biológicos preclínicos de toxicidad hepática, lo que derivaría en importantes beneficios para la industria, la FDA y la población. (CUADRO 1)

CUADRO 1. TOXICIDAD HEPATICA. PROYECTO DE LA FDA

- La toxicidad hepática es la razón biológica más común para el fallo de una droga de nueva en desarrollo, afectando una de cada seis drogas.
- El proyecto consiste en detectar marcadores biológicos preclínicos de toxicidad hepática.
- Esto derivaría en importantes beneficios para la industria, la FDA y el público.

Formas de lesión hepática

- a. **hepatocelular:** predomina la elevación de las animotranferasas (intoxicación por paracetamol);
- b. **colestásica:** predomina la elevación de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina (intoxicación por antidepresivos tricíclicos).

c. **Mixta:** combinación de ambos tipos.

La ley de Hy's, expresa la gravedad de esta patología: “...la ictericia hepatocelular inducida por drogas es una seria lesión, con un rango de mortalidad del 10 al 50%...”. (CUADROS 2, 3, 4)

CUADRO 2. EJEMPLOS DE LESIÓN HEPÁTICA POR DROGAS

HEPATOCELULAR

Paracetamol
Allopurinol
Baclofen
Fluoxetina
Risperidona
Sertralina
Ácido Valproico

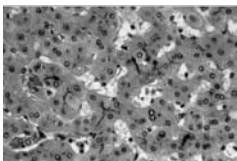
MIXTA

Amitriptilina
Carbamazepina
Ciproheptadina
Fenobarbital
Fenilhidantoína

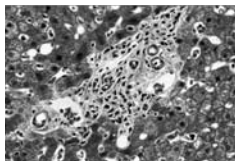
COLESTASICA

Clorpromazina
Anabólicos
Estrógenos
Fenotiazinas
Mirtazapina
Tricíclicos

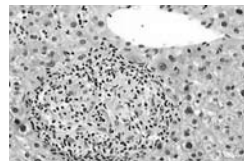
CUADRO 3. EJEMPLOS DE LESIONES HEPÁTICAS I



Colestasis pura
(por estrógenos)

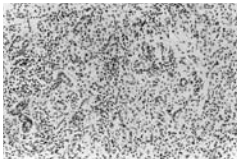


Ductopenia
(por clorpromazina)

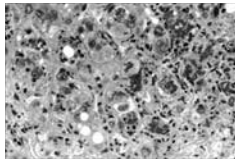


Granulomas
(por allopurinol)

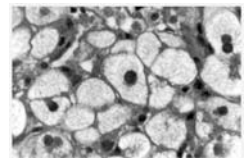
CUADRO 4. EJEMPLOS DE LESIONES HEPÁTICAS II



Necrosis masiva
(por paracetamol, Aines, isoniazida)



Nash
(por amiodarona)



Esteatosis miscelar
(por valproato, DDI, AZT)

Los interferones han cambiado el curso de la hepatología ya que curan prácticamente el 80% de la hepatitis C de genotipo 2 y 3, el 35-40% de las hepatitis C de genotipo 1 y 4 y el 30% de los pacientes con hepatitis B.

Existen alrededor de 300 millones de pacientes con hepatitis B y 200 millones con hepatitis C en el mundo. Lamentablemente los interferones poseen efectos colaterales siendo los trastornos psiquiátricos los más importantes, en especial la depresión con riesgo suicida.

Por la adherencia al tratamiento y por el riesgo potencial de agravar desórdenes depresivos sub-clínicos, antes de recomendar el tratamiento de interferón en la hepatitis C debe realizarse la interconsulta psiquiátrica. La prevalencia de enfermedad psiquiátrica en los veteranos de EE.UU. con hepatitis C, fue, en una casuística de 642 sujetos el 48%. El 38% de los pacientes tratados con interferón presentaron dificultad para concentrarse, y entre el 18 y 30% tenían sintomatología depresiva.

Mecanismos de hepatotoxicidad

1. Toxicidad directa

- Predecible
- Dosis dependiente
- Reproducible en animales
- Período de latencia corto

2. Idiosincrasia

- Impredecible
- Dosis dependiente
- Inmunológica - metabólica
- Período de latencia de días a 1 año

Psicofármacos y hepatotoxicidad

Los antidepresivos pueden producir ocasionalmente alteraciones de la función hepática. Los tricíclicos y los inhibidores de la monoaminooxidasa han sido reportados de inducir ictericia prolongada y a veces fatal. Los IRSS, como la **paroxetina**, pueden inducir hepatitis aguda y crónica. Se cree que la colestasis, inducida por antidepresivos, ocurre en individuos con cierta predisposición.

Con la **duloxetina** hay elevación de enzimas hepáticas en el 2% de los pacientes y se correlaciona con la dosis, por lo que no debe ser utilizada en

personas con hepatopatía o en alcohólicos, ya que existe mayor toxicidad.

Hay reportes de elevación de enzimas hepáticas con **alprazolam** en menos del 1% de los pacientes.

Con el **ácido valproico**, es más común que ocurra la hepatotoxicidad dentro de los seis meses del tratamiento y, en niños menores de dos años, se ha descrito falla hepática aguda.

Con la **carbamazepina** se ha descrito elevación de enzimas hepáticas, menor frecuencia de colestasis e ictericia hepatocelular.

Se han reportado más de 461 casos de toxicidad hepática por drogas, siendo la combinación antibiótica de **amoxicilina-clavulánico** la droga más frecuentemente incriminada, en el 12,8%. En el 58% de los casos se reportó daño hepatocelular, con un período promedio de latencia de 93 días. La incidencia de trasplante hepático y muerte fue del 11,7% con ictericia asociada y del 3,8% sin ictericia. (CUADRO 5)

CUADRO 5. PREVALENCIA DE LA HEPATOTOXICIDAD

ISONIAZIDA	1/100
CLORPROMAZINA	1/100
DICLOFENAC	1/ 100.000
PENICILINA	1/ 1.000.000

Una droga es retirada del mercado cuando la toxicidad es > 1%

Diagnóstico de hepatotoxicidad por drogas

No existe al momento actual ningún test, incluyendo la biopsia hepática, que permita realizar el diagnóstico. Será necesario excluir otras causas (hepatitis B, C, alcohol, etc.). En general, el daño suele mejorar con la suspensión del fármaco (*dechallenge*) y éste suele ser mayor y más severo en la exposición repetida (*rechallenge*).

¿Para qué sirve el monitoreo de daño hepático con test rutinarios?

Las formas severas de ictericia hepatocelular son idiosincráticas. Las drogas capaces de producir este cuadro se asocian a elevaciones mayores a 3 veces de la TGP en el 15% de los pacientes.

El objetivo del testeo de rutina es remover la subpoblación de pacientes susceptibles a estas elevaciones que contienen a una menor población que puede presentar daño severo.

CUADRO 6. GRUPO DE DROGAS

Antibióticos	98
Antiinflamatorios no esteroides	53
Antagonistas H2	33
Antituberculostáticos	33
Antidepresivos	20
Ansiolíticos	10

CUADRO 7. EVALUACIÓN DE SÍNDROMES CLÍNICOS INDUCIDOS POR DROGAS

- ¿Es el tiempo de hepatotoxicidad el apropiado?
- El problema, ¿mejora con la suspensión de la droga?
- El problema, ¿vuelve con la reposición de la droga?
- ¿Se ha visto este tipo de reacción adversa anteriormente?
- ¿Se excluyeron otras causas?

CUADRO 8. DIAGNOSTICO HEPATOTOXICIDAD POR DROGAS

- No existe un test , incluyendo biopsia hepática que pueda realizar el diagnóstico.
- Otras causas deben ser excluidas primero. (hepatitis B, C, alcohol, etc.)
- El daño suele mejorar con la suspensión del fármaco. (*dechallenge*)
- El daño suele ser mayor y más severo en la exposición repetida. (*rechallenge*)

¿Por qué la hepatotoxicidad se identifica después que las drogas son aprobadas?

Esto se debe a que los estudios de fase III son de aproximadamente 3.000 pacientes y las reacciones de idiosincrasia ocurren en 1/10.000 pacientes expuestos, por lo que se necesitan 30.000 pacientes, y numerosas drogas son aprobadas sin que exista ningún caso de idiosincrasia. Una vez aprobada, la utilizan pacientes con otras patologías en el “mundo real” y muy pocos eventos son los que se reportan.

Tratamiento

Sólo la N-acetil-cisteína para la hepatotoxicidad por paracetamol es de suma utilidad. Los corticoides y la S-adenosilmetionina siguen aún sin suficientes datos clínicos que avalen su uso.

Conclusiones:

1. La hepatotoxicidad por drogas es generalmente causada por metabolitos tóxicos que inducen necrosis directamente o sensibilizan al sistema inmune indirectamente.
2. Existen drogas individuales, que exhiben un patrón característico, pero no específico, que incluyen diversas presentaciones clínicas, de latencia y cuadros histológicos.
3. El diagnóstico de enfermedad hepática inducida por droga es circunstancial y se basa en las características clínicas e histológicas, la respuesta a la discontinuación de la misma y a la exclusión de otras causas.
4. El daño hepático puede ser causado por drogas.
5. Las hepatopatías tóxicas son frecuentes.
6. Toda droga debe de ser considerada potencialmente hepatotóxica.
7. El único tratamiento posible es realizar el diagnóstico y suspender el fármaco.

Bibliografía

House R. V.: "Cytokines in human health: immunotoxicology, pathology and therapeutic applications". Humana Press, USA, 2007.

Mc Cuskey H. "Comprehensive toxicology: hepatic and gastrointestinal toxicology". Pergamon Press, USA, 2002.

Rosoff I. S.: "Encyclopedia of clinical toxicology". Stevens Johnson, South Africa, 1997.

c6.

Muerte celular. Inmortalización o senescencia y deterioro

SERGIO GUALA

Los procesos de envejecimiento, deterioro y enfermedad están hoy relacionados biológicamente con la activación o la inactivación de genes guardianes, con el acortamiento de los telómeros y el descenso de telómerosas.

Los nuevos desarrollos sobre apoptosis y, fundamentalmente, el descubrimiento de los procesos apoptóticos aberrantes revelan nuevos conocimientos para comprender el deterioro temprano. El defecto que produce la apoptosis aberrante, formula un nuevo paradigma para poder comprender los procesos de destrucción complejos y con activación errónea.

La biología molecular, al estudiar los mecanismos de la muerte celular, la inmortalización, la senescencia y el deterioro, promueve el desarrollo teórico explicativo para comprender otras enfermedades como son el cáncer, las demencias, las depresiones recurrentes, el estrés crónico e inescapable, etcétera.

El envejecimiento normal y el patológico, son hoy motivo para el estudio de los complejos mecanismos ligados al reloj biológico. Las mutaciones hereditarias, los carcinogénicos físicos o químicos, los virus

oncológicos, las señales disfuncionales neuroquímicas generan daños genéticos primitivos o primarios con alteraciones cromosómicas y signos histomórficos de alteración celular, que darán luego diferentes enfermedades celulares.

Estos sistemas pueden cuidar como promover cambios en la función de las organelas citoplasmáticas corrigiendo o desencadenando ciclos patológicos, como es la activación del poro asesino, la falla mitocondrial, etcétera.

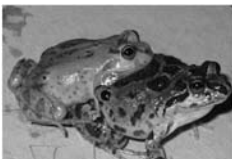
Las decisiones biológicas parecen no responder a la voluntad humana. De hecho la procreación es un suceso básico de proliferación celular autónoma que termina normalmente en vida, ya que “no elegimos nacer”.

Por su parte, la tumorigénesis es un suceso involuntario autoproliferativo que de no tratarse eventualmente terminaría con la vida, ya que “no elegimos morir”. [CUADRO 1]

CUADRO 1. EVOLUCIÓN, BIOLOGÍA MOLECULAR, VOLUNTAD

CÉLULAS GERMINALES

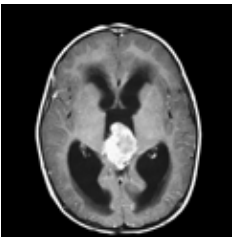
Incontrolable sobre determinismo biológico



Procreación: suceso básico- simple, no inteligente, de proliferación celular autónoma, que termina normalmente en vida. (“no elegimos nacer”)

CÉLULAS ONCOLÓGICAS

Células inmortales por presencia de telomerasa



Tumorigénesis: suceso involuntario autoproliferativo que termina, sin tratamiento, eventualmente en muerte. (“no elegimos morir”)

Por paradójal que parezca, tanto las células germinales como las células oncológicas serían células inmortales, dada la característica de activación de la telomerasa.

La evolución privilegia más la reproducción que la inmortalización; de esta manera la evolución asegura la vida con la inmortalización de las células germinales.

A su vez, la evolución también asegura la muerte, por ejemplo las células oncológicas con las siguientes características:

- inmortales: en condiciones experimentales, en presencia de ATP y de oxígeno;
- con alta autonomía para sobrevivir y dividirse;
- resistentes al proceso apoptótico vía supresión de la p53 (antisuicidas);
- proliferación ilimitada por reactivación de la telomerasa (no hay acortamiento telomérico);
- invasivas: porque han perdido moléculas de adhesión como son las cadherinas, que fijan la célula al sitio específico.
- rebeldía biológica por pérdida del comportamiento social.
- reproducción y diseminación metastásica, por conversión del plasminógeno.

Los sistemas de seguridad biológica se encuentran en un permanente control de alerta. La falla repetida y no detectada a tiempo por los diferentes sistemas de control celular pueden tener, para el organismo, efectos catastróficos. [CUADRO 2]

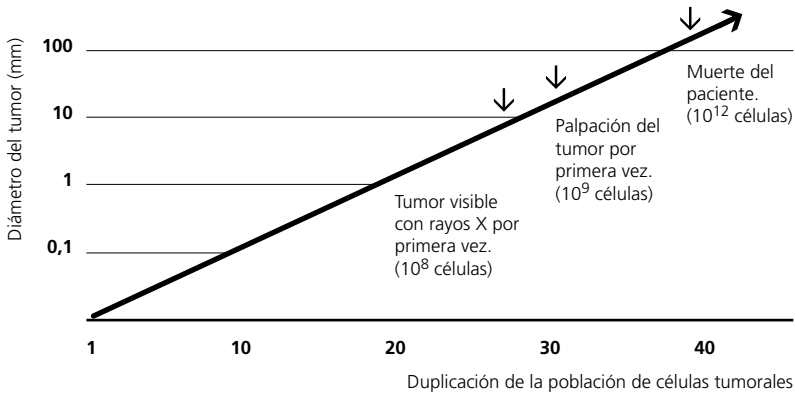
CUADRO 2. INMORTALIZACIÓN DE CÉLULAS GERMINALES Y CANCEROSAS

(Neuroscience 2007; 145 (4): 143-148)

**La evolución privilegió la reproducción vs. la inmortalización:
"las células germinales son inmortales". La evolución aseguró la muerte:**

Las células oncológicas son:

1. Inmortales.
2. Casi autónomas para sobrevivir y dividirse. (motivadas por mutación en el Gen Ras)
3. Resisten la apoptosis por supresión de p53. (antisuicidas)
4. Proliferación ilimitada por reactivación de telomerasa. (no tienen el acortamiento telomérico)
5. Son invasivas, porque han perdido moléculas de adhesión como son las cadherinas, que fijan la célula al sitio específico.
6. Poseen "rebeldía biológica", por pérdida del comportamiento social.
7. Tienen reproducción y diseminación metastásica. (por conversión del plasminógeno)



El cuerpo humano posee sistemas de reparación y replicación, aún no superado por ningún otro sistema descubierto hasta el momento. Ello significa que se paga un alto costo en las reparaciones y replications. Para comparar el sistema biológico a sistemas expuestos a error basta señalar, por ejemplo, los siguientes hechos:

- el servicio postal de EE.UU. entrega tardíamente 3 paquetes por cada 100;
- el sistema de equipaje de las aerolíneas de EE.UU. pierde 1 maleta por cada 200;
- un mecanógrafo profesional que tipea 120 palabras por minuto comete 1 error cada 250 caracteres;
- la conducción de vehículos en los EE.UU. provoca una muerte por cada 14 personas por año.

El sistema de replicación celular produce un error cada cien millones de nucleótidos copiados.

El sistema de reparación de bases mal apareadas, que reduce aun más el error, llega a tener un error solo cada diez millones de nucleótidos copiados.

Todo ello sería buena noticia, sin embargo no lo es del todo porque nuestro sistema está permanentemente promoviendo cambios biológicos.

Con el paso de algunos segundos nuestro ADN pierde un trillón (10^{12}) de bases de purina (A-G), debido al proceso de **despurinización** que da origen a lesiones por colisión térmica; si no se reparasen tendrían consecuencias biocatastróficas.

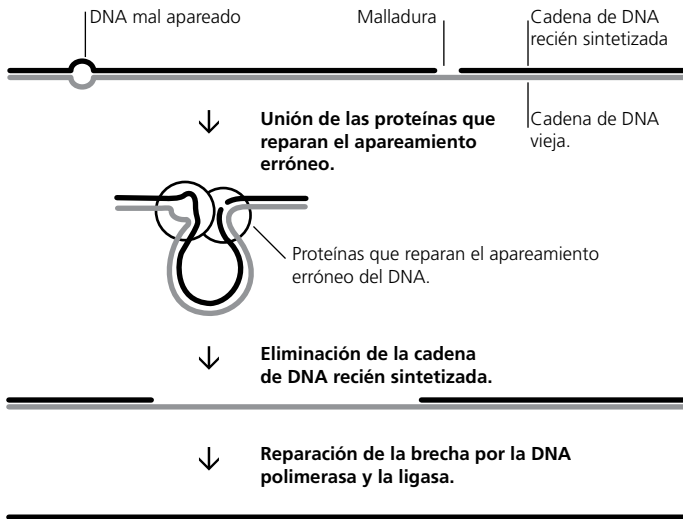
De cada célula hay una célula que está en cadena y otra que emigra.

La que emigra se convierte en progenie, si la progenie tiene la misma copia no promueve modificación génica. Pero si tuviese la copia alterada hay sistemas de corrección de ADN que pueden repararlo. A la tercera copia, si la repara no hay problema, pero si no la repara comienza un ciclo de biocatástrofe, ya que a partir de ahí se genera la copia con alteración celular.

Se comprende entonces que si la tercera copia se repara no hay inconveniente. Pero si no hay corrección o reparación del error, se replicaría una célula con una mutación pequeña, que luego se haría más firme en una segunda mutación, aumentando así la ventaja de supervivencia y proliferación. Es decir, para el caso de una célula tumoral, ésta tendría la posibilidad de proliferar en forma autónoma, rompiendo el comportamiento social. [CUADRO 3]

CUADRO 3. ACUMULACIÓN MUTACIONAL CÁNCER

(Bray D, Buce A, Hopkin K: Essential Cell Biology, 2nd. edition, Cap. 6, 2004)



A partir de este error se desarrollará un aumento de la supervivencia, proliferación e invasión de estas células peligrosas.

Un dato clínico respecto de la duplicación de la población de células tumorales es el siguiente:

- son necesarias 10^8 células para que un tumor sea visible a los rayos X por primera vez;
- son necesarias 10^9 para la palpación de un tumor por primera vez;
- son necesarias 10^{12} para la muerte del paciente.

De esta forma, se pone en evidencia el impacto clínico de la progresión del error replicativo y sus consecuencias tanto al momento del diagnóstico cuanto también con el fallecimiento del paciente.

La replicación patológica produce la mutación sobre un efecto de una copia de un gen, las dos mutaciones activadas desactivan los sistemas proteicos específicos de supresión tumoral.

Los genes supresores de tumores son genes que, en una célula de tejido normal, inhiben el progreso a través del ciclo celular. La pérdida de la activación de ambas copias de ese gen en una célula diploide determina que esta célula se divida como una célula cancerosa.

Si un proto-oncogen se convierte en oncogen, éste no promoverá el neurodesarrollo, su acción será la de inhibir los factores supresores de tumor. Cuando una célula no tiene supresor de tumor queda vulnerable para que cuando se replique con error nadie la corrija.

Queda en claro entonces que si bien los proto-oncogenes forman parte del camino de la señal (*signal pathway*) necesaria para el neurodesarrollo, promoviendo la vida celular; la transformación de este proto-oncogen en oncogen, éste puede llegar a inhibir a la proteína p53.

La proteína p53 derivada del WAF 1 se comporta como un guardián celular evitando así la proliferación celular anómala.

Respecto de la familia de proteínas, Alberts considera que *“Las familias de proteínas pertenecen a un grupo del organismo con una secuencia similar de aminoácidos. Se piensa que la semejanza refleja la evolución de los genes que codifican las proteínas a partir de un gen ancestral común a través de un proceso de duplicación génica seguido por divergencia génica. Usualmente, los diferentes miembros de una familia de proteínas tendrán funciones relacionadas pero distintas. Por ejemplo, cada miembro de la familia de las proteinasas lleva a cabo reacciones de fosforilación similares, pero los sustratos y la regulación serán diferentes para cada enzima.”*

De esta forma se pone en claro que la transformación de las proteínas puede desencadenar factores de envejecimiento, deterioro cognitivo, demencias, enfermedad oncológica, etc. Por su parte, también las pro-

teínas y los mecanismos de evolución genética son necesarios para codificar y promover reacciones fosforilantes de procesos de neuroprotección, biogénesis, bioreplicación, bioreparación y neuroprotección.

Se comprende el valor de estos mecanismos proteicos y de los factores de transcripción, ya que estos resultan necesarios para iniciar o regular modificaciones en las eucariotes y desarrollar tanto la vida o el envejecimiento, el deterioro o la muerte celular.

La célula debe dividirse sólo cuando sea necesario, vivir un tiempo determinado y autodestruirse. Debe a su vez mantener su especialización y no extraviarse. Durante la vida se producen 10^6 divisiones celulares, por lo tanto en una persona cada gen individual puede sufrir 10^9 ocasiones de mutación. En cada mutación aumenta la capacidad proliferativa y la supervivencia, por consiguiente en cada mutación transmitida a la progenie celular se convierte en el gen dominante de tumor. En cambio, cuando las proteínas reparan el apareamiento erróneo de ADN se elimina la cadena nucleica recién sintetizada. [CUADRO 10]

Epigenética, biología molecular y psiquiatría

La epigenética es la herencia de patrones de expresión de genes que no vienen determinados por la secuencia genética. (cadena de pares de bases del ADN de cada individuo)

Los genes se expresan o no dependiendo de ciertas condiciones bioquímicas como la metilación del ADN, de las histonas, la forma de la cromatina, etc. En otras palabras la epigenética es lo que explica como actúan los estilos de vida sobre los genes.

Esta disciplina ayudó a comprender no solo el desarrollo de muchos tumores sino también la diferencia en la expresión genética aún en gemelos.

Si dos hermanas heredan la mutación de un gen BRACA1, que puede llegar a explicar diferencias en cuanto a la expresión de la enfermedad (desarrollo de tumor de mama) tiene que ver la acción de estilo de vida sobre los genes. Por las diferencias epigénicas y el estilo de vida una hermana desarrollará el tumor a los 25 años, mientras que en la otra la expresión génica lo expresará a los 70 años.

Ese retardo está relacionado con la carga del estilo de vida sobre el gen, que es el tema fundamental de la epigenética. Estudios muy recientes ligan a la proteína p53, a la epigenética y a la psiquiatría.

La proteína p53 frena la división celular a través del gen WAF1, cuya

proteína p21 se une a kinasas dependientes de ciclinas, deteniendo la progresión celular vía control de la BCL2 y BAX. La mutación p53 comienza en la región de unión a ADN en la arginina ubicada en la posición 248 (iniciando la acción tumoral)

La epigenética ha demostrado que la inactivación de estas proteínas puede estar relacionada con factores epigénicos-ambientales, como son la calidad de vida-nutrición-toxicidad-estrés-depresión-medio ambiente.

De esta forma queda claro que los factores biológicos moleculares pueden estar determinados no solo genéticamente sino también epigenéticamente. La buena calidad de vida, la falta de estrés negativo, la depresión, la desnutrición y un medio ambiente carente de factores tóxicos pueden retrasar la inactivación de factores tales como proteínas supresora de tumor. Este concepto, proveniente de las ciencias básicas (biología molecular) resulta una invaluable información clínica y bioética, ya que es una evidencia muy sólida en favor de promover la mejor calidad de vida, combatir el estrés y los estados depresivos.

Los factores epigenéticos y medioambientales están relacionados directamente con los genes encargados del gobierno celular, la codificación y la diferenciación. Los proto-oncogenes son necesarios para el neurodesarrollo y la neuroestabilidad. Una mínima alteración de estos puede promover el inicio de lo que se conoce como biocatástrofe: oncogen-plasminógeno-plasmina.

El oncogen iniciaría la señal tumoral a través, por ejemplo, de proteínas Ras. A su vez, la urokinasa actúa sobre el plasminógeno que se transforma en plasmita, degradando la matriz biocelular y promoviendo la angiogénesis y la adhesión. Este proceso sería el responsable de que si un sujeto posee genes positivos para la promoción de biocatástrofe celular, pueden expresarse mucho más tardíamente, cuanto mejor calidad de vida posea.

Mecanismos epigenéticos y biomoleculares del envejecimiento. Deterioro y muerte

Los procesos de envejecimiento, deterioro y muerte pueden explicarse por:

1. alteración mutacional;
2. alteración mitocondrial (radicales libres de oxígeno, RLO);
3. acortamiento de telómeros;
4. apoptosis aberrante.

En relación a la **alteración mitocondrial**, la mitocondria es el único elemento de las células que contiene su propio ADN distinto al del núcleo. El ADN mitocondrial con radicales libres de oxígeno (RLO) se encuentra cerca de la membrana donde se produce la proliferación oxidativa y origen de los radicales libres de oxígeno (RLO)

Los RLO poseen un electrón único en su orbita externa que les genera gran inestabilidad. Los superóxidos poseen gran agresividad celular causando peroxidación de los lípidos de membrana y destrucción proteica y escisión celular.

Los perióxidos comienzan con el ADN que está cerca de la mitocondria y ésta es la que les proporciona la energía y la que produce ATP. Los radicales libres comienzan a peroxidar la membrana mitocondrial y la destruyen produciendo la salida y la explosión de ATP, como si fuese una alteración del polo asesino.

La mitocondria se intoxica de ATP y produce muerte celular. Por lo tanto la agresividad celular es justamente por peroxidación de los lípidos y comienza por esa pequeña hendidura o pequeña falla que tiene la membrana.

Respecto del estrés oxidativo, los estilos de vida (factores epigénicos), también pueden ser modificados y fuertemente disminuidos respecto de su probabilidad de agresión celular. [CUADRO 3]

Telómeros y telomerasa

Existe estrecha relación entre los telómeros y el tiempo de vida. Si no existiesen enfermedades en el mundo igualmente existiría el destino del envejecimiento, deterioro y muerte por el acortamiento de los telómeros. [CUADRO 4]

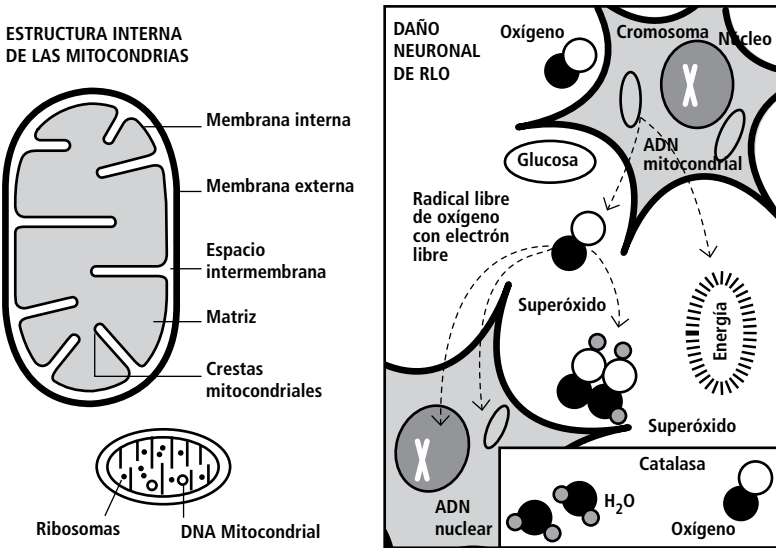
Si fuere posible eliminar las tres causas mas importantes de muerte como son la cardiovascular, la carcinogenética y el stroke cerebral, la muerte ocurriría igual debido al acortamiento telomérico (ley de Gompertz)

A partir de los 23 años la posibilidad de morir asciende exponencialmente. Los seres humanos más longevos fueron Jane Calment de 122 años, fallecida en 1997 en Francia, y Christian Mortensen de 115 años, fallecida en 1998 en EE.UU.

La ley de Gompertz demuestra que a partir de los 23 años la posibilidad de morir asciende exponencialmente. El reloj telomérico marca el tiempo de evolución, envejecimiento y deterioro. La **palabra telómero** proviene del griego *telos* final y *meros* componente. Son los extre-

mos cromosómicos constituidos por secuencias TTAGG hexanucleótidos no codificados. La función de estos es la protección cromosómica de degradación, fusión y recombinación aberrante.

CUADRO 4. ALTERACIÓN MITOCONDRIAL. RADICALES LIBRES DE OXÍGENO (RLO)
(Rev. Neurol. 2000 31 (11): 1054-065)



La longitud de los telómeros está asociada al reloj biológico de la vida. Los sujetos sanos pierden 41 pares de bases al año, mientras que, los sujetos con la enfermedad de Down pierden 133 pares de bases por año.

La longitud crítica es conocida como límite de Hayflick, y se expresa cuando por debajo de 2,5 kb el telómero no recluta proteína TRFZ y comienza a fusionarse con los otros extremos cromosómicos. Cuando ello ocurre se promueven recombinaciones aberrantes y comienza un daño celular.

Con relación al acortamiento telomérico es la telomerasa la encargada de alargar y proteger a los extremos cromosómicos a través de la adición de deoxinucleótidos a las secuencias teloméricas.

Respecto del acortamiento telomérico, la telomerasa en asociación a las mutaciones de proteínas supresoras tumorales está asociada a la tumorigénesis-muerte celular, proceso degenerativo por asociación aberrante intercromosómica.

La reducción de telomerasa no es igual para todos los sujetos. El 65% de los adultos presenta descenso progresivo, mientras que el 35% restante presenta descenso acelerado. Ello es considerado una diferencia epigénica. Respecto de la telomerasa se pudo demostrar la presencia de ésta como subunidad catalítica en el sistema nervioso central.

La supresión de la telomerasa reverse transcriptase (TERT)) en neuronas hipocampales incrementa la vulnerabilidad y el aumento de apoptosis, mientras que la sobreexpresión de TERT suprimió la apoptosis y aumentó los factores de crecimiento. Queda en claro entonces, tanto desde el punto de vista biomolecular cuanto clínico, que existe una asociación entre los telómeros y la telomerasa, con el desarrollo de la enfermedad y el deterioro en el nivel del sistema nervioso central.

Apoptosis normal vs. apoptosis aberrante

El proceso de apoptosis normal forma parte del desarrollo y de la definición y moldeado celular. Los mecanismos apoptóticos normales están dispuestos para actuar en alerta para la destrucción de células defectuosas o aberrantes. Las copias con deterioro celular son atacadas favorablemente por procesos apoptóticos en búsqueda de contener el desarrollo celular aberrante y aumentar la bioseguridad.

Existe un sistema apoptótico aberrante que puede activarse con células que poseen microdefectos y que no deben ser destruidas. A esta apoptosis aberrante se la denomina “síndrome del mayordomo exigente”.

La analogía resultaría de la acción de un mayordomo que comenzase a destruir valiosas piezas de un juego de finísima porcelana tan solo porque presentaran mínimas e imperceptibles diferencias de esmalte.

Cuando el sistema apoptótico aberrante se activa en las células del sistema nervioso central puede causar un efecto devastador. La disminución de los factores de crecimiento que ocurre en sujetos severamente estresados o con depresión mayor prolongada promueve una señal que es considerada anómala y puede ser suficiente para que se active un sistema apoptótico aberrante. [CUADROS 5 Y 6]

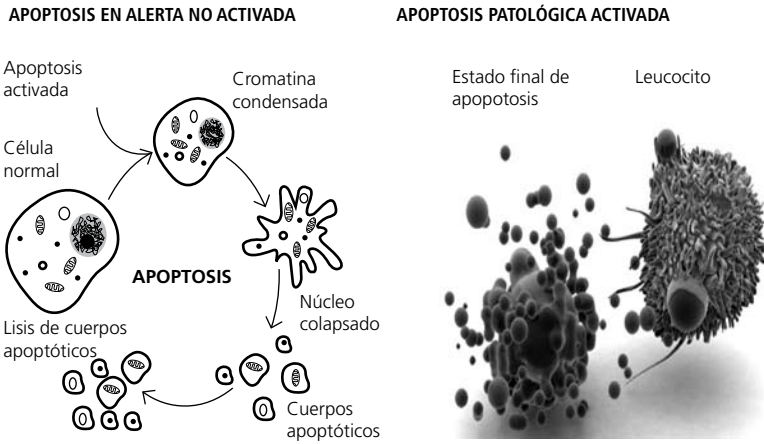
La acción de los antidepresivos, el aumento de BDNF y otros factores de crecimiento promueven protección celular respecto del encendido automático de la apoptosis aberrante.

Los factores de crecimiento disminuidos cuando son detectados por el sistema de control apoptótico dependiente de Bcl2 y la función mitocondrial disparan el sistema de control apoptótico aberrante. [CUADRO 4]

Los psicofármacos tales como el litio, los IRSS, los duales y los antioxidantes poseen un efecto neuroprotector antiapoptosis aberrante.

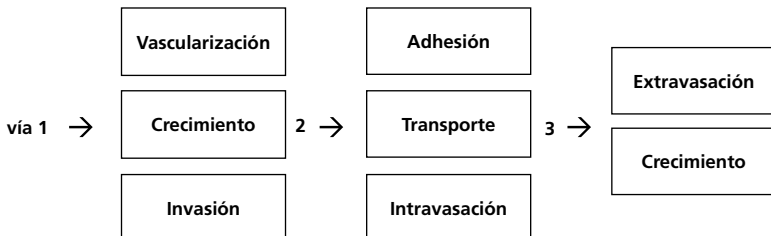
[CUADRO 7]

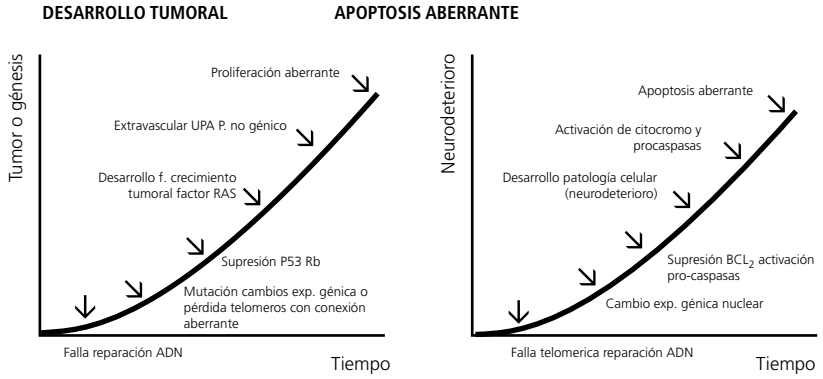
CUADRO 5. MAYOR ACTIVACIÓN DE APOPTOSIS ABERRANTE EN LA DEPRESIÓN MAYOR



Apoptosis aberrante: cuando el sistema apoptótico capta disminución de los factores de crecimiento en las células de sujetos severamente estresados o con depresión mayor prolongada, produce un barrimiento celular en las áreas: prefrontales-amígdala-hipocampo. La activación de serotonina/noradrenalina por los antidepresivos aumenta el BDNF, protegiendo a la célula de la apoptosis aberrante o del síndrome del mayordomo exigente.

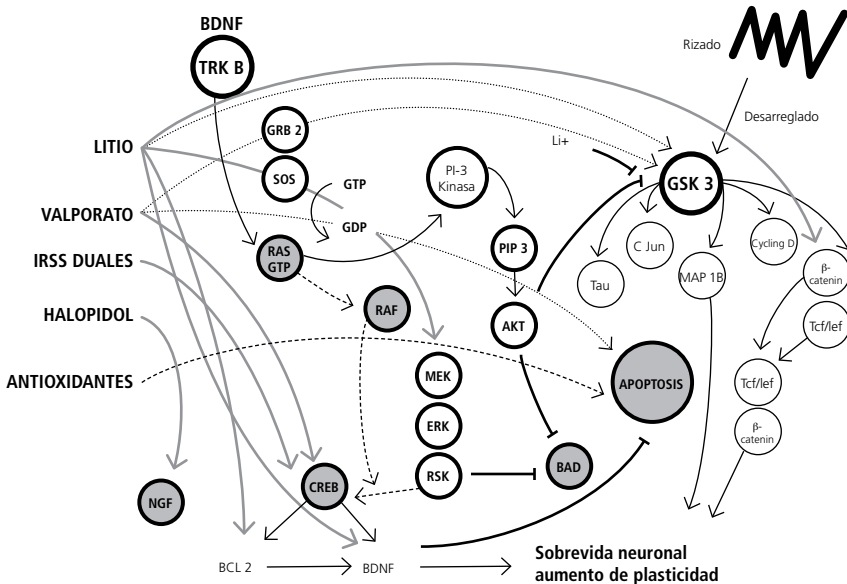
CUADRO 6. DESARROLLO TUMORAL VS. APOPTOSIS ABERRANTE





Para impedir VIA 1 existen mecanismos apoptóticos guardianes. Si estos se activaran en forma descontrolada ocurriría la apoptosis aberrante.

CUADRO 7. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DEL MAYORDOMO EXIGENTE



Actividad física y factor protectorio

Recientemente se ha puesto en evidencia que la actividad física promueve factores protectores a nivel biocelular. Se ha comprobado el aumento de antioxidantes y de proteínas del shock por calor, como el aumento de producción de ATP mitocondrial. El ejercicio promueve aumentos de proteínas HSP72 que están ligadas al aumento de la musculatura y de la tonicidad. Por su parte, existiría un efecto de cardioprotección, ya que se activaría la proteína HSP70 en el miocardio.

Respecto del sistema nervioso central y la actividad física, ésta ha demostrado aumentar el factor neurotrófico cerebral en sujetos lesionados por accidentes cerebro-vasculares mejorando la cognición y la memoria, y disminuyendo el riesgo trombolítico por reducción del fibrinógeno (factor de viscosidad plasmática)

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer expuestos a ejercicios físicos diarios desarrollaron mejor respuesta cognitiva y mejor retención de dígitos en las pruebas cognitivas.

Con relación al cáncer y la actividad física, 48 estudios (23 de ellos multicéntricos y 25 casos control, en 40.000 casos), demostraron que la actividad física aumentó el factor protector (entre el 10 y el 70%) para los cánceres de colon y recto.

En 26 estudios sobre un total de 108.000 casos se pudo demostrar que la actividad física reduce hasta un 30% el riesgo de cáncer de mama. Con respecto al cáncer de próstata un gasto de entre 1.000 y 3.000 kc semanales reduce entre un 20 y un 60% su riesgo y cuatro horas de actividad física de intensidad moderada reducen de un 20 a un 60% el riesgo de padecer cáncer de pulmón.

Para finalizar, si bien existe un fuerte determinismo genético, de a poco se demuestra que una adecuada preocupación por un buen estilo de vida es importante para el retardo del envejecimiento y el deterioro, y para el aumento de cierta protección biocelular.

Bibliografía

Alberts B., Bray D. y col.: "Essential Cell Biology". 2nd Edition, 2004, Cap. 5, 14.

Barja G.: "Rate of generation of oxidative stress-related damage and animal longevity". Free Rad. Biol. Med., 2002; Vol. 33, N° 167-1.172.

Blackburn E.: "Structure and Function of Telomeres". Nature, 1991; Vol. 350, N° 319, 569.

Bringold F., Serrano M.: "Tumor suppressors and oncogenes in cellular senescence". Exp. Gerontol. 2000; Vol. 35, N° 317-29.

- Burkhardt B. A. y col.:** "Two posttranscriptional pathway that regulate p21 (Cip1/Waf1/Sdi1) are identified by HPV16-E6 interaction and correlate with life span and cellular senescence. *Exp. Cell Res.*, 1999; Vol. 247, Nº 168-75.
- Callaghan D. B.:** "Does the pineal gland have a role in the psychological mechanisms involved in the progression of cancer?" *Medical Hypotheses*, 2002; Vol. 59, Nº 3, 302-311.
- Canli T., Qiu Maolin:** "Neural correlates of epigenesis", *PNAS*, October 24, 2006; Vol. 103, Nº 43, 16.033-16.038.
- Carro E. y col.:** "Circulating Insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy". *J. Neurosci.*, 2001; 21 5.678-5.684.
- Carroll P. y col.:** "A role for BDNF in mechanosensation", *Nat. Neurosci.*, 1998; 2.046.
- Cullum J. et al.:** "Bupropion sustained release treatment reduces fatigue in cancer patients". *Can. J. Psychiatry*; 2004; Vol. 49, Nº 2, 139-144.
- Davis M. P. y col.:** "Mirtazapine for Pruritus". *Journal of Pain and Symptom Management*, 2003; Vol. 25, Nº 3, 288-291.
- Evan Gerard I. y col.:** "Apoptosis and the cell cycle". *Current Opinion in Cell Biology* 1995; Vol. 7, 825-834.
- Ferbeyre G. y col.:** "PNL is induced by oncogenic ras and promotes premature senescence". *Genes Dev.*, 2000; Vol. 14: 2.015-27.
- Fu W., Killen M. and Culmsee C.:** "The catalytic subunit of telomerase is expressed in developing brain neurons and serves a cell survival-promoting function". *Snaders Brown Research Center on Aging, University of Kentucky, Lexington 40536, USA.*
- Gomez Pinilla F. y col.:** "Differential regulation by exercise of BDNF and NT-3 in rat spinal cord and skeletal muscle". *Neurosci*, 2001; Vol. 13, 1.078-1.084.
- Gross A. y col.:** "BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis". *Dev.* 1999; Vol. 13 (15), 1.899-911.
- Guayerbas N. y col.:** "Relation of behavior and macrophage function to life span in a murine model of premature immunosenescence", *Behav. Brain Res.*, 2002; Vol. 134, 41-48.
- Itahana K., Dimri G., Campisi J.:** "Regulation of cellular senescence by p53". *Eur. J. Biochem*, 2001; Vol. 268, 2.784-91.
- Kang H. y col.:** "Determinants of BDNF-induced Hippocampal synaptic plasticity: role of the Trk B receptor and the kinetics of neurotrophin delivery". *Learn Mem.*, 1996; Vol. 3, 188-196.
- Kaminsky Z. y col.:** "The Krembil Family Epigenetics Laboratory, Centre for Addiction and Mental Health". Toronto, Canada, 1: *Ann. Med.* 2006; 38 (8), 530-44.
- Karlseeder J. y col.:** "Targeted Deletion Reveals an Essential Function for the Telomere Length Regulator Trf1". *Molecular and Cellular Biology*, 2003; Vol. 23 Nº18, 6.533-6.541.
- Lu C., Fu W., Mattson M. P.:** "Telomerase protects developing neurons against DNA damage, age-induced cell death". *Science*, 2002; Vol. 295 Nº 5564, 2.446-2.449.
- Mazzoato C. et al.:** "Psychopharmacology in supportive care of cancer: a review for the clinical". *Support Care Cancer*, 1999; Vol. 8, 89-97.
- Mill J., Petromis A.:** "Molecular studies of major depressive disorder: the epigenetic perspective". *Mol. Psychiatry*, 2007; Apr. 10. (epub ahead of print)
- Mozzhukhina T. G. y col.:** "Age-related changes of supernucleosomal structures and DNA-synthesizing properties of rat liver chromatin". *Gerontology*, 1991; Vol. 37: 181-6.
- Murr C. et al.:** "Immune reaction links disease progression in cancer patients with depression". *Medical Hypotheses*, 2000; Vol. 55 Nº 2: 137-140.
- Muskiet F. A., Kemperman R. F.:** "Folate and long-chain polyunsaturated fatty acids in psychiatric disease". *Nutr. Biochem.*, 2006 nov., 17 (11): 717-27. Epub 2006, May 2.

Nawrot T. y col.: "La longitud de los telómeros parece ser hereditaria y condiciona de forma clara la longevidad", *The Lancet*, 2004; Vol. 507-10.

Nestler E. J., Barrot y col.: "Neurobiology of depression", *Neuron*. 2002, Vol. 4: 13-25.

Nordenberg J., Fening E.: "Effects of Psychotropic Drugs on Cell Proliferation and Differentiation". *Biochemical Pharmacology*, 1999; Vol. 58: 1.229-1.236.

Ohyashiki K. y col.: "Telomerase activity and cytogenetic changes in chronic myeloid leukemia with disease progression". *Leukemia*, 1997; Vol. 11: 190-4.

Osborne R. et al.: "Immune Function and Adjustment Style: do they predict survival in breast cancer? *Psycho-oncology*, 2004; Vol. 13: 199-210.

Pardo Andreu G.: "Consideraciones generales sobre algunas de las teorías del envejecimiento". *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 2003; Vol. 2: N° 1.

Pardo Andreu G., Hernández Casaña P.: "La apoptosis y la senescencia celular: mecanismos supresores de tumores". Universidad de Camagüey, Departamento de Farmacia, Centro de Química Farmacéutica; 2004.

Pawelec G. y col.: "T cells and aging", *Front Biosci.*, 2002; Vol. 7, D: 1.056-183.

Paz y Miño C. y col.: "Telomeric association in women with breast and uterine cervix cancer". *Cancer Genet., Cytogenet*, 1997; Vol. 98: 115-8.

Peinado M. A., Del Moral M. L.: "Envejecimiento y neurodegeneración: bases moleculares y celulares". *Revista de Neurología*, 2000; 1.054.

Petronis A.: "Epigenetic and bipolar disorders: new opportunities and challenges". *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.*, 2003, Nov. 15; 123 (1): 65-75.

Rhyu, M.: "Telomeres, telomerase, and immortality", *Journal of the National Cancer Institute*, 1995; Vol. 87: N°12.

Sakura S. et al.: "Histone deacetylase inhibitors profoundly decrease proliferation of human lymphoid cancer cells lines". *Experimental Hematology*, 2005; Vol. 25, N°6: 578-581.

Schinka J. A., Busch R. M., Robichaux -Keene N.: *Mol. Psychiatry*, 2004; Vol. 9: 197-202.

Schumaqcher A., Petronis A.: "Epigenetic of complex diseases: from general theory to laboratory experiments". *Curr. Top Microbiol. Immunol.*, 2006; Vol. 310: 81-115.

Sylvaine G. y col.: "Immunohistochemical assessment of the Peripheral Benzodiazepine Receptor in Breast Cancer and Its Relationship with Survival". *Clinical Cancer Research*, 2004; Vol.10: 2.058-2.064.

Tashiro M. y col.: "Relationship between trait anxiety, brain activity and natural killer cell activity in cancer patients: a preliminary pet study". *Psycho-oncology*, 2001; Vol. 10: 541-546.

Trejo J. L. y col.: "Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus". *J. Neurosci.*, 2001; Vol. 21: 1.628-1.634.

Thune I. y Furberg A. S.: "Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific". *Med. Sci. Sports.*, 2001; Exer. 33. Suppl. S 530-S 550.

Van Steensel B. y De Lange T.: "Control of telomere length by the human telomeric protein TRF1". *Nature*, 1997; Vol. 385: 740-3.

Wallace D. C.: "Mitochondrial genetics: a paradigm form aging and degenerative diseases?". *Science*, 1992; Vol. 256: 628-32.

Wang, S. P.: "The Epidemiology of Depression and Cancer: Do Antidepressant Medications Play a Role?" *Harvard School of Public Health*, 1995; 1-8.

Zakian V. A.: "Telomeres: beginning to understand the end". *Science* 1995; Vol. 270: 1.601-7.

c7.

¿Qué significa ser atípico en el tratamiento de la psicosis? Sistema metabólico y endocanabinoide

EMILIA SUÁREZ

El **síndrome metabólico** fue descrito por primera vez por Gerald Reven en 1988, siendo considerada como **factor etiopatogénico la resistencia a la insulina**.

En 1999 la Organización Mundial de la Salud otorgó relevancia a la alteración del **metabolismo glucídico**.

En el Tratamiento y Control del Colesterol en Adultos de EE.UU. (NCEP; ATP III) puso énfasis en la **alteración de triglicéridos** y en los **valores de colesterol HDL**.

En realidad, todos estos ítems conforman el **síndrome metabólico**.

La Federación Internacional de la Diabetes señala como representante paradigmático del síndrome metabólico la **obesidad central** (u **obesidad visceral abdominal**). Por supuesto, todos los demás ítems siguen estando presentes: el aumento de la glucosa, el aumento del colesterol y/o los triglicéridos, y la hipertensión.

Parecen prioritarios el sobrepeso y la obesidad, porque justamente es la **adiposidad a nivel del abdomen** (**grasa visceral**), la que va a ser, en

gran parte, responsable de todas las alteraciones que se encuentran en este síndrome.

El adiposito es una fábrica de múltiples elementos, todos perjudiciales para la salud:

- resistina (aumenta la resistencia a la insulina);
- hipertensinógeno;
- factor de necrosis tumoral (NTF);
- factores que favorecen el crecimiento endotelial (GEF), etcétera.

Es sencillo poder determinar el riesgo de padecer **síndrome metabólico**: basta con medir la **circunferencia de la cintura**. Para la Federación Internacional de la Diabetes se considera riesgo a partir de los 94 cm. para el hombre y de los 80 cm. para la mujer. Estos valores son levemente inferiores a los recomendados por la OMS: 108 cm. para el hombre y 88 cm. para la mujer.

Dichos valores se siguen conservando para la población norteamericana. En nuestro medio se toman los valores menores por la similitud con la población europea, ya que la Federación de Diabetes tomó en estudio a dicha población.

La medición tiene que estar hecha a nivel de la cintura, a nivel de la línea media entre los bordes costales inferiores y las crestas ilíacas.

El otro dato que se toma como valor extremo es la **glucemia superior a 100 mg/dl**. Por lo tanto, el síndrome metabólico incluye pacientes con diabetes preestablecida y a prediabéticos. Sin embargo, no todo paciente diabético tiene síndrome metabólico y no todo paciente con síndrome metabólico es diabético. Es decir que el síndrome metabólico sigue manteniendo su valor fundamentalmente como predictor de riesgo cardiovascular.

El índice que predice con mayor acertividad el infarto de miocardio es la medición de la circunferencia de la cintura.

Esto se corroboró con un estudio muy amplio llamado Interheart, realizado en 27.000 pacientes de 52 países, en el que justamente ese dato fue el mayor predictor. El índice de masa corporal no resultó ser predictor exacto.

En todo síndrome metabólico existe un estado proinflamatorio y un estado protrombótico vascular y es habitual observarlo en pacientes con antecedentes familiares de hipertensión o diabetes y en los pacientes que ya tienen hipertensión, obesidad visceral o resistencia a la insulina.

Otros factores agregados de riesgo son el bajo nivel de testostero-

na, el estrés, la depresión y el carácter hostil. De todas maneras la obesidad es una enfermedad metabólica, crónica y heterogénea, y los factores que entran en juego van desde lo genético a los del medio o culturales, además de otros como la supresión del tabaquismo, el alcohol y los fármacos.

En relación a éste último punto es de destacar la relación del síndrome metabólico y el uso de antipsicóticos atípicos.

Un dato importante es que por cada 100.000 pacientes esquizofrénicos la clozapina evitó 492 muertes por suicidio, pero el aumento de peso en esta cantidad de pacientes provoca 416 muertes a consecuencia del síndrome metabólico, es decir que habrá que evaluar en cada caso la relación riesgo/beneficio.

El aumento de peso provocado por antipsicóticos atípicos es difícil de determinar a priori, el mecanismo es complejo, no está relacionado directamente con la dosis, comienza precozmente, en general se estabiliza entre los 3 y 12 meses, es difícil revertirlo, complica la salud, la autoestima y la adherencia al tratamiento.

La diabetes tipo II es de 2 a 4 veces más frecuente en pacientes con esquizofrenia aun sin medicación. El uso de antipsicóticos aumenta este porcentaje, sobre todo si se trata de antipsicóticos atípicos.

El 14% de los pacientes que reciben antipsicóticos presenta diabetes y los que reciben atípicos un 9% más.

El síndrome metabólico según el estudio CATIE, realizado en EE.UU. está presente en alrededor del 43% de la población esquizofrénica, siendo 138% la prevalencia en los hombres y 251% en las mujeres. [CUADRO 1]

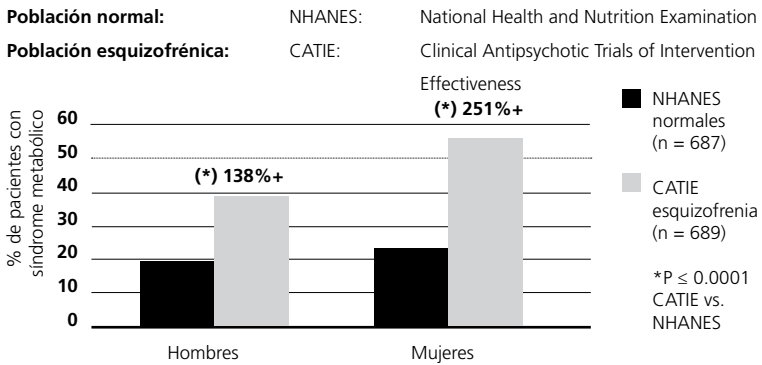
El aumento de peso y los antipsicóticos atípicos están relacionados en parte con el bloqueo del receptor histaminérgico. Si se comparan risperidona, haloperidol, olanzapina y clozapina, las curvas de aumento de peso con olanzapina y clozapina son mayores que la del resto de los antipsicóticos atípicos. [CUADRO 2 Y 3]

El sertindol es un nuevo antipsicótico atípico relanzado luego de un exhaustivo estudio sobre la frecuencia de muertes cardiovasculares a causa de la prolongación del QT, que cumple con los requisitos de los atípicos con un bloqueo receptorial de receptores dopaminérgicos entre el 60 y 80% tanto en los núcleos estriados como en el tálamo, la corteza temporal y la corteza frontal, pero comparativamente con el haloperidol resultó similar en su acción en síntomas positivos y mucho más eficaz en síntomas negativos a la dosis de 16 mg/día con escaso desarrollo del síndrome metabólico. [CUADRO 4]

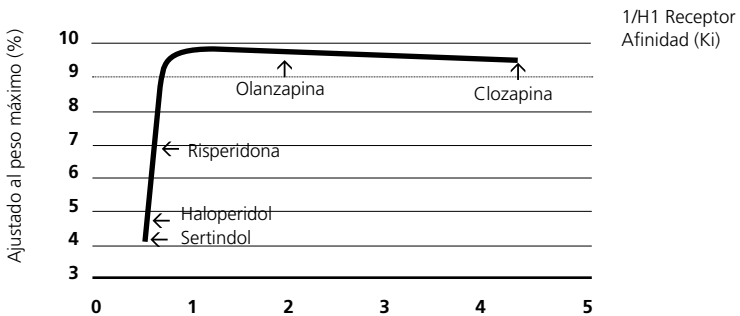
La dosis recomendada es justamente de 16 mg/día, pero se comienza con 4 mg/día con incremento de 4 mg cada 4 o 5 días, y los requisitos son: un electrocardiograma al comienzo del tratamiento, para medir el espacio QT, lo mismo en cada aumento de dosis, cuando se finaliza la titulación y luego de 3 a 6 meses.

CUADRO 1. SÍNDROME METABÓLICO EN ESQUIZOFRENIA

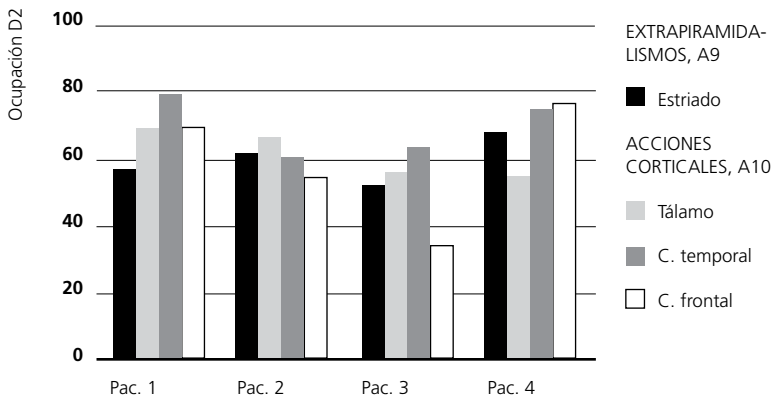
(Buckley, *Schizophrenia Research*, 2005)



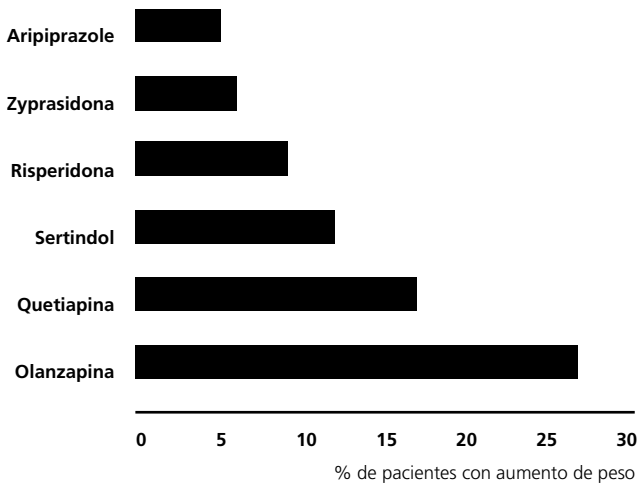
CUADRO 2. AUMENTO DE PESO Y OCUPACIÓN DEL RECEPTOR HISTAMINÉRGICO



CUADRO 3. OCUPACIÓN RECEPTORES D2 EN NIGRO-ESTRIADO Y CORTEZA FRONTAL
(Sertindol 20 mg/8 semanas, n: 4 PET), (Nyberg, 2002)



CUADRO 4. AUMENTO DE PESO CON ANTISPSICÓTICOS ATÍPICOS DESDE EL COMIENZO DEL TRATAMIENTO
(Sussman 2001)



Los estudios concluyen en que la efectividad del sertindol es similar al haloperidol y a la risperidona en síntomas positivos pero mayor en síntomas negativos, con escasos efectos extrapiramidales, bajo índice de

aumento de peso y menores efectos sedativos, anticolinérgicos, histamínicos, de hiperprolactinemia y síndrome metabólico.

En cuanto a las hipótesis que se han propuesto para la explicación del síndrome metabólico son:

1. disminución de la acción insulínica ya que el aumento de la adiposidad abdominal reduce la sensibilidad a la insulina por producción de sustancias activas como la resistina;
2. producción de inhibidores de la actividad del plasminógeno, favoreciendo la procoagulabilidad y la formación de trombos e hipertensinógeno con lo que favorece aumentos de los niveles de presión arterial.

Otra hipótesis es que haya cambios o alteraciones en la secreción de insulina; ya que los pacientes que reciben olanzapina y/o clozapina tienen niveles de insulina sérica mayores a los que reciben antipsicóticos convencionales.

La leptina actuaría como un intermediador entre la reserva grasa periférica y el núcleo arcuato del hipotálamo para producir sustancias anorexígenas que impidan el apetito. Sin embargo si bien la leptina se encuentra aumentada en el sobrepeso/obesidad existe un efecto paradójal ya que el cese de la ingesta no se produce.

El tratamiento con clozapina y antipsicóticos convencionales se asoció con el aumento de los niveles circulantes de leptina, y este podría ser un nexo en el desarrollo de sobrepeso y el síndrome de resistencia a la insulina.

Se han mencionado antagonismos en receptores de neurotransmisores en la producción de este síndrome; el antagonismo de receptores 5-HT₁ y 2 podría disminuir la respuesta de las células beta-pancreáticas. Lo mismo se ha descrito con relación al antagonismo histamínico, que altera la homeostasis de la glucosa.

Otra hipótesis acerca de la vulnerabilidad a desarrollar síndrome metabólico en los pacientes esquizofrénicos se basa en la similitud del fenotipo del síndrome con el síndrome de Cushing.

En estos pacientes se han encontrado altos niveles de glucocorticoides y variantes alélicas de receptores a glucocorticoides, apareciendo elevados los niveles de 11-beta hidroxisteroide-dehidrogenasa tipo 1 que convierte los 11-cetoesteroides inactivos circulantes en activos glucocorticoides, lo que favorece la aparición del síndrome metabólico.

La adiponectina comparte con la leptina el efecto paradójico porque pese a que hay mucho tejido abdominal visceral en el síndrome metabólico las adiponectinas están disminuidas.

La adiponectina tiene propiedades antidiabéticas, está disminuida en obesidad y diabetes tipo II.

La adiponectina modula estímulos inflamatorios positivamente, inhibe la adhesión de monocitos y macrófagos y podría prevenir ateromas endoteliales

Las recomendaciones, para el tratamiento de los pacientes con síndrome metabólico son la medición de:

- glucemia basal;
- glucemia cada 3-4 meses durante el primer año de tratamiento;
- glucemia cada 6 meses mientras dure el tratamiento, en pacientes de alto riesgo;
- glucemia cada 12 meses mientras dure el tratamiento en los demás pacientes.

Los pacientes de alto riesgo son aquellos que presentan:

- glucemia en ayunas entre 110-126 mg/dl;
- antecedentes familiares de diabetes;
- raza africana, asiática o hispana;
- obesidad;
- sedentarismo;
- hipertensión arterial;
- hipertrigliceridemia o HDL bajo;
- antecedentes de diabetes gestacional;
- poliquistosis ovárica.

Las recomendaciones dependerán de los pacientes:

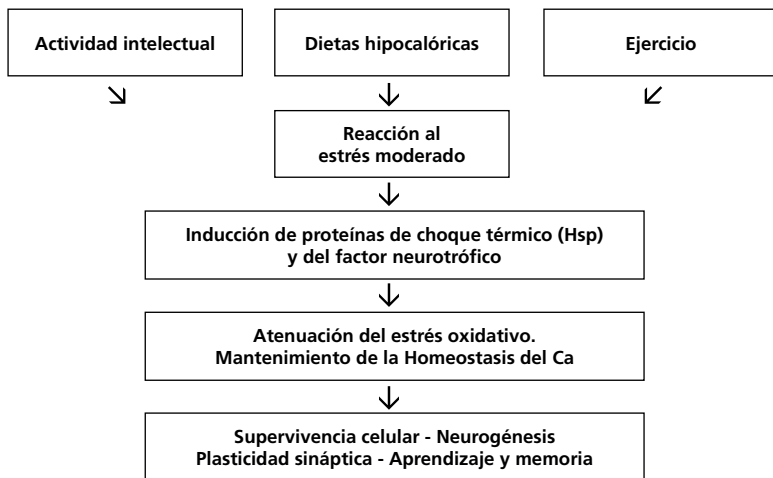
1. si el paciente tiene glucemia, lípidos e insulina normales, un índice de masa corporal normal o bajo, y sin historia familiar de desregulación glucémica será tratado con antipsicóticos e implementaremos controles nutricionales. La dieta tendría que ser escasa en hidratos de carbono y grasas saturadas, y complementada con actividad física. Al respecto es interesante destacar que el BDNF aumenta con la actividad física. Según algunos trabajos el BDNF también aumentaría con la administración de algunos atípicos, (los trabajos se hicieron con olanzapina)

La actividad intelectual, las dietas hipocalóricas y el ejercicio entre leve y moderado, producen una reacción al estrés moderado que induce a la producción de proteínas de choque térmico (HSP) y de activación del factor neurotrófico.

Esto atenúa el estrés oxidativo, mantiene la homeostasis del calcio que sale de la mitocondria en situaciones adversas y que es altamente citotóxico, y hace a la supervivencia celular, neurogénesis, plasticidad sináptica, aprendizaje y memoria. Se les recomienda a los pacientes ejercicio diario de por lo menos una hora. [CUADRO 5]

CUADRO 5. ESQUIZOFRENIA: ENTRENAMIENTO COGNITIVO, RESTRICCIÓN DE CALORÍAS Y EJERCICIOS FÍSICOS

(Mattson, 2002)



2. si el paciente tiene obesidad o sobrepeso, la glucemia es normal o tiene hiperinsulinemia con o sin intolerancia a la sobrecarga de glucosa o niveles anormales de glucemia post-ingesta, el tratamiento será un antipsicótico y agregar alguno de los fármacos postulados como antiobesidad, por ejemplo nizatidine (no se dispone en el país) o similares, como la ranitidina. Los otros fármacos de uso son la amantadina, el topiramato, el orlistat y la metformina. [CUADRO 6]

Si el paciente tiene diabetes comprobada u otro componente del síndrome de insulina-resistencia el tratamiento se realizará con antipsicóticos más alguno de los otros fármacos postulados.

CUADRO 6. ANOREXÍGENOS DE UTILIDAD EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO POR ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

FÁRMACO	ACCIÓN	EFFECTOS ADVERSOS	ACCIONES SECUNDARIAS
Orlistat ® Xenical	Inhibe lipasa pancreática	Pocas	Puede dificultar absorción de f. liposolubles. Sínt. gastro-intestinales
Topiramato ® Topamac	Estabilizador	Pocas	Puede elevar niveles de haloperidol. Sedación y enlentecimiento psicomotor
Metformina ® Metformin	Hipoglucemiante	Pocas	Sínt. gastrointestinales. Acidosis láctica. Cefaleas. Gusto metálico.
Rimonabant ® Acomplia.	Antagonismo CB1	Pocas	Meseta en el peso Depresión

La **amantadina** es un agonista dopaminérgico y antagonista de los receptores NMDA, tiene pocas interacciones, pero por sinergismo anticolinérgico el riesgo es la exacerbación psicótica.

El **nizatidina** es un antagonista de receptores H₂, tiene pocas interacciones, pero puede dificultar la absorción intestinal de algunos antipsicóticos.

El **orlistat** inhibe la lipasa pancreática, tiene la ventaja de tener una acción local y tiene la desventaja de tener muchísimos efectos adversos desagradables (esteatorrea, diarrea).

El **topiramato** es un estabilizador con pocas interacciones, puede elevar los niveles de haloperidol, producir sedación y enlentecimiento psicomotor.

La **metformina** es un hipoglucemiante de pocas interacciones, produce síntomas gastrointestinales, acidosis láctica, cefaleas y gusto metálico en la boca.

El de reciente aparición es el **rimonabant**. Produce antagonismo a nivel de receptores canabinoides, tiene pocas interacciones y después del primer año de tratamiento se han registrado descensos de peso de hasta 9 kilos. Al año de tratamiento se produce una meseta en el peso.

La localización de los receptores endocannabinoides I y II, a nivel de sistema nervioso central es en cerebelo, ganglios, hipocampo, corteza e hipotálamo. Por eso la marihuana produce incoordinación motora, alteraciones de la memoria y alteraciones cognitivas, porque bloquea los receptores

que están en estas localizaciones. En tejidos periféricos se ubican en ojos, testículos, vejiga urinaria, adipositos y tracto gastrointestinal.

Los agonistas de estos receptores son el tetrahidro-cannabinol sintético y los antagonistas como el rimonabant. Este último se usa para el tratamiento de la obesidad, la cesación de fumar y para mejorar algunos trastornos cognitivos. Aumenta la oxidación de ácidos grasos (se ha comprobado en ratones obesos) corrige la hiperglucemia, reduce la resistencia a la insulina y sus niveles plasmáticos, y actúa a nivel del sistema nervioso simpático vía hipotálamo estimulando la lipólisis. Se mostró eficaz en antagonizar los trastornos de la memoria inducidos por THC y en mejorar la memoria espacial. Si embargo aún no hay estudios del mismo administrado conjuntamente con antidepresivos y/o antipsicóticos.

Los efectos adversos al Rimonabant son náuseas, vómitos, mareos, insomnio, alteraciones del humor, síndrome depresivo en el 10 a 20% de los pacientes tratados. Durante el segundo año de tratamiento los pacientes no bajaron de peso pero siguieron aumentando los niveles de HDL.

Con los otros fármacos relacionados para el tratamiento de las complicaciones en pacientes no esquizofrénicos pero con síndrome metabólico, la droga más inocua parece ser la metformina, porque produce control de la glucemia, de la hiperlipidemia y la disminución del peso. Habría que usarla con ciertos reparos en pacientes con insuficiencia renal o enfermedad respiratoria crónica.

En cuanto a la interacción con agentes hipolipemiantes las estatinas son las más propuestas y de ellas las que menos efectos adversos producen son la pravastatina y la fluvastatina.

Los **fibratos** son altamente tóxicos. En cuanto a las interacciones con anticoagulantes, hay algunos trabajos que asocian el uso de aspirina con aumento de hiperglucemia.

El **clopidogrel** tiene un efecto más favorable como elección en los pacientes psicóticos.

Se han descrito trabajos de tromboembolismo idiopático con clorpromazina, tioridazina y clozapina.

Los controles recomendados en estos pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos, sobre todo atípicos, y con síndrome metabólico son los siguientes:

1. control de la obesidad central;
2. nivel de triglicéridos;
3. nivel de colesterol HDL;
4. presión arterial;
5. glucemia en ayunas.

Bibliografía

Buckley P. F., Miller D. D. y col.: "Clinicians recognition of the metabolic adverse effects of antipsychotic medications". *Journal Clin. Psychiatry*, 2005; 79: 281-288.

Lieberman J. A., Stroup T. S. y col.: "Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia". *N. Engl. J. Med.*, 2005; 353: 1.209-1.223.

Meyer J. M.: "Strategies for the Long-Term Treatment of Schizophrenia: Real-World Lessons From the CATIE Trial". *Journal Clin. Psychiatry*, 2007; 68: 29-33.

Encrucijadas en el tratamiento del trastorno bipolar: la depresión bipolar. ¿Con qué recursos contamos?

MYRIAM MONCZOR

Clínica y evolución de la depresión bipolar

La enfermedad mental es la causa más frecuente de morbilidad en adultos jóvenes en el mundo y el trastorno bipolar es la sexta causa, con una incidencia en la población del 3,4%, si se considera el espectro bipolar, lo que produce una mayor incidencia cuando se la compara con años anteriores.

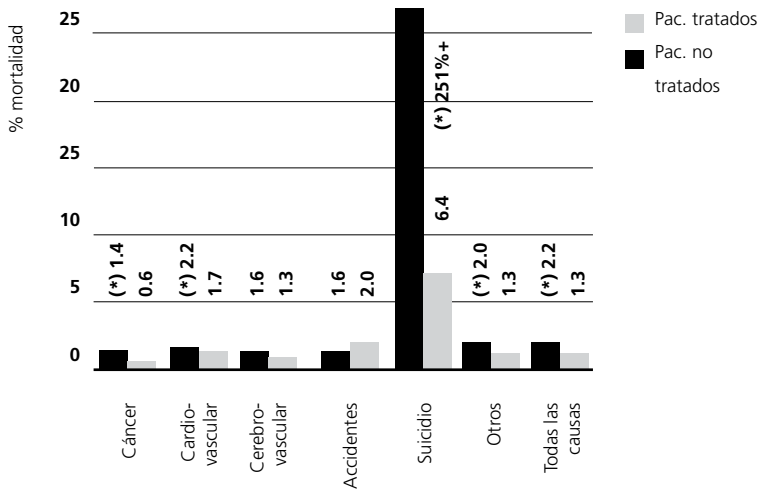
Los pacientes con trastorno bipolar presentan un índice mayor de morbi-mortalidad por causas médicas y por suicidios, con respecto a la población general. [CUADRO 1]

Más allá de los tratamientos adecuados, la recuperación incompleta de los pacientes bipolares luego de los episodios agudos y la continuación del riesgo de recurrencia es del 90%. De los pacientes recuperados de un episodio el 5% recae por mes y el 80% de las recaídas son depresivas.

La depresión es el tipo de episodio que se presenta más frecuentemente en el curso del trastorno bipolar. Los pacientes bipolares de tipo I pasan tres veces más tiempo deprimidos que maníacos, mientras que los

pacientes bipolares de tipo II sufren en el curso del trastorno 37 veces más depresión que hipomanía. En 1921, Kraepelin describió el aumento significativo de los episodios depresivos a lo largo de la vida con respecto a otro tipo de episodios.

CUADRO 1. CURSO Y MORBI-MORTALIDAD DEL TRASTORNO BIPOLAR
(Angst 2000)



La depresión bipolar presenta desafíos permanentes en lo que respecta al diagnóstico, tratamiento, evolución, comorbilidades, riesgo suicida, alta recurrencia y síntomas residuales. Las características clínicas y de curso son diferentes a los de la depresión unipolar.

Presenta más síntomas atípicos: hipersomnias, anergia, hiperfagia, reactividad a estímulos, síntomas psicóticos más frecuentes, estados mixtos con síntomas de manía o hipomanía, ansiedad, agitación, irritabilidad y hostilidad.

Con respecto al curso, la edad de comienzo es más temprana, pudiendo comenzar en la infancia o la adolescencia, los síntomas en el posparto son muy comunes, dando lugar, en ciertas pacientes mujeres, a cuadros de psicosis puerperal. Tiene menor duración que la depresión unipolar, presentándose frecuentemente con un comienzo episódico brusco y la recurrencia es mayor. Todo ello produce cuadros más heterogéneos y difíciles de tratar.

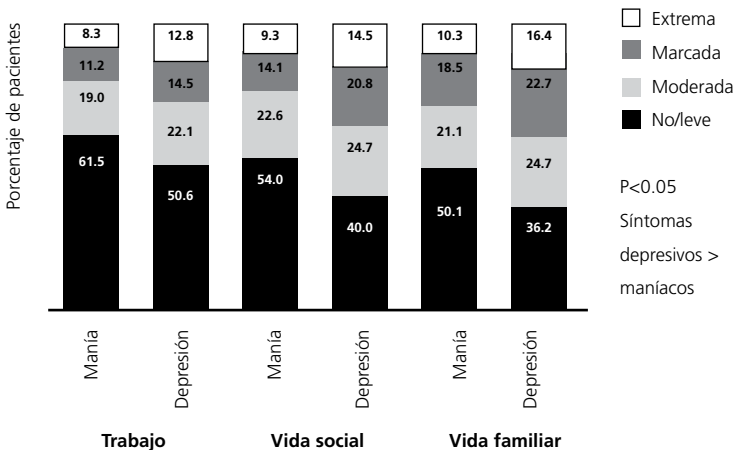
Son predictores de recurrencia: la comorbilidad, el abuso de sustancias que está relacionado básicamente con el riesgo de manía, la presencia de trastornos por ansiedad, la historia de trastornos de la alimentación relacionados con el riesgo de depresión y de traumas tempranos, el antecedente de varios episodios anteriores y la presencia de síntomas residuales.

El trastorno bipolar está asociado, en su evolución, a disfunción psicosocio-cognitiva, que guarda estrecha relación con las recurrencias y la persistencia de síntomas subsindrómicos residuales. La recurrencia de la depresión es determinante del deterioro funcional en la depresión unipolar y en el trastorno bipolar de tipos I y II. Se asocia a un deterioro significativo de la calidad de vida, aún en la depresión subsindrómica como son, por ejemplo, los incrementos en la utilización de los servicios de salud, de conflictos familiares, de pobre funcionamiento social, del ausentismo y pobre rendimiento laboral, del desempleo y del deterioro económico.

Dicha disfunción social es un factor de riesgo de suicidio, al igual que el curso de la enfermedad: recurrencia depresiva, episodios mixtos, manía severa, el ciclado rápido, el comienzo temprano de la enfermedad y las comorbilidades.

En un estudio sobre el impacto de los síntomas maníacos y depresivos en la escala de Disfunción de Sheehan, se observa que los síntomas depresivos están más frecuentemente relacionados con la disfunción que los síntomas maníacos. [CUADRO 2]

CUADRO 2. IMPACTO DE SÍNTOMAS DEPRESIVOS VS. MANÍACOS
(Escala de Disfunción de Sheehan)(Calabrese, 2004)



Los síntomas depresivos bipolares generan más impacto que los síntomas de la depresión unipolar. El deterioro psicosocial persiste luego de la remisión sintomática, lo cual se explica por las siguientes causas:

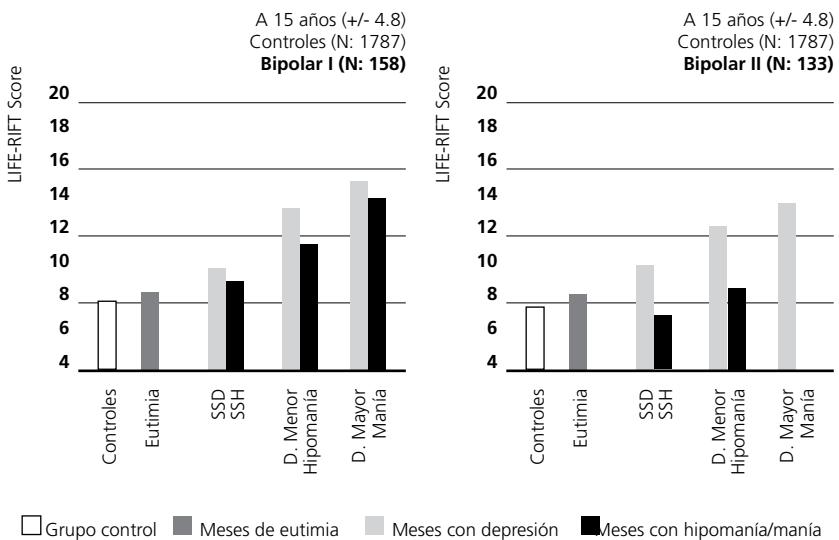
1. presencia de depresión residual o subsindrómica;
2. presencia de déficit neurocognitivos;
3. comorbilidad psiquiátrica o médica; y
4. subdiagnóstico.

La presencia de **depresión residual** o **subsindrómica** aparece en un tercio de los pacientes con depresión uni y bipolar. Continúan aún con síntomas luego del período agudo como son el ánimo deprimido, la culpa, la desesperanza y la disfunción psicosocial.

Los síntomas residuales predisponen a la recurrencia. Se estudió el impacto de los síntomas subsindrómicos depresivos, hipomaniacos y maniacos en la disfunción psicosocial y se concluyó que los síntomas subsindrómicos depresivos están asociados a un deterioro significativo, lo que no se replica con síntomas subsindrómicos hipomaniacos [CUADRO 3].

CUADRO 3. RELACIÓN ENTRE LOS SÍNTOMAS Y EL DETERIORO FUNCIONAL EN EL TRASTORNO BIPOLAR LIFE-RIFT: LONGITUDINAL INTERVAL FOLLOW-UP EVALUATION RANGE OF IMPAIRED FUNCTIONING TOOL

(Judd,2005)



Conclusiones similares se obtuvieron en otros estudios, que demuestran que la depresión subsindrómica genera 3 a 6 veces más deterioro funcional con respecto a pacientes no-deprimidos, y por lo tanto el impacto de los síntomas en la depresión bipolar subsindrómica está subestimado.

La presencia de **déficits neurocognitivos** en el trastorno bipolar produce trastornos cognitivos, a diferencia de lo que se suponía clásicamente en que la presencia de dichos síntomas se atribuía a la esquizofrenia pero no al trastorno bipolar. El trastorno bipolar produce trastornos de la atención, de la *working memory*, de la memoria verbal y visual y de la función ejecutiva. Pacientes con alta recurrencia tienen más afectada la memoria verbal.

Los síntomas cognitivos persisten en períodos de eutimia [CUADRO 4].

CUADRO 4. RENDIMIENTO COGNITIVO EN EL TRASTORNO BIPOLAR TIPO I (25 PACIENTES, 30 MESES)
(Mahli, 2007)

DOMINIO COGNITIVO	TEST	DEPRESIÓN	EUTIMIA	HIPOMANÍA
Función ejecutiva	COWAT	↓		↓
	Animal Naming Test	↓	↓	↓
Memoria	RAVLT			
Atención	SDMT	↓		
	Stroop Task	↓		↓
	Trail Making Test (A)			
Motricidad	Purdue Pegboard	↓		
	Grooved Pegboard	↓		

Se debe tener en cuenta que los estabilizantes de ánimo pueden en algunas ocasiones producir trastornos cognitivos. O sea que el trastorno y su tratamiento pueden profundizar estos síntomas. Los nuevos estabilizantes del humor producen menos alteraciones cognitivas que los anticonvulsivantes más antiguos y el litio.

Las **comorbilidades** del trastorno bipolar son frecuentes con otros trastornos psiquiátricos y enfermedades médicas. El abuso de sustancias y el alcohol, los trastornos por ansiedad y el trastorno fronterizo de la personalidad son los mayor comorbilidad.

El trastorno bipolar ha sido históricamente subdiagnosticado como depresión unipolar, esquizofrenia, trastorno por hiperactividad y trastorno

borderline de la personalidad. En un estudio masivo donde se usó una escala de Trastornos del Ánimo, sólo el 20% de los pacientes bipolares habían sido diagnosticados correctamente.

Neurobiología de la depresión bipolar

El BDNF (Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro), está implicado en el comienzo, curso y tratamiento del trastorno bipolar. La genética, la historia infantil y los estresores a lo largo de la vida, han sido concebidos como causales de la psicopatología desde Freud a la neurobiología actual.

Los estresores repetidos en la infancia y en la adultez, y la enfermedad afectiva recurrente, generan una disminución de BDNF que explica síntomas como los trastornos disfuncionales y cognitivos. Durante los episodios depresivos y maníacos hay disminución de BDNF que aumenta con la recurrencia y la severidad del trastorno, según han evidenciado recientes estudios.

Además, los episodios aumentan el estrés oxidativo celular. Se atribuyen a dichos mecanismos la disfunción cognitiva y general, la mayor refractariedad al tratamiento y una mayor posibilidad de demencia en la vejez en pacientes con alta recurrencia depresiva.

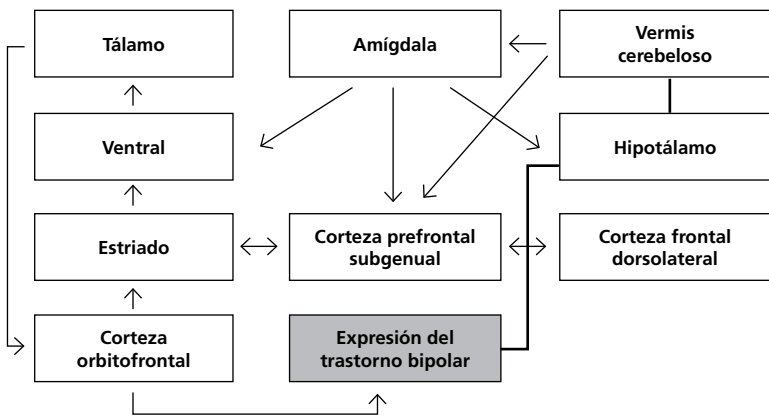
Los polimorfismos del BDNF determinan variables clínicas y evolutivas. Así, el polimorfismo del aminácido valina-66-valina aumenta la vulnerabilidad al comienzo temprano y el ciclado rápido, mientras que valina-66-metionina estaría asociada a una atrofia prefrontal e hipocampal y disfunción cognitiva. En el trastorno bipolar hay una falta de modulación de la corteza prefrontal sobre el circuito límbico. En estudios de neuroimágenes funcionales se observa una hipofunción prefrontal con una hiperactivación límbica [CUADRO 5].

En la resonancia magnética cerebral funcional se observa que durante los tests de atención de los pacientes bipolares eutímicos no medicados se activan diferentes zonas cerebrales que la de los pacientes controles. Mientras que éstos activan el gyrus fusiforme y la corteza prefrontal medial izquierda, los pacientes bipolares activan la amígdala y el parahipocampo izquierdo, la corteza frontal derecha inferior, el hipotálamo, la corteza prefrontal ventral bilateral y la corteza occipital bilateral. Todo ello sugiere la disregulación prefrontal-límbica.

En otros estudios se observa disminución del tamaño del hipocampo y el aumento del tamaño amigdalino con aumento de respuesta del cortisol a la dexametasona y al Factor Liberador de Corticotrofina.

Los fármacos utilizados en el tratamiento del trastorno bipolar aumentan el BDNF: carbonato de litio, valproato, carbamazepina, quetiapina, antidepresivos, electroconvulsivoterapia, estimulación magnética transcraneal, ácidos grasos omega-3 y el ejercicio.

CUADRO 5. MODELO DE EXPRESIÓN DE LOS SÍNTOMAS DEL TRASTORNO BIPOLAR
(Strakowski, 2005)



Tratamiento de la depresión bipolar

Lo frecuente en la clínica y lo dificultoso del tratamiento no se han acompañado de la realización de estudios adecuados y de una unificación de criterios.

En el tratamiento de una depresión bipolar aguda, el primer planteo es la optimización del estabilizante del ánimo que el paciente estuviera tomando y luego las opciones, la combinación con otro estabilizante del ánimo y/o la indicación de un antidepresivo.

Los fármacos que han demostrado eficacia en la depresión bipolar aguda en estudios controlados, randomizados, con adecuado número de pacientes, son la lamotrigina, la quetiapina, la olanzapina y la combinación olanzapina-fluoxetina.

La lamotrigina ha demostrado un efecto antidepresivo significativo con 50-200 mg/d en las diferentes escalas de depresión y en las escalas de funcionamiento global con una eficacia de 51% (200 mg/d), 41% (50 mg/d) y 26% para el placebo.

La quetiapina mostró mejoría de la depresión con 300-600 mg/d, no habiéndose observado diferencia significativa entre ambas dosis que fueron evaluadas con la escala de depresión de Montgomery-Åsberg en pacientes bipolares de tipo I y II.

Los estudios de la combinación olanzapina-fluoxetina mostraron eficacia en ambos grupos de pacientes, siendo la combinación más eficaz entre la 4ª y 8ª semanas de tratamiento. El índice de switch maniaco no se incrementó con el agregado de la fluoxetina.

En otro estudio en que se asoció el carbonato de litio a la imipramina, paroxetina o placebo, se concluyó que concentraciones plasmáticas de litio mayores a 1 mEq/l, son tan eficaces en monoterapia como la asociación con antidepresivos. La combinación de un antidepresivo aporta eficacia con menores concentraciones de litio.

En un estudio de meta-análisis se comprobó que en el tratamiento de mantenimiento la eficacia del litio es menor en la depresión bipolar, que para la prevención de episodios maniacos. Conclusiones similares se obtuvieron cuando se comparó el litio con lamotrigina en la prevención de la depresión bipolar.

En los estudios de Calabrese se administró lamotrigina (50, 200, o 400 mg/d), litio (0,8-1,1 mEq/L) o placebo por 18 meses a pacientes bipolares I con episodio depresivo reciente. La lamotrigina fue más eficaz en la prevención de la depresión, mientras que el litio en la prevención de la manía.

En un estudio publicado sobre fármacos en depresión bipolar I y II resistente, se evaluó eficacia de lamotrigina, inositol y risperidona en pacientes que no habían respondido a estabilizantes del ánimo y antidepresivos, observándose diferencia significativa con la asociación en la recuperación, pero en cambio la lamotrigina produjo mejoría en las escalas de depresión y funcionamiento global.

Recientemente en un estudio donde se compararon en forma doble ciega la lamotrigina con la combinación de olanzapina-fluoxetina en pacientes con depresión bipolar I, la eficacia fue similar, con una leve ventaja para los pacientes con olanzapina-fluoxetina. Sin embargo los pacientes con la combinación tuvieron diversos efectos adversos metabólicos.

En función de la encrucijada de si agregar un segundo estabilizante del ánimo o un antidepresivo a pacientes bipolares deprimidos, en el año 2000 se estudió asociar a un estabilizante del ánimo de base (litio o divalproato), la paroxetina durante 6 semanas. Ambos grupos mejoraron con eficacia similar; pero los pacientes con dos estabilizantes tuvieron más efectos adversos.

En los últimos años, se produjo una acentuación de la discusión sobre el riesgo-beneficio de la utilización de antidepresivos en el tratamiento de la depresión bipolar.

Cuando se incorporaron los primeros 500 pacientes al estudio STEP-BD (*Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder*), y se les preguntó que fármacos se les había indicado, la de antidepresivos fue muy frecuente. Se observó que tomaban estabilizantes del ánimo el 71,9%, antidepresivos el 40,6%, nuevos anticonvulsivantes el 31,8%, neurolépticos atípicos el 27,2% y benzodiazepinas el 25%.

Los beneficios de la indicación de un antidepresivo son la eficacia en depresión y prevención de las recaídas depresivas y la disminución de los intentos de suicidio y los riesgos de su uso es el *switch* hipomaniaco o maniaco, la aceleración de los ciclos y la duda de si previenen el suicidio más que el litio.

En el estudio de Altshuler se observó un aumento significativo del riesgo de recurrencia depresiva con la discontinuación de los antidepresivos con seguimiento a un año con respecto a los pacientes que continuaron con antidepresivo.

El riesgo de manía no se incrementó significativamente con la continuación del tratamiento. La conclusión fue que el mantenimiento del antidepresivo asociado al estabilizante del ánimo puede ser lo mejor en algunos pacientes con depresión bipolar.

En otras revisiones la incidencia de *switch* y aceleración de ciclos según el antidepresivo fue mayor que la prevención que ejercen los estabilizantes del ánimo. Concluyeron que los antidepresivos producen un incremento significativo de episodios maniacos, por lo que deben ser reservados para casos severos. Los antidepresivos deben ser discontinuados luego de la recuperación del episodio depresivo y mantenidos sólo en pacientes que recaen con la suspensión del antidepresivo: 15 - 20% de los pacientes con depresión bipolar.

En un estudio reciente doble ciego, controlado, se administró bupropión, paroxetina o placebo a 366 pacientes con depresión bipolar durante 26 semanas, asociados a estabilizantes del ánimo. Se concluyó que la asociación de antidepresivos no aumenta la eficacia del tratamiento ni la incidencia de *switches* hipomaniacos o maniacos.

Los fármacos de primera línea para el tratamiento de la depresión bipolar: olanzapina, olanzapina-fluoxetina, quetiapina y lamotrigina, no han mostrado aumentar el riesgo de *switch*.

Cuando se asoció antidepresivos: bupropión, sertralina o venlafaxina

a pacientes en tratamiento con estabilizantes del ánimo, los tres antidepresivos fueron eficaces, con una respuesta del 49-53% y 34-41% de remisión. Los pacientes con venlafaxina tuvieron significativamente más *switches* hipomaniacos y maniacos que aquellos con sertralina o bupropión.

Son factores que aumentan el riesgo de *switch*: la indicación de antidepresivos tricíclicos, la historia de *switch* por antidepresivos, el temperamento hipertímico, la presencia de alcoholismo comórbido o ansiedad comórbida, el género femenino, la edad temprana.

En la peripubertad se presentan más *switches* que en la adolescencia, el polimorfismo genético del transportador corto de serotonina (s/s o s/l 5-HTTLPR), y los pacientes bipolares I presentan significativamente más *switches* que pacientes bipolares II.

Desde el año 2001 se ha observado un menor porcentaje de *switch* debido a la ausencia de indicación de antidepresivos tricíclicos y la constante asociación de estabilizantes del ánimo al tratamiento de la depresión bipolar.

Hay nuevos fármacos en evaluación para el tratamiento de la depresión bipolar: el pramipexol, el modafinilo, los ácidos grasos omega-3 y el riluzol.

Las psicoterapias siguen ocupando un lugar fundamental en el tratamiento de pacientes bipolares, fundamentalmente las de tipo psicoeducativa.

Además del trabajo subjetivo con el paciente, las psicoterapias cumplen un rol más objetivo y psicoeducacional orientado al monitoreo del estado de ánimo del paciente, en función de las posibles intervenciones, a la producción de la disminución de las recurrencias, según se ha demostrado en diferentes estudios, a la mejoría de los síntomas residuales, a la disminución del número de hospitalizaciones, al tratamiento de las comorbilidades, al mejor manejo del estrés, a la adaptación laboral, familiar y social, a mejorar la contención familiar y social trabajando con la familia o personas allegadas al paciente, la adherencia al tratamiento y la aceptación de efectos secundarios inevitables.

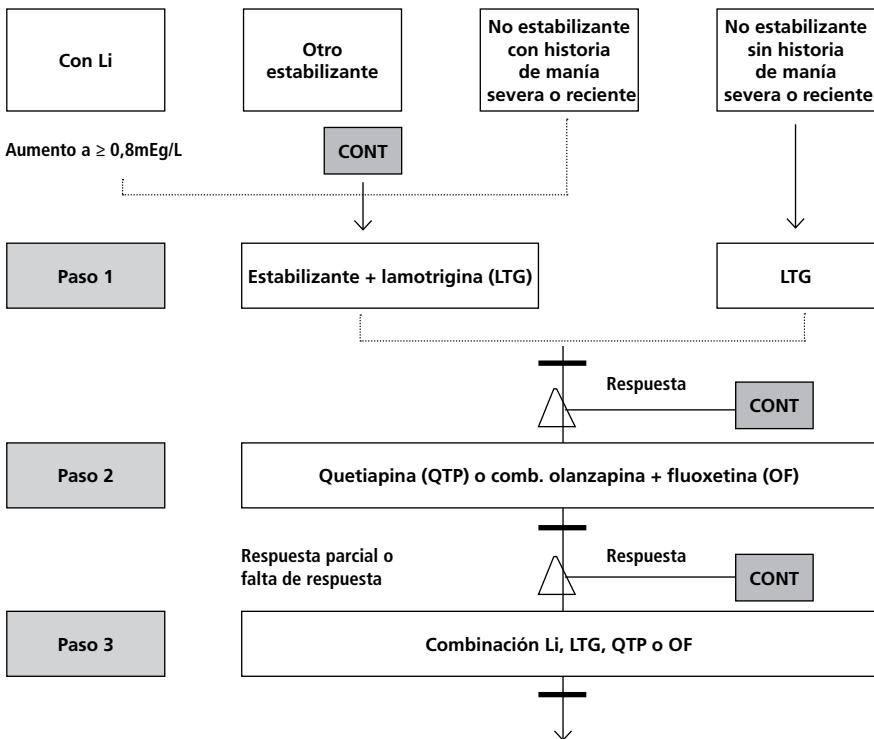
En un estudio en el marco del STEP-BD, una evaluación randomizada con 293 pacientes bipolares I y II de cuatro psicoterapias (familiar, cognitiva, interpersonal o de seguimiento) asociadas al tratamiento farmacológico los pacientes con psicoterapia tuvieron mayor y más rápida recuperación de su depresión bipolar.

Los algoritmos para el tratamiento de la depresión bipolar aguda y para el tratamiento de mantenimiento de pacientes bipolares deprimidos se encuentran en los cuadros siguientes. [CUADROS 6, 7 Y 8]

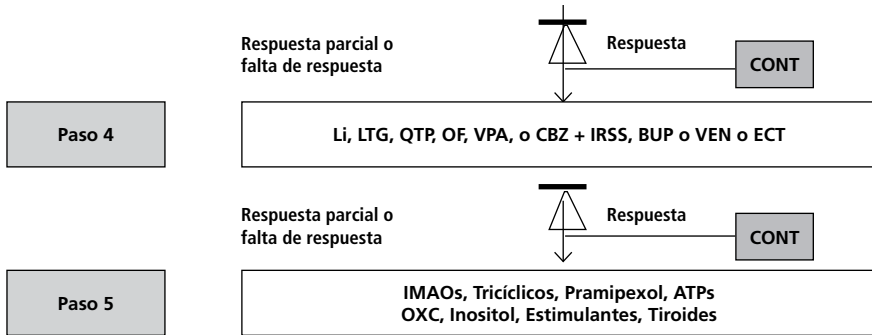
El paradigma del trastorno bipolar ha cambiado en los últimos años con los nuevos conocimientos acerca de los mecanismos íntimos genéticos y neurobiológicos relacionados con el trastorno, y su modificación a través de los recursos terapéuticos.

El tratamiento del trastorno bipolar no es sólo la prevención o el entencimiento de la ciclización: es fundamental trabajar en la recuperación funcional de los pacientes en diversas áreas vitales para mejorar su calidad de vida.

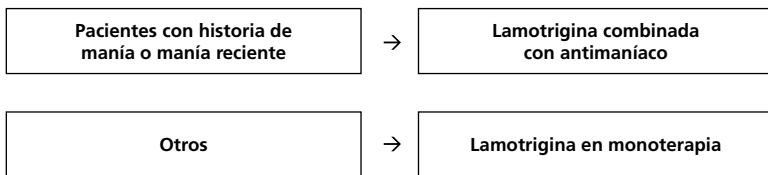
CUADRO 6. TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN BIPOLAR AGUDA (ALGORITMO I)
(Suppes, 2005)



CUADRO 7. TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN BIPOLAR AGUDA (ALGORITMO II)
(Suppes, 2005)



CUADRO 8. TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN BIPOLAR AGUDA (ALGORITMO III)
(Suppes, 2005)



Nivel II: Litio

Nivel III: Combinación de antimaníaco con antidepresivo, incluyendo la combinación olanzapina/fluoxetina.

Nivel IV: Valproato, carbamazepina, aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona.

Nivel V: Antipsicóticos típicos, oxcarbazepina, ECT.

Bibliografía

Altshuler L.L., Suppes T, Black D y col.: "Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up"; *American J Psychiatry* 2003; 160 (7): 1252-1262.

Altshuler L.L., Gitlin MJ, Mitz J y col.: "Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder"; *Journal Clin. Psychiatry* 2002; 63: 807-811.

Altshuler L.L., Post RM, Black D y col.: "Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder results of a large, multisite study"; *Journal Clin Psychiatry* 2006; 67: 1.551-1.560.

Altshuler L.L., Suppes T, Black D y col.: "Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants"; *American J Psychiatry* 2006; 163(2): 313-315.

Angst J.: "Historical perspectives and natural history of bipolar disorder"; *Biological Psychiatry* 2000; 48, 445-457.

Bowden C.L., Calabrese J.R., Sachs G. y col.: "A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder"; *Archives Gen Psychiatry* 2003; 60 (4): 392-400.

Brown E.B., Mc Elroy S.L., Keck P.E. y col.: "A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine / fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression"; *Journal Clin. Psychiatry* 2006; 67 (7): 1025-1033.

Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G. y col.: "A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder"; *Journal Clin Psychiatry* 2003; 64 (9): 1013-1024.

Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G.S. y col.: "A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group; *Journal Clin. Psychiatry* 1999; 60 (2): 79-88.

Calabrese J.R., Hirschfeld R.M., Frye M.A. y col.: "Impact of depressive symptoms compared with manic symptoms in bipolar disorder: results of a U.S. community-based sample"; *Journal Clin. Psychiatry* 2004; 65(11): 1499-1504.

Calabrese J.R., Keck P.E., Macfadden W. y col.: "A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression"; *American J Psychiatry* 2005; 162 (7): 1351-1360.

Cunha A.B., Frey B.N., Andreazza A.C. y col.: "Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes". *Neurosci Lett.* 2006; 398 (3): 215-219.

Daban C., Martínez Aran A., Torrent C. y col.: "Cognitive functioning in patients receiving lamotrigine: a preliminary results". *Journal Clin Psychopharmacol* 2006; 26 (2): 178-181.

Duman R.S., Monteggia L.M.: "A neurotrophic model for stress-related mood disorders"; *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1.116-1.127.

Freeman M.P., Hibbeln J.R., Wisner K.L.: "Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry". *Journal Clin. Psychiatry* 2006; 67(12): 1954-1967. Review Erratum in: *Journal Clin Psychiatry* 2007; 68 (2): 338.

Geddes J.R., Burgess S., Hawton K. y col.: "Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials; *American J Psychiatry* 2004; 161 (2): 217-222.

Ghaemi N.S., Saggese J., Goodwin F.K.: "Diagnosis of bipolar depression, en *Bipolar Depression: a comprehensive guide*", Ed El Mallakh y Ghaemi, American Psychiatric Publishing, 2006.

Ghaemi N.S.: "Pharmacological treatment patterns at study entry for the first 500 STEP-BD participants"; *Psychiatric Services* 2006; 57: 660-665.

Ghaemi S.N., Hsu D.J., Soldani F. y col.: "Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution; *Bipolar Disorder* 2003; 5(6): 421-433.

- Ghaemi S.N., Rosenquist K.J., Jo J.Y. y col.:** "Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression; American J Psychiatry 2004; 161 (1): 163-165.
- Gijsman H.J., Geddes J.R., Rendell J.M. y col.:** "Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials"; American J Psychiatry 2004; 161 (9): 1.537-1.547.
- Gyulai L., Bowden C.L., Mc Elroy S.L. y col.:** "Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression; Neuropsychopharmacology 2003; 28 (7): 1.374-1.382.
- Hirschfeld R.M., Lewis L., Vornik L.A.:** "Perceptions and impact of bipolar disorder how far have we really come?"; Journal Clin. Psychiatry 2003; 64: 161-174.
- Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J. y col.:** "Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders"; Archives Gen Psychiatry 2005; 62: 1.322-1.330.
- Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J. y col.:** "The long term natural history of the weekly symptomatic of bipolar I disorder"; Archives Gen Psychiatry 2002; 59: 530-537.
- Judd L.L., Schettler P.J., Akiskal H.S. y col.:** "Long term symptomatic status of bipolar I vs bipolar II disorder"; Int J Neuropsychopharmacol 2003; 60: 261-269.
- Kennedy N., Foy K., Sherazi R. y col.:** "Long term social functioning after depression treated by psychiatrists: a review; Bipolar Disorder 2007; 9: 25-37.
- Kennedy S.E., Zubieta J.K.:** "Neuroreceptor imaging of stress and mood disorders". CNS Spectr 2004; 9 (4): 292-301.
- Kraepelin K.:** "Manic Depressive Insanity and Paranoia". Edinburgh, E&S Livingstone, 1921.
- Machado-Vieira R., Dietrich M.O., Leke R.:** "Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode". Biol Psychiatry. 2007; 61 (2): 142-144.
- Malhi G.S., Ivanovski B., Hadzi-Pavlovic D. y col.:** "Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia"; Bipolar Disord 2007; 9: 114-125.
- Miklowitz D.J., Otto M.W., Frank E. y col.:** "Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program". Archives Gen Psychiatry 2007; 64 (4): 419-426.
- Murray C., Lopez A.D., Jamison D.T.:** "The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions"; Bull World Health Organ 1994; 72: 495-509.
- Muzina D.J., Calabrese J.R.:** "Recent placebo-controlled acute trials in bipolar depression: focus on methodology". Int J Neuropsychopharmacol. 2003; 6 (3): 285-291.
- Nemeroff C.B., Evans D.L., Gyulai L. y col.:** "Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression"; American J Psychiatry 2001; 158 (6): 906-912.
- Nierenberg A.A., Ostacher M.J., Calabrese J.R. y col.:** "Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone"; American J Psychiatry 2006; 163 (2): 210-216.
- Perlis R.H., Ostacher M.J., Jayendra K.P. y col.:** "Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the STEP-BD"; American J Psychiatry 2006; 164(3): 217-224.
- Post R.M., Altshuler L.L., Leverich G.S. y col.:** "Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline"; British J Psychiatry 2006; 189: 124-311.
- Post R.M., Denicoff K.D., Leverich G.S. y col.:** "Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method"; Journal Clin. Psychiatry 2003; 64: 680-690.

Post R.M.: "Neurobiology of bipolar depression: implications for treatment: Simposium The prevailing predominant pole of bipolar depression", APA meeting, San Diego, mayo 2007.

Post R.M.: "Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications"; *Journal Psychiatric Res* 2007; 41 (12): 979-990.

Sachs G.S., Nierenberg A.A., Calabrese J.R. y col.: "Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar disorder"; *New England J Medicine* 2007; 356: 1711-1722.

Sachs G.S.: "Medical comorbidities with bipolar disorder", en Simposium Rethinking Bipolar Disorder; APA meeting, San Diego, mayo 2007.

Solomon D.A., Keitner G.I., Miller I.W. y col.: "Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder"; *Journal Clin. Psychiatry* 1995; 56 (1): 5-13.

Strakowski S.M., Adler C., Holland S.K. y col.: "A preliminary fRM study of sustained attention in euthymic, unmedicated bipolar disorder"; *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1734-1740.

Strakowski S.M., Del Bello M.P., Adler C.M.: "The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings"; *Molecular Psychiatry* 2005; 10: 105-116.

Suppes T., Dennehy E.B., Hirschfeld R.M. y col.: "The Texas implementation of Medication Algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder"; *Journal Clin. Psychiatry* 2005; 66: 870-886.

Thase M.E.: "Head-to-head comparison of olanzapine/fluoxetine combination and lamotrigine in bipolar I depression". *Curr Psychiatry Rep.* 2006; 8 (6): 475-477.

Tohen M., Vieta E., Calabrese J.R. y col.: "Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression"; *Journal Clin. Psychiatry* 2003; 60 (11): 1079-1088.

Vieta E., Cieza A., Stucki G. y col.: "Developing core sets for persons with bipolar disorder based on the International Classification of Functioning, Disability and Health"; *Bipolar Disord* 2007; 9: 16-24.

Yatham L.N., Lecrubier Y., Fieve R.R. y col.: "Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients"; *Bipolar Disord* 2004; 6: 379-385.

Young L.T., Joffe R.T., Robb J.C. y col.: "Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression"; *American J Psychiatry* 2000; 157 (1): 124-126.

Zarate C.A. Jr, Quiroz J.A., Singh J.E. y col.: "An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression". *Biological Psychiatry* 2005; 57 (4): 430-432.

Subjetividad y psicofármacos

JOSÉ PABLO FEINMANN

Mi propósito es hablar desde el campo de la filosofía y de la literatura. En general, los filósofos y los literatos no son muy afectos a las pastillas, me refiero a los psicofármacos. Tengo amigos literatos que fuman “porros” y beben whisky y cenan con abundante (o más que abundante) vino y son muy felices. Solo que, con frecuencia, se sienten deprimidos y empiezan a hablar de suicidas célebres: Nietzsche, Hemingway o Jean Améry o Primo Lévi. Pero si uno les pregunta si se sienten mal o están deprimidos, y les dice que los psicofármacos los pueden ayudar, lo sienten como una agresión a su libertad.

El psicofármaco -argumentan- va a herir su espontaneidad, su libertad, su autonomía y su subjetividad. Concluyen por fin: mi subjetividad tiene que ser libre y no puede estar condicionada por una sustancia externa que va a restar densidad a mis decisiones.

Además hay una postura de decir “yo me la banco sólo”. Por ejemplo, en la revista Noticias, hace unos años, hablé, en un reportaje, del beneficio que me había ocasionado después de la crisis que había tenido por una novela muy intensa que había escrito, el uso de fluoxetina, y que hasta sonaba muy bien ese nombre, agregué, que tenía un sonido casi alegre. Esto desencadenó la realización de una encuesta entre actores y periodistas y todos respondieron en contra: decían que condicionaba la

libertad, producía manías. Y sobre todo: que condicionaba la libertad del sujeto, su autenticidad. Este es el punto: el psicofármaco quita espontaneidad. Uno deja de ser el que era no bien empieza a tomar algún psicofármaco. A muchos dan ganas de decirles: “Para ser lo que sos tomate cualquier cosa, un purgante aunque sea, pero cambiá”. No sé por qué algunos están tan seguros de lo que son. Es terror a cambiar. ¿En qué me voy a convertir? El terror que tienen todos con este tipo de cosas es el tomarlas para siempre, todos piensan que pueden entrar y luego no salir.

Yo, que soy un muy feliz consumidor de algunos psicofármacos, todos recetados y vigilados por un gran especialista, les recomiendo a mis amigos filósofos que la libertad la van a poder manejar mejor si no están dominados por esos síntomas horribles. En verdad, un filósofo que se mete abajo del sillón o dentro del placard para defenderse del mundo exterior no va a pensar muy adecuadamente. En principio, porque va a tener que salir del placard.

Hablando de mundo exterior vamos a hablar del filósofo que instauró la subjetividad como centro de la reflexión sobre lo real. Este filósofo es Descartes. Con él la subjetividad pasa a ocupar un lugar central en la reflexión psicológica. Y, desde luego, filosófica.

Esto no había ocurrido con los griegos, que tenían un enfrentamiento directo con la realidad, que no ponía ni al hombre ni a la subjetividad en el centro de la fundamentación de lo real.

Durante el largo período de la edad media la subjetividad es barrida por la presencia absoluta de Dios, de la teología del medioevo. Es decir, que primero está Dios y el hombre está en una posición subalterna.

Durante la edad media, la presencia tan “total” del Dios cristiano hace que el único que tenga decisión sobre algo tan evanescente como la “verdad” sea Dios, porque él es el que decide y a él nos tenemos que remitir para confesar y sosegar nuestros dolores.

Aquí surge lo que se llamó el poder pastoral. Es el pastor el que tiene el poder sobre aquellos que vienen al ejercicio de la confesión. La gente se confiesa ante el pastor. El pastor es el que tiene el dominio sobre todos aquellos que incurrn en la actitud confesional.

La figura del pastor la va a encontrar Foucault como figura de poder y lo llama estado pastoral. En este sentido señala a los médicos -a la práctica de la medicina en establecimientos creados para ello- como los nuevos pastores, los pastores de la modernidad, los que reemplazan al pastor y reciben la confesión del paciente. El poder se ejercería ahora desde el consultorio, lo que los coloca a ustedes en una posición privilegiada.

El punto de reflexión es cómo ejercer ese poder, si en beneficio de la libertad de aquél que acude al poder para que sosiegue sus dolores, o en detrimento de esa libertad que ejerciendo sobre el sujeto la sujeción que puede instrumentar el que escucha sus padecimientos, y puede curarlos beneficiosamente o sosegar esos dolores motivando la libertad de aquel que viene a confesarlos, o sometiéndolo o sujetándolo al nuevo poder pastoral, que sería el de una medicina que obedece a los dictámenes de un Estado que desea siempre conservar los patrones de poder establecidos en la sociedad.

Este es –someramente expuesto– el enfoque realizado por Foucault sobre el poder pastoral, donde en la edad media con la presencia absoluta del Dios cristiano, la subjetividad no puede ocupar ningún lugar de privilegio, porque aquél que decide y aquél a cuya promesa el hombre del medioevo espera someterse, es Dios, por mediación del pastor que ejerce su poder de sujeción del sujeto en el confesionario. El hombre del medioevo cree en esa promesa divina del final de la vida humana en un Reino de los Cielos. Llamamos a esto una teleología de la historia. La historia tiene una finalidad. Esa finalidad es, para el cristianismo, atravesar este “valle de lágrimas” y esperar la llegada del Reino de los Cielos, el cumplimiento de la Promesa Divina, en que todos los dolores quedarán saldados, cada sufrimiento encontrará su sentido, todo dolor será sosegado.

El gesto de Descartes en ese sentido es uno de los más subversivos de la historia humana. Si bien el que pronunció la frase “Dios ha Muerto” es Nietzsche, el que mató a Dios es Descartes, que con el Discurso del Método de 1637, escrito en Holanda porque tenía mucho miedo a la Inquisición, y Holanda era un país de tradiciones liberales menos dominado por el poder de esa Inquisición, que era, en rigor, impiadosa, y se había ya cobrado la vida de Giordano Bruno, había atemorizado a Copérnico y había conseguido la abjuración de Galileo.

En este discurso cartesiano, la subjetividad pasa a estar en primer término. Porque va a decir “dudo de todo”. Al decir esto, duda de Dios. Si de algo no podía dudar un hombre del medioevo era de Dios. Entonces, al decir que duda de todo, de lo único que no puede dudar es de su duda. Al no dudar de mis dudas –dice Descartes– advierto que de lo que no puedo dudar es de mí mismo, y yo soy aquel que duda, y dudo porque pienso. En consecuencia, extrae de la razón el fundamento absoluto de la filosofía. La filosofía parte de la subjetividad. El punto de partida fundamental de la filosofía es el Ego Cogito.

Entonces, Descartes se pregunta por la realidad externa. Porque aquello que veo ahí afuera, no tengo ninguna prueba para demostrar que, en efecto, está ahí. Que es. Pero supongo que si hay un Dios, no me va a engañar. Con lo que parece que Descartes se sometió a Dios en este punto. ¿No era el *cogito ergo sum* el fundamento supremo y absoluto de la filosofía? ¿Que significa esta recurrencia a Dios? Luego se pregunta cómo probar la existencia de Dios. Desde luego, tiene que hacerlo. Pues si yo digo: afuera hay cosas y sin duda debe haberlas pues yo las veo y si las viera y no existieran Dios me estaría engañando, es decir, si he decidido recurrir a la veracidad divina para salir del *cogito* tengo que demostrar que ese Dios al que tan necesariamente recurro existe. Se plantea aquí para Descartes el problema de la prueba ontológica. La demostración del ser de Dios. Dios (dice) debe existir porque existe en mí la idea de la perfección, y si esto es así debe existir un ser perfecto.

Interesa observar que la idea de Dios la extrae de la subjetividad. Ya que deduce la idea de Dios desde el *cogito*. Puesto que existe en el *cogito* la idea de la perfección debe existir también un ser perfecto. Observen cómo Descartes sigue saludablemente, diría, pues aquí empieza la Modernidad, moviéndose en los dominios del *cogito*. Su prueba ontológica (demostración del ser de Dios) parte de la conciencia.

Esta subjetividad cartesiana, este ego cartesiano ha sido agredido desde muchos lugares a lo largo de la historia de la filosofía. Las filosofías idealistas tienen un desarrollo lineal en Kant, en el cual el sujeto sigue teniendo su centralidad, esta centralidad subjetiva sigue en Kant.

¿Desde donde comienza a ser socavada la centralidad del sujeto cartesiano? Uno de los que más agrede a este sujeto es Nietzsche diciendo que “el mundo de la vida es el más importante”. Dirá que Platón instauró una división entre el mundo ideal y el mundo real, y puso los ideales en el mundo ideal. Habría en Platón un mundo sensible y un mundo suprasensible. Los valores supremos: El Bien, la Verdad y la Belleza, pertenecen al mundo suprasensible y el hombre no tiene acceso a ellos. Aquí interviene el tema de la caverna que es conocido y en el que no voy a entrar. Lo que importa es esta división platónica entre dos mundos: el sensible y el suprasensible. Uno es el de las ideas y el otro es el de la vida. Nietzsche se va a oponer fieramente porque dirá que los valores fundamentales son los de la vida, que en la vida hay un devenir y que si existe ese devenir es porque lo que se expresa en la vida es el gran valor, el valor supremo, que es el de la voluntad de poder. La vida deviene porque la voluntad de poder quiere tener más poder. Hay, de este modo, un devenir

de la vida y de la historia. Lo que impulsa a la historia es ahora la voluntad de poder que es la vida misma en desarrollo.

La subjetividad es cuestionada desde un vitalismo que hiere a la razón postulando a la vida instintiva de la voluntad de poder como la centralidad del pensamiento filosófico. Nietzsche dice la frase “Dios ha muerto” y, en verdad, va a postular que lo que existe es la vida, la voluntad de poder y el devenir de la voluntad de poder.

Habría, en Nietzsche, una gran valoración de los instintos. El hombre que no obedece a sus instintos está cercenándose, hay una exaltación de lo instintivo. En su primera obra fundamental, *El origen de la tragedia*, hay una diferenciación entre lo apolíneo y lo dionisiaco. Lo apolíneo sería lo racional, lo dionisiaco sería la embriaguez, es perderse en la fiesta de los instintos.

Hay una frase de Hegel, que es un pensador infinito, que define la verdad como “esa embriaguez a la que todo miembro se entrega”. Cito de memoria: “La verdad es el todo, en el que cada miembro se entrega a la embriaguez”. Con lo cual no concibe la verdad como una unidad, sino como una pluralidad, la verdad es el todo en el cual cada uno de los elementos se entrega a su embriaguez. Ciertamente es que después viene la totalización dialéctica que concilia los elementos contradictorios, pero aún en ese momento “el delirio báquico” sigue presente. He aquí la frase de Hegel: “La verdad es el delirio báquico en el que cada miembro se entrega a la embriaguez”. ¿No es formidable? Esta embriaguez, que señala Hegel, es retomada por Nietzsche, pese a todos los conflictos y diferencias que tenía con el gran maestro, y concibe a este tipo de verdad, la verdad de la embriaguez, como la verdad del culto dionisiaco. Que radica en la exaltación de lo instintivo llevado a tal extremo que, en él, se llega a perder el principio de individuación.

Todo esto poco tiene que ver con el hombre cartesiano que partía de una subjetividad translúcida, transparente a sí misma. Se trata, en Descartes, de una subjetividad no herida por los instintos. Esto no le importaba a Descartes. Para él era historia antigua, viejos mitos paganos. El instaura en la centralidad la subjetividad del hombre, la razón. Es el hombre el que ahora hace la Historia. Ya no espera nada de Dios. Ahora está él en la centralidad y es él (el hombre de la burguesía capitalista) el que hace la historia.

Veamos como el tiempo histórico se acelera después de Descartes. Trece siglos de medioevo son trece siglos donde el hombre espera todo de Dios. De este modo, la historia permanece casi inmóvil porque –para

decirles la verdad- Dios, hasta donde yo sé, no se ocupa mucho de la historia humana. Y es mejor para El que pensemos así porque si pensáramos que hace algo tendríamos que decir como dice un personaje de Woody Allen en esa encantadora comedia musical que hizo y se llama Todos dicen te quiero: habría que hacerle un juicio por mala praxis.

De 1637 a 1789 hay muy poco tiempo. De modo que cuando Descartes dice “pienso, luego existo”, la cabeza de Luis XVI empieza a rodar. Porque de ahí a la revolución francesa hay muy poco. Una revolución se hace cuando el hombre es puesto sobre la centralidad de la historia y del conocimiento, sin esto no hay posibilidad de cambiar ni de hacer la historia, de transformarla.

La historia, como dice Marx, es lo que los hombres hacen en determinada circunstancia. Los hombres hacen la historia condicionados por circunstancias materiales, pero todo aquello que condiciona a los hombres no les quita el poder que tienen de hacer la historia.

Esta aceleración de la historia a partir de la centralidad donde Descartes pone al hombre, sigue su curso con Nietzsche. Nietzsche es el pensador de la unidad alemana. Cuando Nietzsche piensa es el momento en que Alemania, con Bismarck a la cabeza, gana la guerra con Francia y el Imperio alemán comienza a unificarse con la filosofía de la voluntad de poder. No es casual que la filosofía de la voluntad de poder encuentre finalmente su expresión política adecuada en el nacional-socialismo, que es una concepción política de la expansión. La expansividad alemana tiene mucho que ver con la expansividad de la voluntad de poder que plantea Nietzsche. La voluntad de poder sólo puede conservarse en la medida en que crece. Así que esta voluntad de poder no estaba calculada en la subjetividad traslúcida de Descartes. Ahora, ¿es el hombre un ser traslúcido para sí mismo?

Quien va a herir profundamente la subjetividad cartesiana va a ser Freud. Si algo no esperaba Descartes, era a Freud. La aparición del inconsciente, que es lo que aporta Freud al pensamiento filosófico, viene a cuestionar en profundidad esa concepción del *cogito* como algo transparente a sí mismo, como fundamento que no remite a nada sino a sí mismo. Como fundamento incondicionado. Freud le dice a Descartes que el hombre no es tan libre como cree, y ésta es una apreciación muy sensata. El sujeto está dividido, está cuestionado, el sujeto narcisista de Descartes ha sufrido en su orgullo un golpe muy poderoso. Este sujeto no ejerce el absoluto control sobre sí mismo.

Esto es lo que siente uno cuando está enfermo. Cuando uno está

enfermo se asombra del deterioro de su subjetividad y no comprende cómo la reflexión no lo puede arrancar de aquello que le pasa. Tampoco comprende eso que le pasa.

Un filósofo no puede entender por qué a partir de cierto momento de su vida empieza a lavarse las manos treinta veces por día. ¿Dónde está mi subjetividad? ¿Dónde está mi libertad? Hay algo que me cohesiona tan poderosamente que me lleva a hacer cosas que no deseo hacer.

Esto nos lleva al extremo de decir que el hombre no es un ser libre, es víctima de sus enfermedades, de sus instintos no controlados. Desde aquí se le puede señalar a Descartes que el sujeto no es transparente a sí mismo, señalarles a los filósofos que la libertad del individuo, que esa libertad no es tan absoluta porque está herida por el inconsciente, que genera síntomas que sorprenden, y lo que más sorprende es que uno no puede controlarlos y termina esclavo de ellos.

Hay un pequeño estudio de Freud que se llama *El malestar en la cultura* donde plantea la cultura como la represión de los instintos. Freud tomó mucho de Nietzsche y de Dostoievsky, a quien admiraba. La literatura tiene mucho que ver con todas estas cuestiones. Hay una breve estrofa del poeta William Blake que dice que todo deseo reprimido engendra a éste, ahí tenemos un poeta entendiendo muy profundamente la conciencia y el inconsciente. Esto puede ser entendido como la lucha entre el bien y el mal. Dostoievsky decía que el bien y el mal luchan eternamente y el campo de batalla es el corazón del hombre, con lo que quería decir que el bien y el mal luchan en un terreno en el cual el hombre puede elegir entre uno y otro.

Aquí está el problema de la libertad. La libertad del sujeto en el siglo XX es aquella cosa que nos hace ser responsables de lo que elegimos, de los actos que cometemos y las decisiones que tomamos. Lo que es más denso todavía es que la libertad del individuo es lo único que puede hacerlo responsable de sus acciones y es lo único que nos puede llevar a la fundamentación de una moral. Tengo, entonces, que preservar la libertad y la autonomía, y la responsabilidad de cada individuo, porque, si no, no puedo admitir sobre ellos ningún juicio.

Si el individuo está totalmente determinado por su contexto histórico, es decir, que surge en medio de un contexto histórico, de una situación que él no ha elegido, surge en medio de una lengua que le habla durante años mientras es un niño y él no la ha elegido, es una especie de esponja de palabras y cuando comienza a hablar habla con las palabras que fue recibiendo. Lejos de dominar una lengua es dominado por la

lengua. De aquí a esa definición lacaniana de que el inconsciente está estructurado como un lenguaje hay un sólo paso.

Yo plantearía desde una filosofía del sujeto que, en algún momento, todos tenemos que añadir una palabra nueva a todas aquellas que hemos recibido. En ese sentido hay una notable frase del gran filósofo de la libertad del siglo XX, Jean Paul Sartre que dice: “Cada uno de nosotros es lo que hace con lo que hicieron de él”.

Todo lo que les vengo diciendo confluye en esto: si uno es lo que hace con lo que hicieron de él, entonces la historia, el lenguaje, el inconsciente, que no sé lo que es pero parece ser algo que nos lleva a hacer cosas de las cuales no tenemos conciencia obviamente, mientras que una filosofía de la conciencia necesita postular la libertad del sujeto para poder reclamarle la responsabilidad de sus actos. Con esto quiero decir que si el general Videla ha sido determinado por su inconsciente a realizar todos los actos que ha hecho, se me hace muy difícil cuestionarle esos actos. Yo tengo que elaborar un sistema de pensamiento que permita hacer a los sujetos responsables de sus actos, esto es lo único que me permite un juicio sobre ellos, decirle a alguien que estuvo equivocado, o decir que estuve muy orgulloso de todo lo que hice o no, pero lo hice yo. En algún lugar la libertad del sujeto tiene que existir, esto es lo que postularía filosóficamente.

Mas allá de las determinaciones del lenguaje, de las determinaciones de las estructuras, de los instintos, de las determinaciones del inconsciente, tiene que haber todavía un pequeño lugar donde la conciencia sea autónoma, porque si no somos máquinas ajenas a toda posibilidad de juicio y somos incapaces de establecer valores morales. Necesitamos estos valores para defender lo último que nos queda por defender en este mundo, que son los derechos del hombre, los derechos a vivir con dignidad y a que no se elimine a las personas gratuitamente como si fueran descartables.

Tenemos que encontrar un último reducto donde todavía el hombre sea el sujeto absoluto hegeliano. Este reducto puede ser muy pequeño. Durante todo el siglo XX hemos cedido a todos los condicionamientos que se le han puesto a la libertad del sujeto, pero en algún punto el sujeto todavía tiene que ser libre para que podamos decirle que ha elegido sus actos y lo hacemos responsable de ellos.

Con respecto a los psicofármacos, no puedo más que contarles alguna experiencia personal de la que Julio Moizeszowicz es responsable y por eso estoy aquí. Yo no estudié filosofía para estar aquí, pero estoy aquí por él.

En 1989 decidí escribir una novela con toda la historia de mis padecimientos que habían sido largos a partir de 1975; esto que voy a contar está narrado en dos largas novelas mías, así que no lo tomen como una confesión, es público y notorio.

En 1975 tuve cáncer, y tener cáncer tres meses antes del golpe de Videla no es aconsejable, de modo que pasé al año 1976 escuchando a mis médicos decirme que si pasaba ese año podría ser que siguiera viviendo, porque durante ese año las células agresivas podrían hacer metástasis en el pulmón, y por otro lado todos mis amigos y compañeros de militancia (nada grave, quiero decir: no habíamos agarrado ametralladoras en ningún momento, pero habíamos sido militantes políticos y para esa época todo era grave) me decían que me fuera del país porque los militares andaban buscando las células de la guerrilla, es decir, que la palabra “célula” me acosaba por todos lados.

Además los militares adoptaron un lenguaje quirúrgico, extirpar el tumor subversivo. A los cubículos donde se torturaba a la gente les decían quirófanos, hablaban de cuerpos y anticuerpos y las células enfermas del cuerpo social.

Entonces, o me moría por dentro o me mataban por fuera. Así pasé el año 1976, con lo cual devine loco. Advierto, con los años, que fue lo más sano que me pasó: volverme loco. Por que sano, o lúcido, no podía tolerar esa situación.

En 1989, aconsejado por mí mismo, ejerciendo mi libertad, como un sujeto libre, transparente a sí mismo, que decidía autónomamente todo lo que hacía, dije voy a escribir una novela sobre todo lo que me pasó. Yo solía decir que lo que me había pasado era increíble y era el argumento de una novela, solo que habría preferido que le pasara a otro. Tenía la teoría -muy usada entre la gente común y entre los escritores- que es la de la catarsis, si escribo la novela me curo del todo, esto es muy del psicoanálisis y no les cuento por todo lo que pasé durante mis años oscuros.

Una de las cosas que más me decían era “decilo”, “expresalo”, “tornalo visible” y obedeciendo a esa cosa absolutamente curativa escribí la novela. Terminé de escribir la novela y esa escritura, ese retorno al infierno, me destruyó.

El año 1990 fue un año espantoso, estuve muy mal, y alguien me dijo que fuera a ver al Dr. JM. Atención aquí: yo fui a verlo a Moizeszowicz. No fue un acto mecánico. Fue, aun dentro del abismo de mi enfermedad, un acto mío, un acto del sujeto libre que todavía, pese a todo, latía

en mí. Porque pude no haber ido. Pero mi voluntad, mi deseo de curarme era tan fuerte, que fui, con pocas esperanzas, agotado, pero fui. Lo fui a ver y me hizo un análisis de química cerebral. Ahí me enteré que el cerebro tiene una química. Fue todo excepcional. En seguida me puse bien, ¿entonces cómo no hacerme un partidario de los psicofármacos?

Era notable: había recuperado mi subjetividad, era como un retorno a lo que yo más quería de mí mismo, mi subjetividad, mi capacidad para escribir, para sentirme bien, para descansar, para divertirme. Pero en gran medida para tener la libertad de pensar, incluso para pensar la enfermedad, para pensar lo que me había pasado. Eso me lo habían posibilitado los psicofármacos.

Establecí para siempre una relación entre una necesaria humildad del sujeto cartesiano ante la posibilidad de ser auxiliado con un saber, que no es el de la filosofía, y aceptar también que mi condición de sujeto puede ejercitarse plenamente, puede enriquecerse en la medida en que uno no esté enfermo, en la medida en que determinadas cosas no lo atormenten a uno, y uno logra esto y asume que hay una ayuda que puede venir de afuera.

Puede venir de afuera en cuanto a la psicoterapia, en cuanto a lo que uno acude en un acto de libertad, porque (insisto en esto) cuando uno, aun muy enfermo, tiene la libertad de no ir, el acto de ir es un acto libre, es una decisión de la que soy responsable hasta tal punto que llegué a pensar que soy responsable de mi curación. Por supuesto, lo que me curó fue la trabajada sabiduría de Julio Moizeszowicz, pero el que decidió, desde el corazón de las tinieblas, ir hacia él en lugar de no ir, fui yo. Y les confieso algo: voy a seguir yendo.

Lo cierto es que me sentí mucho mejor después de los psicofármacos que antes de ellos. Después de haber controlado todos mis síntomas, síntomas humillantes para mí. Pocas veces uno se siente tan humillado como cuando es sometido por unos síntomas absurdos, terribles, dolorosos, que no puede controlar. Uno no se siente libre, se siente atormentado, se siente avergonzado ante sí mismo y se autodestruye.

La búsqueda de una pastilla que ejerza un efecto que uno no puede creer desde afuera, parece milagroso. Cuando en quince días volví a comer y a dormir, pensé que había algo que me permitía ser yo mismo. Cuando he aceptado ingerir bajo una prescripción en la que terminé confiando, determinados medicamentos.

Mi postulación es que la subjetividad y los psicofármacos no se enfrentan, que la subjetividad puede enriquecerse y puede ser mas plena

ayudada por psicofármacos que nos arranquen del abismo de la enfermedad mental, que es un abismo del que Nietzsche no salió por ejemplo. Ni Hemingway. Ni tantísimos otros.

Hay toda una serie de poetas, escritores, que establecen una estética del sufrimiento. Todo eso es basura. Vieja chatarra. Lo más alto que el hombre puede alcanzar es la alegría. Incluso, diría, si hay un Dios, o una forma de Dios, si hay un absoluto, si hay una plenitud con la que podemos confundirnos, entregarnos en la medida en que también se nos entregue ella, en un acto de amor como es el acto de la fe, eso sólo la alegría podría tornarlo posible. Es en los momentos de más profunda alegría cuando sentimos la plenitud de formar parte de una totalidad que nos trasciende y nos contiene, cuando expresamos el sentido originario de la palabra “religión”: re-ligatio. Y su mayor alegría es la creación, en cualquier campo en que se exprese. La literatura no surge del sufrimiento, la literatura surge de la plenitud. Un escritor cuando escribe se siente sano, poderoso, porque su poder es su escritura, nadie escribe alcoholizado, ni atormentado, ni poseído por los síntomas de una enfermedad que no puede controlar, porque ella lo controla a él.

Si hay una medicación que me puede arrancar del sufrimiento, bienvenida sea, porque el sufrimiento no me ayuda ni siquiera para entender el sufrimiento del otro. Si yo estoy sufriendo no puedo entender el sufrimiento del otro ni el sufrimiento de la condición del hombre. Creo que no hay de ningún modo una antinomia entre subjetividad y psicofármacos, sino que la subjetividad, en determinado momento, elige, si se siente enferma, si siente que no puede controlarse, algo que la torna otra vez libre y acepta a partir de su responsabilidad y su decisión ser ayudada por una química y por alguien que la administra. Es así cómo uno, cada uno de nosotros, elige la posibilidad de ser libre, de ser pleno, y de ejercer lo más hermoso que puede ejercer una persona que es la creación, en cualquier orden de la vida en que actúe. La creación es siempre la libertad del sujeto ayudado en cualquiera de sus encrucijadas más negras y horribles por aquello que lo pueda ayudar. Si son los psicofármacos, bienvenidos.

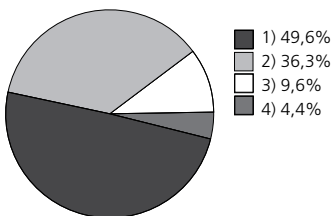
c10.

Programa interactivo de preguntas y respuestas del auditorio

Respuestas correctas (subrayadas)

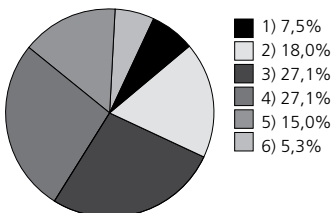
Estrés laboral, microtrauma y disociación.

Dra. Silvia Bentolila



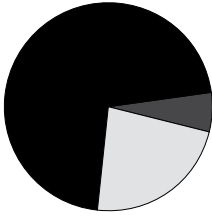
En la Unión Europea, dentro de los problemas de salud laboral, el estrés por el trabajo, ¿qué lugar ocupa?

- 1) En el primer lugar
- 2) En el segundo lugar
- 3) En el tercer lugar
- 4) En el cuarto lugar



En la Unión Europea, ¿cuál es el porcentaje de la población afectada por el estrés de trabajo?:

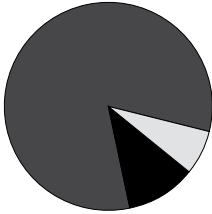
- 1) 0-10%
- 2) 11-20%
- 3) 21-30%
- 4) 31-40%
- 5) 41-50%
- 6) + de 50%



- 1) 23,5%
- 2) 70,5%
- 3) 6,0%

La tasa de suicidios entre los médicos, en relación con la población general es:

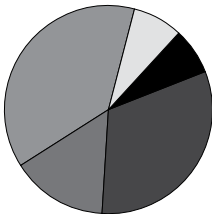
- 1) Igual a la de la población en general
- 2) El doble
- 3) El triple



- 1) 6,6%
- 2) 11,4%
- 3) 81,9%

El índice de accidentes en el trabajo en trabajadores sanitarios es:

- 1) Igual a la población general
- 2) Menor a la población general
- 3) Mayor a la población general



- 1) 8,5%
- 2) 7,0%
- 3) 31,5%
- 4) 15,5%
- 5) 38,0%

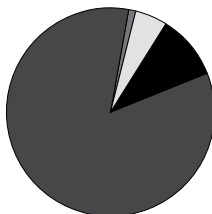
Señale cuál de los siguientes trastornos tienen mayor prevalencia en el cuerpo médico:

- 1) Trastornos de ansiedad
- 2) Trastornos depresivos
- 3) Abuso de sustancias y alcohol
- 4) 1+2
- 5) 2+3

¿Cómo se trata la ansiedad en la época actual? Nuevos fármacos y dosificaciones.

Antinicotínicos

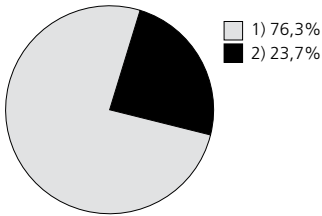
Dra. Patricia Frieder



- 1) 4,6%
- 2) 10,1%
- 3) 84,9%
- 4) 0,4%

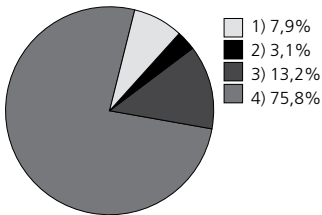
Señale cuál es el tratamiento de elección en el trastorno de ansiedad social:

- 1) Antipsicóticos atípicos
- 2) Benzodiacepinas
- 3) IRSS
- 4) IMAO



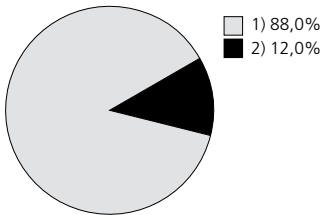
Los estudios de seguimiento con BZD en el largo plazo, sugieren que no se pierde el efecto ansiolítico ni se requiere un incremento en las dosis para mantener los beneficios:

- 1) Verdadero
- 2) Falso



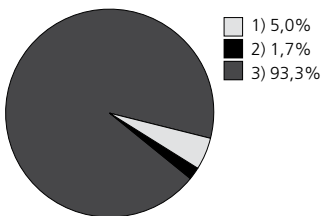
Señale cuál de las siguientes afirmaciones es incorrecta en el uso de las BZD:

- 1) Tienen un inicio rápido de acción
- 2) Presentan un perfil de efectos adversos leves
- 3) Pueden utilizarse "según necesidad"
- 4) Son efectivas en la depresión comórbida



Algunos estudios reportan que fumar luego de una catástrofe incrementa el riesgo de desarrollar PTSD:

- 1) Verdadero
- 2) Falso



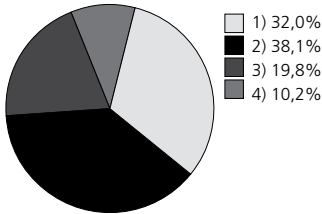
En el TOC refractario, los antipsicóticos:

- 1) En monoterapia son eficaces
- 2) Como potenciadores de los IRSS no son eficaces
- 3) Como potenciadores de los IRSS son eficaces

Módulo interactivo: mundo real e intereses en conflicto. Prescripción de psicofármacos.

Prof. Dr. Julio Moizeszowicz

Dr. Fernando González



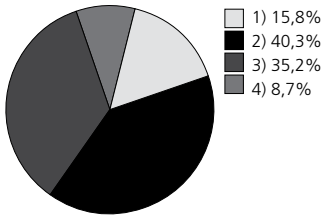
PREGUNTA CON EVIDENCIA. En su experiencia personal, en su "mundo de pacientes reales", ¿qué porcentaje de pacientes esquizofrénicos se mantienen "adherentes" al tratamiento con APs con dosis adecuadas? (más de 18 meses)

1) 20-40%

2) 41-60%

3) 61-80%

4) + 80%



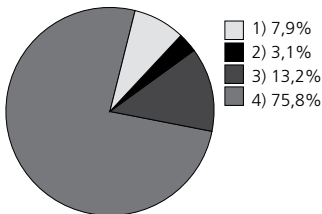
PREGUNTA CON EVIDENCIA. En su experiencia personal, en su "mundo de pacientes reales", ¿qué porcentaje de pacientes remiten* sus síntomas de DM con tratamiento de AD con dosis y tiempo suficientes? (*Remisión = sin síntomas clínicos o Hamilton ≤ 7 o QIDS-SR ≤ 5)

1) 10-30%

2) 31-50%

3) 51-70%

4) + 70%

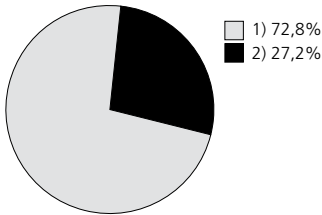


PREGUNTA DE OPINIÓN. En su experiencia personal, en "su mundo de pacientes reales", Ud. tiene un paciente con un IRSS hace más de 2 meses y considera que el paciente es un respondedor parcial: ¿cuál de las siguientes estrategias elegiría para su próximo paso de tratamiento?

1) Cambiar de antidepresivo

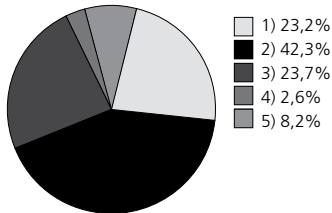
2) Potenciar el AD con otro fármaco.

3) Combinar con otro antidepresivo.



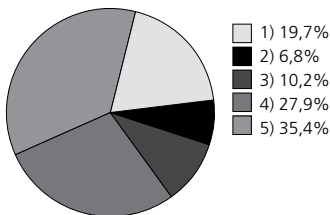
PREGUNTA DE OPINIÓN. En el trastorno bipolar tratado con estabilizadores del ánimo ¿agrega antidepresivos cuando aparece sintomatología depresiva?

- 1) SI
- 2) NO



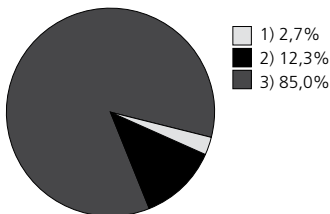
PREGUNTA DE OPINIÓN. En su experiencia, ¿cuál ha sido el grupo farmacológico que le ha dado mejores resultados clínicos en los pacientes depresivos no-respondedores?

- 1) Litio
- 2) Antipsicóticos atípicos
- 3) Hormonas tiroideas (T3, T4)
- 4) Reconstituyentes de membrana (Folatos, Vit. B12, Omega-3)
- 5) Estimulantes no-anfetamínicos (Modafinilo, Atomoxetina)



PREGUNTA CON EVIDENCIA. En los respondedores depresivos a los AD (E. Hamilton -7) ¿cuáles son los síntomas residuales más comunes? (sean atribuibles a la depresión o a los AD):

- A) PÉRDIDA DE CONCENTRACIÓN
 - B) ALTERACIONES EN EL PESO
 - C) TRASTORNO DEL ÁNIMO
 - D) FATIGA
 - E) INSOMNIO
 - F) DISMINUCIÓN DEL PLACER
- 1) a+b
 - 2) c+d
 - 3) e+f
 - 4) a+b+c
 - 5) d+e+f

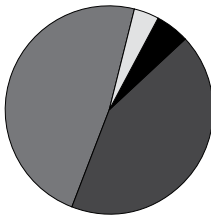


PREGUNTA CON EVIDENCIA. Señale hasta la fecha, sobre que influye la expresión génica de la depresión (sert: transportador del 5-HT2 largo/corto; cAMP/ CREB51: Response Element Binding Protein)

- 1) Influye sobre el tratamiento antidepresivo
- 2) Influye sobre la evolución de trastorno depresivo
- 3) Influye sobre ambos

¿Qué significa ser atípico en el tratamiento de la psicosis? Sistema metabólico, sistema endocanabinoide

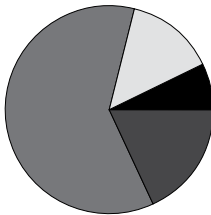
Dra. Emilia Suárez



- 1) 4,5%
- 2) 5,0%
- 3) 42,7%
- 4) 47,7%

Señale cuál de los siguientes indicadores predice con mayor acertividad el infarto de miocardio:

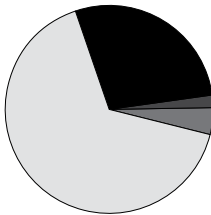
- 1) La relación entre el diámetro de la cadera y el de la cintura
- 2) El índice de masa corporal (IMC)
- 3) Niveles altos de colesterol LDL y bajos de HDL
- 4) El diámetro de la cintura



- 1) 13,7%
- 2) 7,1%
- 3) 18,6%
- 4) 60,7%

La diabetes tipo II es:

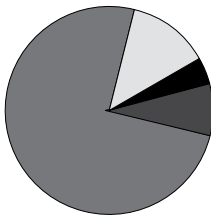
- 1) Más frecuente en la población esquizofrénica
- 2) El porcentaje en pacientes esquizofrénicos es similar al de la población general
- 3) No tiene relación con la esquizofrenia
- 4) Sólo se relaciona con el tipo de medicación antipsicótica que reciben los pacientes esquizofrénicos



- 1) 65,7%
- 2) 28,5%
- 3) 2,2%
- 4) 3,6%

Señale cómo se encuentra la leptina en el sobrepeso/obesidad:

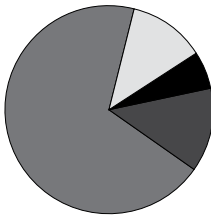
- 1) Aumentada
- 2) Disminuida
- 3) No guarda relación
- 4) Ninguna de la anteriores es correcta



- 1) 13,4%
- 2) 3,6%
- 3) 8,0%
- 4) 75,0%

Señale qué característica tiene la adiponectina:

- 1) Es una adipohormona
- 2) Posee propiedades antidiabéticas
- 3) Aparece disminuida en la obesidad y en la diabetes tipo II
- 4) Todas las anteriores son correctas



- 1) 11,7%
- 2) 6,3%
- 3) 13,3%
- 4) 68,8%

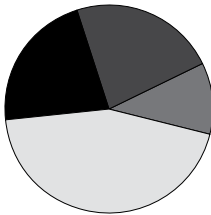
De las siguientes afirmaciones ¿cuál es la correcta?: con rimonabant:

- 1) ¿Continuó la disminución del peso una vez suspendido el tratamiento?
- 2) ¿Presentó efecto rebote una vez suspendido el tratamiento?
- 3) ¿Permitió manejar la obesidad sin dieta?
- 4) ¿Se observó que un 10-20% de pacientes presentaron síntomas depresivos?

Encrucijadas en el tratamiento del trastorno bipolar.

¿Con qué recursos contamos?

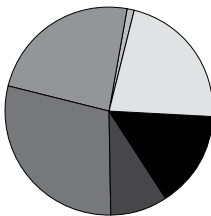
Dra. Myriam Monczor



- 1) 53,3%
- 2) 25,7%
- 3) 27,6%
- 4) 13,3%

PREGUNTA DE OPINIÓN. ¿Qué porcentaje de sus pacientes con depresión bipolar toma antidepresivos?

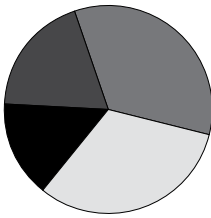
- 1) 0-39%
- 2) 40-49%
- 3) 50-70%
- 4) +70%



- 1) 22,3%
- 2) 14,9%
- 3) 9,1%
- 4) 28,9%
- 5) 24,0%
- 6) 0,8%

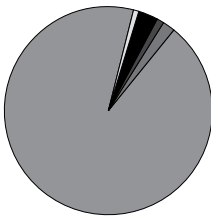
PREGUNTA DE OPINIÓN. ¿Qué fármaco se indica más frecuentemente en la depresión bipolar?

- 1) Litio
- 2) Lamotrigina
- 3) Antidepresivos
- 4) 1+3
- 5) 2+3
- 6) Otros



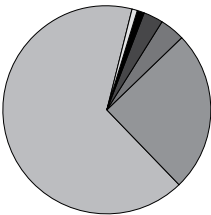
PREGUNTA CON EVIDENCIA. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es incorrecta?

- 1) El 90% de los pacientes bipolares presentan recurrencia medicados correctamente
- 2) El 80% de las recaídas bipolares son depresivas
- 3) Los pacientes bipolares tienen mayor morbi-mortalidad que la población general
- 4) El número de episodios de ciclado anteriores no se relaciona con las recurrencias



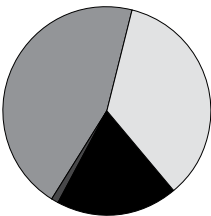
¿Cuáles son los predictores de la recurrencia bipolar?

- 1) Presencia de trastorno por ansiedad
- 2) Antecedente de ciclado rápido
- 3) Presencia de síntomas residuales
- 4) Abuso de sustancias
- 5) Todas son correctas



Señale qué se observa en las neuroimágenes del trastorno bipolar:

- 1) Hipofunción de la corteza prefrontal
- 2) Hiperfunción de la corteza prefrontal
- 3) Hipofunción del sistema límbico
- 4) Hiperfunción del sistema límbico
- 5) 1+3 son correctas
- 6) 1+4 son correctas



Señale cuál es la respuesta correcta en la depresión bipolar:

- 1) Litio tiene eficacia en episodios agudos
- 2) Lamotrigina tiene eficacia en episodios agudos y en profilaxis
- 3) Quetiapina no tiene eficacia en depresión
- 4) Olanzapina es eficaz sólo en manía
- 5) Todas son correctas

www.fundopsi.com.ar

Se imprimieron 5.000 ejemplares en el mes de agosto de 2008
en Colorgraf, Obligado 194, Avellaneda.