

VERTEX

REVISTA ARGENTINA DE PSIQUIATRÍA

septiembre

Suplemento

—

2

Número 2 | Volumen 33 | SEPTIEMBRE 2022



Optiser

Escitalopram 10/20 mg

Optimismo para Ser



- *La opción terapéutica para los pacientes con trastornos depresivos y de ansiedad.*
- *Mayor reducción de los síntomas depresivos y los trastornos del sueño.*
- *Eficacia clínica demostrada en depresión asociada a ansiedad.*
- *Alta tasa de adherencia al tratamiento.*
- *Óptima tolerabilidad.*



Fórmula

Optiser 10:

Cada comprimido recubierto ranurado contiene: Escitalopram 10 mg.

Optiser 20:

Cada comprimido recubierto ranurado contiene: Escitalopram 20 mg.

Presentaciones

Optiser 10 / 20:

Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos recubiertos ranurados.



Información completa para prescribir
Material para uso exclusivo del Profesional facultado
para prescribir o dispensar medicamentos.
Prohibida su entrega a pacientes, consumidores
y/o el público en general.



Baliarda

— 50 —
años

www.baliarda.com.ar

REDACCIÓN.

Director

Juan Carlos Stagnaro
(Universidad de Buenos Aires).

Sub-directores

Santiago Levín
(Universidad de Buenos Aires).

Martín Nemirovsky
(Proyecto Suma).

Daniel Matusevich
(Hospital Italiano de Bs. As.).

Directores asociados

América Latina
Cora Luguercho.

Europa
Dominique Wintrebert,
Eduardo Mahieu, Martín Reca,
Federico Ossola.

EE. UU. y Canadá
Daniel Vigo.

Comité científico

Argentina: L. Almirón, M. Cetkovich Bakmas, A. Goldchluk, J. Nazar, J. Pellegrini, L. Ricón, S. L. Rojtenberg, A. Ravenna, E. Rodríguez Echandía, A. Sassatelli, C. Solomonoff, M. Suárez Richards, M. A. Vera, H. Vezzetti.
Bélgica: J. Mendlewicz. **Brasil:** J. Mari. **Colombia:** R. N. Córdoba.
Chile: A. Heerlein, F. Lolas Stepke. **España:** R. Huertas, V. Baremblit.
Francia: Th. Tremine, B. Odier. **Italia:** F. Rotelli. **México:** S. Villaseñor Bayardo. **Perú:** R. Alarcón. **Reino Unido:** G. Berrios. **Suecia:** L. Jacobsson. **Suiza:** Nelson Feldman **Uruguay:** H. Casarotti, A. Lista.
Venezuela: C. Rojas Malpica.

Consejo de redacción

Martín Agrest (Proyecto Suma), **Norberto Aldo Conti** (Hospital "José T. Borda"), **Juan Costa** (Cesac 6 y 24, Hospital "P. Piñero"), **Natalia Fuertes** (Hospital Italiano de Buenos Aires), **Gabriela S. Jufe** (Consultor independiente), **Alexis Mussa** (Consultor independiente), **Esteban Toro Martínez** (Cuerpo Médico Forense de la Corte Suprema de Justicia de la Nación), **Fabián Triskier** (PAMI e INECO).

Comité de lectura

Eduardo Leiderman, Ernesto Walhberg, Silvia Wikinski.

Comité de redacción

Secretario: Martín Nemirovsky.

Daniel Abadi, Adriana Bulacia, Julián Bustin, José Capece, Pablo Coronel, Sebastián Cukier, Irene Elenitza, Laura Fainstein, Aníbal Goldchluk, Sergio Halsband, Luis Herbst, Edith Labos, Elena Levy Yeyati, Silvina Mazaira, Mariana Moreno, Mariano Motuca, Nicolás Oliva, Federico Pavlovsky, Ramiro Pérez Martín, Eduardo Ruffa, Diana Zalzman, Judith Szulik, Juan Tenconi.

Corresponsales

México: María Dolores Ruelas Rangel. **Colombia:** Jairo González.
Venezuela: Miguel Ángel De Lima Salas. **Francia:** Eduardo Mahieu.
Reino Unido: Catalina Bronstein.

CONTENIDO.

ANSIEDAD	4
A. ANTIDEPRESIVOS	
B. BENZODIACEPINAS (BZD)	
C. OTRAS MOLÉCULAS	
DEPRESIÓN	15
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	
CONCLUSIONES	24
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

Suplemento de VERTEX, Revista Argentina de Psiquiatría,

Reg. Nacional de la Propiedad Intelectual: Nro. 207187 - ISSN 2718-904X (versión en línea). Hecho el depósito que marca la ley.
Todos los derechos reservados.

© Copyright by VERTEX. VERTEX, Revista Argentina de Psiquiatría, es una publicación trimestral de Polemos SA.

Prohibida su reproducción total o parcial por cualquier medio, sin previo consentimiento de su Editor Responsable.

Los artículos firmados y las opiniones vertidas en entrevistas no representan necesariamente la opinión de la revista y son de exclusiva responsabilidad de sus autores.

Coordinación de edición: Carolina Pangas - editorial@polemos.com.ar

Diseño y diagramación: D.I. Pilar Diez mdpdiez@gmail.com

Imágen de tapa: Génesis II (Schopfungsgeschichte II) (1914) Franz Marc - dominio público - www.rawpixel.com

ASPECTOS RECIENTES EN LOS CUADROS ANSIOSOS Y DEPRESIVOS, CLÍNICA Y TERAPÉUTICA PSICOFARMACOLÓGICA

Franz Kafka (1883- 1924) fue, sin duda, uno de los autores más influyentes de la literatura del siglo XX. No fue feliz: un trabajo monótono de abogado en una compañía de seguros, una vida amorosa reiteradamente fracasada y, finalmente, la tuberculosis que tempranamente lo llevó a la muerte. Tampoco disfrutó de su obra. Su éxito fue póstumo, gracias a los oficios de su amigo Max Brod, quien se negó a ejecutar su mandato testamentario de quemar sus escritos. Sus personajes más famosos, sobradamente autobiográficos, son Gregor Samsa, de *La Metamorfosis*, y Josef K, de *El Proceso*, replicado en K, de *El Castillo*.

Menos conocidos son sus aforismos, algunos de los cuales alcanzan extraordinarios niveles de profundidad. Uno de ellos es el siguiente:

“Dos pecados capitales, de los cuales se derivan todos los demás, determinan la vida de los seres humanos: la impaciencia, y la pereza. Fueron expulsados del paraíso a causa de la impaciencia, no regresan debido a la pereza. Pero quizás sólo hay un pecado capital: la impaciencia. Fueron expulsados a causa de la impaciencia, no regresan debido a la impaciencia”.

Este maravilloso párrafo invita a múltiples lecturas, pero, de momento, nos limitaremos a intentar deconstruirlo en clave psiquiátrica.

Sergio A. Halsband

Médico Psiquiatra.

Magíster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.

Profesor Titular de Psicofarmacología,

Curso Superior de Médicos Especialistas en Psiquiatría y Subdirector del Curso Superior de Psicofarmacología Clínica, Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).

Profesor Titular de Neuropsicofarmacología II,

Maestría en Neuropsicofarmacología Clínica, Universidad Barceló.



Podemos suponer que cuando el hombre fue arrojado del paraíso de la naturaleza al mundo de la civilización, revolución agrícola mediante, tuvo que pagar algunos costos. Tomó conocimiento de la escasez de los recursos, y de la necesidad de luchar y competir para lograr la subsistencia. Algunos tuvieron dificultades para soportar la postergación de las satisfacciones o para lograr la evitación de las amenazas. Experimentaron la impaciencia, marca de la ansiedad. Otros renunciaron a la lucha y bajaron los brazos, cayendo en la pereza, que aquí equiparamos a la depresión. Curiosamente, en la literatura cristiana medieval, la pereza es uno de los siete pecados capitales. En algunas versiones, se la denomina “tristeza”, ¿por qué era un pecado? porque impedía al feligrés cumplir con sus obligaciones religiosas.

Desde el comienzo de la historia, y tal vez desde mucho antes, la depresión y la ansiedad, muchas veces formas patológicas de la pereza y de la impaciencia, nos vienen acompañando.

Kafka sabía muy bien de qué hablaba, sus insomnios estaban poblados de depresión y de ansiedad, como aparece abundantemente en toda su obra. Pero el genial escritor va más allá, vislumbra que la pereza puede reducirse a impaciencia. La Psiquiatría aún no ha llegado a tanto: no podemos establecer que la depresión y la ansiedad son dos caras de la misma moneda, aunque hay presentaciones de ansiedad que se solapan bastante con algunos cuadros depresivos. Lo cierto es que las heredamos de lo más profundo de la biología, son constitutivas del psiquismo humano.

Puede decirse que la ansiedad y la depresión normales son recursos adaptativos de alto rendimiento. La posibilidad de experimentar ansiedad (más adelante veremos definiciones) equivale a un sistema de alarma para detectar el peligro y responder con reacciones de lucha, fuga o parálisis. La aptitud de tener vivencias depresivas, más reciente desde el punto de vista evolutivo, se conecta con la capacidad de amar y de sufrir las pérdidas. La depresión entonces mira más al pasado, y la ansiedad se enfoca más al futuro (especialmente, como veremos, en la forma patológica denominada trastorno de ansiedad generalizada o, más modernamente, trastorno por preocupación excesiva). Desde el punto de vista clínico caracterizaremos la depresión y la ansiedad como la patologización de estos dos recursos de la mente humana.

Otra de las actitudes muy antiguas de nuestra especie es la búsqueda de sustancias que alivien nuestros padecimientos. El descubrimiento más importante fue un derivado vegetal que se usó indistintamente para tratar la depresión y la ansiedad. Y no solo el dolor psíquico: también el dolor físico. Y también era eficaz para la diarrea y la tos: el opio.

El opio es el fármaco más antiguo, y según autores como Hager (2021), el más importante de la historia de la medicina. Bajo diferentes formas se siguió usando hasta nuestros días: tintura de opio, láudano de Sydenham, morfina (el principal alcaloide), opiáceos semisintéticos y, finalmente, opioides sintéticos, que hoy en día se utilizan para el tratamiento del dolor resistente.

Otro fármaco antiguo y persistente en la historia fue el alcohol. Hay un aforismo de Hipócrates, con rara especificidad para la ansiedad que dice “El vino mezclado con agua calma la ansiedad, la excitación y la horripilación” (Mata y Fontanet, 2004). Obviamente, no contamos con el alcohol prescriptivamente, si no tenemos en cuenta algunas teorías en boga que le atribuyen al vino tinto bebido con moderación cierta eficacia profiláctica contra las afecciones coronarias. Pero hasta hace algunas décadas, existía en las guardias hospitalarias un compuesto denominado poción de Todd, que se utilizaba para los pacientes que ingresaban con crisis de angustia o excitación. Era una solución de alcohol etílico al 5%, en agua con azúcar y canela, la misma fórmula de Hipócrates, vino disuelto en agua en partes iguales.

Ansiedad

En principio, se entiende por ansiedad un mecanismo de defensa natural del organismo frente a estímulos internos o externos que son percibidos como amenazantes. Es la sensación que se experimenta cuando el individuo se siente en peligro, sea este real o imaginario. Subjetivamente es desagradable, se acompaña de sentimientos de inquietud y de tensión. Puede tener repercusiones somáticas: temblor, sudoración, midriasis, taquipnea, taquicardia, piloerección. Si la amenaza es real y la reacción facilita una respuesta adecuada y adaptativa, se trata de un episodio de ansiedad normal. Por ejemplo, si un automóvil se nos aproxima a toda velocidad poniendo en riesgo nuestra integridad física, entonces se activan nuestros mecanismos de alarma y nos ponemos a

salvo corriendo hacia la acera. Pero si experimentamos esa misma sensación ante un estímulo no peligroso en la misma proporción o directamente sin estímulo, la ansiedad se vuelve desadaptativa y, por lo tanto, patológica.

Esto da lugar a un importantísimo capítulo dentro de la psicología y la psiquiatría cuyo enfoque nosográfico ha venido variando a lo largo de la historia, como bien lo sintetiza César Ojeda (2003). Ojeda puntualiza que inicialmente lo que hoy denominaríamos “Trastornos de ansiedad”, de los que hablaremos luego, estuvo de alguna manera subsumido en el concepto de “neurosis”, establecido por primera vez por el psiquiatra escocés Cullen en 1769, en referencia a una afección general del sistema nervioso que cursa sin fiebre ni afección local de ningún órgano. Obviamente, un concepto mucho más amplio.

Más de un siglo después Freud enriqueció notablemente este desarrollo teórico a partir de su obra “Primeras aportaciones a la teoría de la neurosis” (Freud), publicada entre los años 1892 y 1899 (Freud, 1995).

Allí definió, dentro de la neurastenia, a la “neurosis de angustia”, cuadro que mantiene su vigencia hasta la actualidad. Freud llama “neurosis de angustia” a una estructura clínica cuyo componente cardinal es, obviamente, la angustia. Hay una “excitabilidad general”, un estado de tensión que se expresa en una hiperestesia que muestra una acumulación de excitación difícil de tolerar. También habla de una “espera angustiosa” que consiste en expectativas catastróficas con respecto al futuro, de un modo semejante a lo que mucho después se llamó “Trastorno de Ansiedad Generalizada”. También habla Freud de los “ataques de angustia”, que pueden venir acompañados de taquicardia, arritmias, disnea y sudoración. Una descripción bastante semejante a lo que nosotros conocemos como “Ataques de pánico”. También presenta un extenso desarrollo de lo que son las fobias específicas, en las que se producen un desplazamiento hacia un objeto, y de la agorafobia (Freud, 1995).

Es de hacer notar que tanto Freud como las escuelas alemana y francesa, y también las corrientes existencialistas que proceden del filósofo alemán Martin Heidegger hablan más de angustia que de ansiedad. Sin embargo, cuando más adelante comenzó a proliferar la bibliografía norteamericana se tradujo con más frecuencia el término alemán *Angst*

(angustia) como *anxiety*, mientras que *anguish*, traducción literal al inglés de *Angst* se utilizó mucho menos. Posiblemente con esta alteración terminológica se haya perdido profundidad conceptual, pero en cambio se ganó en practicidad clasificatoria.

Para el francés Pierre Janet las neurosis eran “enfermedades funcionales”, que se clasificaban en categorías imprecisas: la neurastenia, la psicastenia y la histeria. La neurastenia se caracterizaba por tendencia a la tristeza, nerviosismo e inestabilidad afectiva. La psicastenia por fobias, obsesiones, angustia, abulia e inhibición intelectual y social. La histeria, concepto que como es sabido fue profundizado también por Charcot y por Freud, conformaba clásicamente un cuadro polimorfo que no desarrollaremos aquí. Basta con decir que en las clasificaciones actuales esos constructos clínicos están subsumidos en los Trastornos somatomorfos y los Trastornos disociativos. La palabra histeria no existe en la psiquiatría actual.

La visión de Henry Ey prefigura con bastante claridad lo que la clasificación actual entiende por Trastornos de ansiedad. Para este autor, la neurosis de angustia que Freud describió en 1895 constituye el tronco común desde el que se organizan las neurosis en sus presentaciones más estructuradas, en las que siempre la angustia es el síntoma cardinal. Las neurosis se dividen en “indiferenciadas” (neurosis de angustia) y “grandemente diferenciadas”, la neurosis fóbica, la neurosis histérica y la neurosis obsesiva (Ey, 2008).

El desplazamiento de la angustia a la ansiedad como concepto organizador del espectro de patologías, condujo a la publicación en 1980 de la 3ª edición del *Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-III) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA, 1980). El capítulo de Trastornos de Ansiedad no varió sustancialmente en el DSM-IV (1994) ni en el DSM IV-TR (2000), por lo que nos referimos directamente a este para evitar repeticiones innecesarias (*ver Cuadro 1*).

Como puede verse, además de los Trastornos de Ansiedad secundarios (a enfermedad médica o a sustancias), esta clasificación enumera una serie heterogénea de síndromes (o “Trastornos”), de los que los más mencionados por su interés terapéutico farmacológico son el trastorno de pánico (TP), con o sin agorafobia, la fobia social, o Trastorno de Ansiedad Social (TAS), el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC), el Trastorno por

Cuadro 1. Asociación Americana de Psiquiatría, DSM-IV, 1994

Trastornos de ansiedad

Crisis de pánico (Crisis de Angustia)

Agorafobia

F41.0 Trastorno de angustia sin agorafobia

F41.01 Trastorno de angustia con agorafobia

F40.00 Agorafobia sin historia de trastorno de angustia

F40.02 Fobia específica

F40.1 Fobia social

F42.8 Trastorno obsesivo-compulsivo

F43.1 Trastorno por estrés postraumático

F43.0 Trastorno por estrés agudo

F41.1 Trastorno de ansiedad generalizada

F06.4 Trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica

Trastorno de ansiedad inducido por sustancia

Estrés Postraumático, (TEPT), el Trastorno por estrés agudo, el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), llamado también después Trastorno por preocupación excesiva.

Se supone que este criterio taxonómico se funda en que la ansiedad es el síntoma principal de cada uno de los cuadros. Esto se ve con claridad en el TP, en el TAG, en las fobias, simples o TAS, pero no en el TOC, ni en el TEPT. En el TOC puede aparecer ansiedad, pero los síntomas cardinales son las obsesiones y las compulsiones, y en el TEPT la re-experimentación y la evitación asociadas al evento traumático (aunque también se presenta la hipervigilancia, que de alguna manera se vincula a la ansiedad). Podríamos decir que, en lo que sí coinciden el TP, el TAG, TAS, el TOC y el TEPT, es que en todos ellos la primera línea del tratamiento farmacológico incluye a los ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina), como lo afirman las recomendaciones de distintos algoritmos y guías de tratamiento que circulan desde hace décadas. Como veremos luego, esta anomalía clasificatoria fue en cierta manera compensada en el DSM 5, que deja afuera del grupo al Trastorno por Estrés Agudo y al TEPT, y con respecto al TOC emplea un criterio similar, o sea que se clasifican como categorías separadas. El DSM 5 incluye, en cambio, otras categorías como el Mutismo Selectivo y el Trastorno de Ansiedad de Separación. Se

ha ganado en homogeneidad, sin duda. Aquí nos ocuparemos del TP, del TAG y del TAS.

La forma más pura de la ansiedad es el ataque de pánico o “crisis de angustia” (este es uno de los pocos cuadros en el que los norteamericanos recuperan el rico concepto de angustia). El ataque de pánico es angustia sin objeto.

Vale la pena repasar como lo caracteriza el DSM-IV (ver Cuadro 2).

Cuadro 2. Asociación Americana de Psiquiatría, DSM-IV, 1994

Criterios para el diagnóstico de crisis de pánico o crisis de angustia

Aparición temporal y aislada de miedo o malestar intensos, acompañada de cuatro (o más) de los siguientes síntomas, que se inician bruscamente y alcanzan su máxima expresión en los primeros 10 min:

1. Palpitaciones, sacudidas del corazón o elevación de la frecuencia cardíaca
2. Sudoración
3. Temblores o sacudidas
4. Sensación de ahogo o falta de aliento
5. Sensación de atragantarse
6. Opresión o malestar torácico
7. Náuseas o molestias abdominales
8. Inestabilidad, mareo o desmayo
9. Desrealización (sensación de irrealidad) o despersonalización (estar separado de uno mismo)
10. Miedo a perder el control o a volverse loco
11. Miedo a morir
12. Parestesias (sensación de entumecimiento u hormigueo)
13. Escalofríos o sofocaciones

Cuando los ataques de pánico se presentan con una frecuencia determinada (por ejemplo: mínimo 4 por semana) y durante cierto tiempo, es considerado Trastorno de Pánico, y, además de tener indicación de psicoterapia, amerita tratamiento farmacológico.

Con respecto a las crisis de angustia, en la nueva clasificación del DSM 5 (ver Cuadro 3) estas mantienen sus descriptores sin cambio, y se consideran una especificación que se puede aplicar a cualquier trastorno de ansiedad. Las crisis de angustia son de dos tipos: esperadas e inesperadas. El TP y la Agorafobia se presentan como diagnós-

Trastorno de pánico 300.01

Criterios diagnósticos (F41.0)

A. Ataques de pánico imprevistos recurrentes. Un ataque de pánico es la aparición súbita de miedo intenso o de malestar intenso que alcanza su máxima expresión en minutos y durante este tiempo se producen cuatro (o más) de los síntomas siguientes:

Nota: La aparición súbita se puede producir desde un estado de calma o desde un estado de ansiedad.

1. Palpitaciones, golpeteo del corazón o aceleración de la frecuencia cardíaca.
2. Sudoración.
3. Temblor o sacudidas.
4. Sensación de dificultad para respirar o de asfixia.
5. Sensación de ahogo.
6. Dolor o molestias en el tórax.
7. Náuseas o malestar abdominal.
8. Sensación de mareo, inestabilidad, aturdimiento o desmayo.
9. Escalofríos o sensación de calor.
10. Parestesias (sensación de entumecimiento o de hormigueo).
11. Desrealización (sensación de irrealidad) o despersonalización (separarse de uno mismo).
12. Miedo a perder el control o de “volverse loco”.
13. Miedo a morir.

Nota: Se pueden observar síntomas específicos de la cultura (p. ej., acúfenos, dolor de cuello, dolor de cabeza, gritos o llanto incontrolable). Estos síntomas no cuentan como uno de los cuatro síntomas requeridos.

B. Al menos a uno de los ataques le ha seguido al mes (o más) uno o los dos hechos siguientes:

1. Inquietud o preocupación continua acerca de otros ataques de pánico o de sus secuencias (p. ej., pérdida de control, tener un ataque al corazón, “volverse loco”).
2. Un cambio significativo de mala adaptación en el comportamiento relacionado con los ataques (p. ej., comportamientos destinados a evitar los ataques de pánico, como evitación del ejercicio o de las situaciones no familiares).

C. La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) ni a otra afección médica (p. ej., hipertiroidismo, trastornos cardiopulmonares).

D. La alteración no se explica mejor por otro trastorno mental (p. ej., los ataques de pánico no se producen únicamente en respuesta a situaciones sociales temidas, como en el trastorno de ansiedad social; en respuesta a objetos o situaciones fóbicas concretos, como en la fobia específica; en respuesta a obsesiones, como en el trastorno obsesivo-compulsivo; en respuesta a recuerdos de sucesos traumáticos, como en el trastorno de estrés postraumático; o en respuesta a la separación de figuras de apego, como en el trastorno de ansiedad por separación).

tics independientes sin ligazón, a la inversa del DSM-IV, que privilegia la relación entre ambos, dado que es muy común que la agorafobia sea secundaria al temor del paciente con TP a experimentar una crisis estando en la calle y sin compañía (Tortela Feliu, 2014).

Los tratamientos que habitualmente alcanzan los mejores resultados son los que combinan en forma integral psicoterapia y farmacoterapia, como

en el resto de las patologías que veremos más adelante (Tabla 1).

Entre las medidas generales, se recomienda que el paciente tenga un sueño suficiente y reparador, instaurando, de ser necesario, tratamientos específicos para obtenerlo. Hay que monitorear el consumo de alcohol y drogas ilícitas, que pueden inducir ataques de pánico por intoxicación o por abstinencia. También deben suspenderse o res-

tringirse bebidas como el café, el mate y las gaseosas cola, por su contenido en cafeína. Pasar por alto estas precauciones puede dificultar el éxito del tratamiento.

Se han ensayado distintos tipos de psicoterapia para el TP. La psicoterapia psicodinámica con objetivos limitados centrada en la vivencia del ataque de pánico pareciera ser más eficaz que la terapia de relajación (Milrod, 2007).

La técnica más estudiada ha sido la TCC (Terapia Cognitiva Conductual), que para algunos es el método de elección. Proponen como principales componentes de este tipo de terapia:

- La psicoeducación.
- La exposición a los síntomas o situaciones.
- Reestructuración cognitiva.
- Reentrenamiento de la respiración.
- Seguimiento continuo del pánico.

En cuanto al tratamiento farmacológico vamos a considerar tres grupos de medicamentos principales: antidepresivos, ansiolíticos benzodiazepínicos y otras moléculas.

a. Antidepresivos

Se considera de primera línea el tratamiento con ISRS o con IRSN (Inhibidores de la Recaptación de la Serotonina y Noradrenalina).

Abundante bibliografía sustenta la eficacia de fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram, y venlafaxina, éste último un ISRN.

Se suelen utilizar dosis terapéuticas plenas, como se acostumbra hacer en el tratamiento de la depresión. Pero conviene titular lentamente, porque en los primeros días pueden aparecer episodios transitorios de activación, que pueden confundirse con el agravamiento del TP, con obvias consecuencias negativas para la adherencia. En ese aspecto, debe tenerse mayor precaución con los ISRS más activantes, como la fluoxetina. Otra estrategia complementaria posible es la asociación con benzodiazepinas.

También es conocida la eficacia de los ADT (antidepresivos tricíclicos): imipramina, clomipramina, amitriptilina, y los IMAO (Inhibidores de la Monoamino-oxidasa), como la tranilcipromina. No obstante, los ADT no se usan en primera línea, por sus problemas de tolerabilidad y seguridad. Los IMAO están prácticamente en desuso para esta patología, por motivos análogos.

Los ISRS pueden producir disfunción sexual en una elevada proporción de pacientes. También cefaleas, trastornos gastrointestinales, alteraciones en la coagulación (son antiagregantes plaquetarios) y aumento de peso. Pueden interactuar farmacodinámicamente con otros fármacos (su asociación con IMAO, que está formalmente contraindicada, por el riesgo de inducción de síndrome serotoninérgico), y, desde el punto de vista farmacocinético, pueden inhibir el metabolismo de otras drogas, aumentando, a veces peligrosamente, su concentración. En este último caso, cuando es necesario medicar a pacientes ancianos y/o polimedicados, se debe tener especial precaución con la fluoxetina y la paroxetina, los más potentes inhibidores de la fracción 2D6 del CYP 450 (Cromosoma P450). En cuanto a los duales IRSN como la venlafaxina, también se puede producir aumento de la tensión arterial, especialmente en dosis altas y en pacientes vulnerables. Algunos datos no exentos de controversia les adjudican a todo este grupo la posibilidad de incrementar el riesgo suicida en niños y en adolescentes.

Los ADT son de probada eficacia, pero también tienen más limitaciones para su uso. Como son moléculas "sucias", tienen actividad en varios receptores además de los correspondientes a la serotonina y la noradrenalina.

El bloqueo histaminérgico H₁ puede producir aumento de peso, sedación, somnolencia e hipotensión. El bloqueo noradrenérgico α₁ puede ser responsable de hipotensión ortostática, taquicardia refleja, mareos, sedación y somnolencia. En cuanto al bloqueo muscarínico M₁, puede inducir sequedad de boca, constipación, taquicardia sinusal, retención urinaria, empeoramiento del glaucoma de ángulo estrecho y delirium. A dosis tóxicas (que pueden manifestarse por la interacción de un inhibidor del CYP2D6) puede acaecer el bloqueo de los canales rápidos de sodio, con un efecto quinidínico que puede ocasionar arritmias graves. Los ADT tienen un índice terapéutico bajo, o sea que un aumento relativamente modesto de su nivel plasmático puede conducir con facilidad a una intoxicación.

b. Benzodiazepinas (BZD)

Aunque la mayoría de los autores consideran a las BZD como fármacos de segunda línea, éstas no han demostrado claramente ser menos efectivas que los antidepresivos. Sus principales desventajas son: la posibilidad de desarrollar dependencia (por lo que hay que tener muy buenas razones para

emplearlas en alcohólicos o adictos), la aparición de trastornos cognitivos, por lo general derivados de su uso prolongado en dosis elevadas, y, por último, la interacción con el alcohol. En cambio, tienen ventajas como la seguridad en sobredosis, el perfil benigno de tolerabilidad y su mayor velocidad de respuesta, por lo que es muy habitual que se utilicen asociados a un antidepresivo, para abreviar la latencia. Esta asociación es práctica, pero no está demostrado que sean más eficaces que la monodroga, y a veces es difícil discontinuarlas.

Las más estudiadas son el alprazolam y el clonazepam, que cuentan con la aprobación de la FDA (*Food and Drug Administration*) para estas patologías. Como son necesarias dosis menores que otras BZD para producir la misma respuesta se las denomina “benzodiazepinas de alta potencia”, lo cual no es lo mismo que decir “de alta eficacia”. Efectivamente, no existe ningún estudio que demuestre mayor eficacia de una BZD sobre otra. Las BZD difieren entre sí por su vida media, por su efecto miorrelajante o sedativo; pero no por su eficacia o dosis equipotentes.

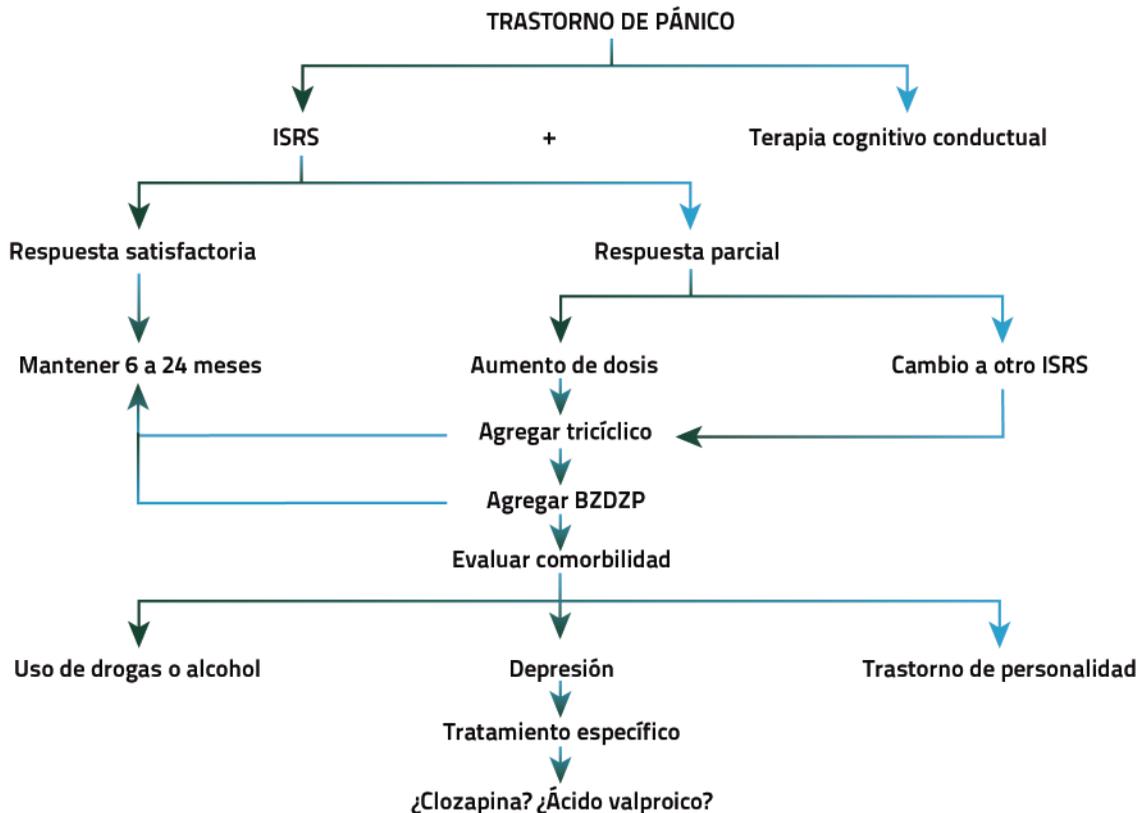
c. Otras moléculas

Otros antidepresivos como el bupropión, no han demostrado eficacia. Ansiolíticos no benzodiazepínicos, como la pregabalina y gabapentina, son exitosos en otros trastornos de ansiedad, pero no en el TP. Sí, ha tenido resultados positivos el valproato, que se reserva para el TP resistente. Algunos especulan que la buena respuesta podría deberse, en realidad, a la resolución de una epilepsia no diagnosticada. Por eso, cuando un TP no responde a tratamientos habituales está indicado el pedido de un EEG prolongado o la interconsulta con un epileptólogo. A veces, algunas epilepsias parciales se manifiestan con episodios que simulan ataques de pánico.

Finalmente, unos pocos estudios pequeños aislados parecen favorecer el uso de clozapina en pacientes refractarios (Risco, 2016).

La fobia es la patologización de un afecto normal y adaptativo: el miedo. A diferencia de la angustia o el pánico, la fobia tiene un objeto. Es una descarga de ansiedad que aparece ante una situación o un objeto percibidos como amenazantes. El miedo

Tabla 1. Esquema de tratamiento del Trastorno de pánico



Cuadro 4. Asociación Americana de Psiquiatría, DSM 5, 2013

Fobia específica

Criterios diagnósticos

A. Miedo o ansiedad intensa por un objeto o situación específica (p. ej., volar, alturas, animales, administración de una inyección, ver sangre).

Nota: En los niños, el miedo o la ansiedad se puede expresar con llanto, rabietas, quedarse paralizados o aferrarse.

B. El objeto o la situación fóbica casi siempre provoca miedo o ansiedad inmediata.

C. El objeto o la situación fóbica se evita o resiste activamente con miedo o ansiedad intensa.

D. El miedo o la ansiedad es desproporcionado al peligro real que plantea el objeto o situación específica y al contexto sociocultural.

E. El miedo, la ansiedad o la evitación es persistente, y dura típicamente seis o más meses.

F. El miedo, la ansiedad o la evitación causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

G. La alteración no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental, como el miedo, la ansiedad y la evitación de situaciones asociadas a síntomas tipo pánico u otros síntomas incapacitantes (como en la agorafobia), objetos o situaciones relacionados con obsesiones (como en el trastorno obsesivo-compulsivo), recuerdo de sucesos traumáticos (como en el trastorno de estrés postraumático), dejar el hogar o separación de las figuras de apego (como en el trastorno de ansiedad por separación), o situaciones sociales (como en el trastorno de ansiedad social).

Especificar si: Codificar basándose en el estímulo fóbico:

300.29 (F40.218) Animal (p. ej., arañas, insectos, perros)

300.29 (F40.228) Entorno natural (p. ej., alturas, tormentas, agua)

300.29 (F40.23x) Sangre-inyección-herida (p. ej., agujas, procedimientos médicos invasivos)

Nota de codificación: Seleccionar el código CIE-10-MC específico como sigue: F40.230 miedo a la sangre; F40.231 miedo a las inyecciones y transfusiones; F40.232 miedo a otra atención médica; o F40.233 miedo a una lesión.

300.29 (F40.248) Situacional (p. ej., avión, ascensor, sitios cerrados)

300.29 (F40.298) Otra (p. ej., situaciones que pueden derivar en ahogo o vómitos; en niños, p. ej., sonidos ruidosos o personajes disfrazados)

normal es un recurso adaptativo. Pero la fobia es un miedo excesivo o irracional. El paciente generalmente lo reconoce como tal, y los manuales anteriores al DSM 5 requerían esta condición como uno de los criterios diagnósticos. Existen fobias a muy diversos objetos y situaciones. El DSM 5 a las que llama Fobias específicas, las clasifica de las siguientes formas (ver Cuadro 4).

En general, las fobias específicas no se medican, salvo el uso de ansiolíticos (generalmente benzodiazepinas) como rescate en el momento de la exposición, por ejemplo, en los momentos previos a volar en avión. Este recurso no sería aplicable a la fobia a conducir un automóvil, ya que los efectos de dichos fármacos pueden comprometer la velocidad de reacción a los estímulos, y por lo tanto, la seguridad de la persona.

Se ha estudiado, sin embargo, el abordaje farma-

cológico bajo un paradigma inhabitual. Se trata de una vieja droga, la d-cicloserina, antibiótico de uso tuberculostático, que atraviesa la barrera hematoencefálica y cuyo mecanismo de acción es el agonismo parcial glutamatérgico NMDA.

A simple vista, esto parecería contradictorio, ya que el glutamato es un neurotransmisor excitatorio, y si queremos una molécula ansiolítica que actúe sobre ese receptor tenemos que buscar más bien un antagonista, como de alguna manera son la gabapentina y la pregabalina. Pero el receptor NMDA, cuando se activa, interviene en la facilitación del aprendizaje. Algunas técnicas psicoterapéuticas de corte conductista, como la terapia de exposición, que se usan en estos cuadros, tienen como fundamento el trabajo sobre los mecanismos de aprendizaje y la extinción de la respuesta fóbica a los estímulos fóbigenos. Entonces no es un fár-

Trastorno de ansiedad social (fobia social) 300.23

Criterios diagnósticos (F40.10)

A. Miedo o ansiedad intensa en una o más situaciones sociales en las que el individuo está expuesto al posible examen por parte de otras personas. Algunos ejemplos son las interacciones sociales (p. ej., mantener una conversación, reunirse con personas extrañas), ser observado (p. ej., comiendo o bebiendo) y actuar delante de otras personas (p. ej., dar una charla).

Nota: En los niños, la ansiedad se puede producir en las reuniones con individuos de su misma edad y no solamente en la interacción con los adultos.

B. El individuo tiene miedo de actuar de cierta manera o de mostrar síntomas de ansiedad que se valoren negativamente (es decir, que lo humillen o avergüencen, que se traduzca en rechazo o que ofenda a otras personas).

C. Las situaciones sociales casi siempre provocan miedo o ansiedad.

Nota: En los niños, el miedo o la ansiedad se puede expresar con llanto, rabietas, quedarse paralizados, aferrarse, encogerse o el fracaso de hablar en situaciones sociales.

D. Las situaciones sociales se evitan o resisten con miedo o ansiedad intensa.

E. El miedo o ansiedad son desproporcionados a la amenaza real planteada por la situación social y al contexto sociocultural.

F. El miedo, la ansiedad o la evitación es persistente, y dura típicamente seis o más meses.

G. El miedo, la ansiedad o la evitación causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

H. El miedo, la ansiedad o la evitación no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) ni a otra afección médica.

I. El miedo, la ansiedad o la evitación no se explican mejor por los síntomas de otro trastorno mental, como el trastorno de pánico, el trastorno dismórfico corporal o un trastorno del espectro autista.

J. Si existe otra enfermedad (p. ej., enfermedad de Parkinson, obesidad, desfiguración debida a quemaduras o lesiones), el miedo, la ansiedad o la evitación deben estar claramente no relacionados con esta o ser excesivos.

Especificar si: Solo actuación: Si el miedo se limita a hablar o actuar en público.

maco que actúe directamente sobre los síntomas sino un coadyuvante de la psicoterapia, y carece de sentido si no es en función de dicha práctica.

Se la ha estudiado en el contexto de psicoterapias de distintos síntomas de ansiedad, aunque los resultados no son definitivamente concluyentes. De todos modos, la psicoterapia sigue siendo la herramienta fundamental en el tratamiento de las fobias específicas.

Mayor atención por parte de la investigación farmacológica ha recibido la fobia social. Como su nombre lo sugiere, la situación fóbigena que dispara la reacción de ansiedad tiene que ver con las interacciones sociales, especialmente si se dan con desconocidos. Estas interacciones pueden ser comer en público, hablar en público, desempeñarse en una situación de seducción, y deben ser

claramente incapacitantes para el individuo. Los criterios del DSM 5 para caracterizar el Trastorno de Ansiedad Social se detallan en el Cuadro 5.

Desde el punto de vista clínico, se la clasifica en dos subtipos, a saber:

a. Generalizado: cuando la reacción fóbica se experimenta en múltiples situaciones donde hay intervención con otros: conocer gente nueva, ir a reuniones, hablar con jefes o colegas, exponer opiniones ante otros, etc. Habitualmente es la forma más grave y la que suele requerir, además de la psicoterapia, un tratamiento farmacológico.

b. No generalizado o circunscripto: cuando los miedos están limitados a unas pocas situaciones específicas, especialmente si hay expectativas respecto a la valoración del desempeño,

por ejemplo, dar una clase u otra situación similar de exposición pública.

Aunque se estima que su prevalencia es alta, con gran variabilidad según las fuentes, existe el mismo tiempo un subregistro de esta patología (“no son todos los que están y no están todos los que son”). Aparece subregistrada en aquellas personas que nunca consultan por este tema, por tenerlo naturalizado y considerar que esta es su forma de vida, o bien porque la propia patología hace que la consulta con el médico o el psicólogo sea un evento altamente estresante que prefieren evitar. El sobregistro proviene de la confusión entre ansiedad social y timidez. La timidez es un rasgo de carácter que no siempre implica un costo relevante para el individuo. La ansiedad social debe ser incapacitante en un grado significativo y tener tendencia a agravarse con el tiempo, de no mediar un tratamiento adecuado. La timidez normalmente no se medica, aunque algunos profesionales puedan intentar hacerlo, del mismo modo que proceden con los rasgos de personalidad obsesivos, diferentes del TOC, o con el duelo normal, que no es una depresión. La timidez se distingue con claridad del TAS, pero como en buena parte es una cuestión de grado, eso lleva con frecuencia a confundir el diagnóstico y, por ende, el abordaje terapéutico.

En el subtipo generalizado, los ISRS constituyen la primera línea. Los más estudiados son la sertralina y la paroxetina, aunque hay también evidencia para la fluoxetina, la fluvoxamina y el escitalopram. Se sugiere comenzar con dosis bajas y titularlas, de un modo similar al tratamiento del Trastorno de Pánico.

Ha sido estudiada, con buenos resultados, la venlafaxina, que también debe ser titulada gradualmente, vigilando la presión arterial. Otros antidepresivos han proporcionado menores grados de evidencia. Las BZD son útiles, solas o asociadas a los antidepresivos. En pacientes con tendencias adictivas o antecedentes de alcoholismo, se pueden tener en cuenta como recurso la gabapentina y la pregabalina, que poseen menor potencial de abuso. Estudios antiguos atestiguaban la eficacia de los IMAO, pero como se señaló antes, prácticamente no se utilizan.

Para el subtipo circunscripto, además de la psicoterapia, que juega un rol fundamental, no se suele indicar un plan farmacológico permanente, sino la toma de un fármaco algunos minutos antes del evento fóbigeno. Pueden utilizarse a estos fines

las BZD como el clonazepam o betabloqueantes como el propranolol, que alivia especialmente los síntomas autonómicos como los temblores y la sudoración (Arancibia, 2016).

Es de hacer notar la elevada comorbilidad entre ansiedad social y alcoholismo. El paciente suele “automedicarse” con una dosis de alcohol para enfrentar la situación social temida. Un adecuado tratamiento integral de la ansiedad social suele mejorar también el alcoholismo secundario.

El TAG, que algunos llaman descriptivamente Trastorno por Preocupación Excesiva, es un estado cronificado en el que los pequeños contratiempos de la vida diaria desencadenan respuestas desproporcionadas en cuanto a la expresión de ansiedad psíquica o somática. El paciente prácticamente pierde la capacidad de distinguir entre lo importante y lo accesorio, entre lo urgente y lo que no lo es. Es la típica persona que “se ahoga en un vaso de agua”. Sus expectativas de futuro suelen ser catastróficas. Un empleado que es citado a una reunión con su jefe imagina que será para despedirlo, y será presa de intensa angustia, y la reunión tal vez sea solamente para realizarle una consulta relativa al trabajo. Con frecuencia, estos pacientes suelen llamar con asiduidad a su psiquiatra o psicólogo con motivos aparentemente banales, y si el profesional no ha hecho un adecuado diagnóstico o no está familiarizado con esta patología, puede desarrollar sentimientos contratransferenciales negativos hacia su paciente.

Los criterios diagnósticos no han variado significativamente entre el DSM-IV y el DSM 5. Este último lo clasifica de la manera en que puede verse en el *Cuadro 6 (ver página siguiente)*.

Injustificadamente, a esta patología se le ha prestado poca atención durante mucho tiempo, dado que se lo consideraba una categoría residual. El motivo de esto ha sido posiblemente la imprecisión con la que habitualmente se presenta este cuadro, más la elevada tasa de comorbilidad que tiene con la depresión, al punto que algunos manuales hablan de un síndrome mixto de ansiedad-depresión. Autores como Ghaemi muestran el importante solapamiento de esta entidad con la Distimia (Ghaemi, 2013).

Como en los demás trastornos de ansiedad, está indicada la psicoterapia, que puede ser de diferentes tipos, como la psicodinámica y la cognitivo-conductual. Esta última suele privilegiar un enfoque cognitivo en la que el paciente aprende y se entrena para asignar valoraciones más realistas a las ideas que

Trastorno de ansiedad generalizada 300.02 (F 41.1)

Criterios diagnósticos

A. Ansiedad y preocupación excesiva (anticipación aprensiva), que se produce durante más días de los que ha estado ausente durante un mínimo de seis meses, en relación con diversos sucesos o actividades (como en la actividad laboral o escolar).

B. Al individuo le es difícil controlar la preocupación.

C. La ansiedad y la preocupación se asocian a tres (o más) de los seis síntomas siguientes (y al menos algunos síntomas han estado presentes durante más días de los que han estado ausentes durante los últimos seis meses):

Nota: En los niños solamente se requiere un ítem.

1. Inquietud o sensación de estar atrapado o con los nervios de punta.
2. Facilidad para fatigarse.
3. Dificultad para concentrarse o quedarse con la mente en blanco.
4. Irritabilidad.
5. Tensión muscular.
6. Problemas de sueño (dificultad para dormirse o para continuar durmiendo, o sueño inquieto e insatisfactorio).

D. La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

E. La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) ni a otra afección médica (p. ej., hipertiroidismo).

F. La alteración no se explica mejor por otro trastorno mental (p. ej., ansiedad o preocupación de tener ataques de pánico en el trastorno de pánico, valoración negativa en el trastorno de ansiedad social (fobia social), contaminación u otras obsesiones en el trastorno obsesivo-compulsivo, separación de las figuras de apego en el trastorno de ansiedad por separación, recuerdo de sucesos traumáticos en el trastorno de estrés postraumático, aumento de peso en la anorexia nerviosa, dolencias físicas en el trastorno de síntomas somáticos, percepción de imperfecciones en el trastorno dismórfico corporal, tener una enfermedad grave en el trastorno de ansiedad por enfermedad, o el contenido de creencias delirantes en la esquizofrenia o el trastorno delirante).

le generan preocupaciones desproporcionadas.

La primera línea de farmacoterapia son los anti-depresivos de última generación, como los ISRS y los ISRN. Es de hacer notar que, además, son útiles para tratar la depresión comórbida que, como se ha dicho, se presenta con frecuencia.

Los ISRS más estudiados para el TAG son la sertralina, la paroxetina y el citalopram, aunque se considera lícito utilizar otros antidepresivos del mismo grupo. También hay estudios con vilazodona, que, está considerado dentro del grupo de los antidepresivos multimodales. Entre los ISRN el más estudiado es la venlafaxina, y también se admite la duloxetina. Por su similitud con el primero, se supone que también se puede recomendar la desvenlafaxina.

Es conveniente utilizar cualquiera de estos anti-depresivos comenzando con dosis bajas, que se pueden titular lentamente hasta alcanzar la dosis

útil. Esto se hace porque, al igual que en el tratamiento del TP, al comienzo, y antes de producirse el efecto terapéutico pueden aparecer respuestas transitorias de ansiedad o activación que el paciente interpreta como empeoramiento de su cuadro. Esto puede comprometer significativamente la adherencia al tratamiento. También puede optarse por asociar un ansiolítico del grupo de las BZD.

La pregabalina, antagonista de los canales de los canales de calcio voltaje dependientes del receptor glutamatérgico NMDA, también posee bibliografía de apoyo que la sitúa en primera línea. Este anti-convulsivante devenido ansiolítico, tiene un perfil de tolerabilidad relativamente benigno (posibilidad de somnolencia, mareos y aumento de peso) y tiende a causar menos dependencia que las BZD.

Su rango de dosis está entre 300 y 600 mg/día, aunque dosis menores también pueden ser efec-

tivas. A pesar de que se la menciona menos, se supone que la gabapentina debe ser igualmente eficaz, ya que tiene exactamente el mismo mecanismo de acción.

En segunda línea quedan otros antidepresivos, como los ADT. Por razones expuestas anteriormente, respecto a tolerabilidad y seguridad, se reservan para pacientes resistentes. También se podrían tener en cuenta como alternativas la mirzapina, la trazodona y la agomelatina. Están menos estudiados, pero son útiles no sólo para la depresión sino también para el insomnio que suele acompañar a los que sufren esta afección.

En la práctica se suelen usar profusamente las BZD, solas o como coadyuvantes de los

antidepresivos (Garakani, et al., 2020). Además de los inconvenientes ya mencionados, como la dependencia, los trastornos cognitivos y la interacción con el alcohol, no se recomienda su uso por períodos prolongados, sobre todo teniendo en cuenta que esta es una dolencia crónica y persistente. Si hay que utilizarlas, son de preferencia las de vida media prolongada, como el clonazepam.

La buspirona es un ansiolítico agonista parcial 5HT_{1A}, que como ya se ha dicho es un mecanismo de acción la vilazodona. De probada eficacia, fue aprobada por la FDA para el TAG en 2000.

Entre sus ventajas, se encuentra la particularidad de que no tiene potencial de abuso ni causa depresión respiratoria. Tampoco suele ocasionar daños cognitivos. Pero su mayor inconveniente lo representa su prolongado tiempo de latencia, como mínimo de dos semanas, lo que resulta ser poco práctico para un paciente ansioso. Esto la pone en desventaja frente a las BZD y la pregabalina o la gabapentina, y no hay razones que la hagan preferible a los antidepresivos de primera línea, por lo que virtualmente ha caído en el desuso.

La hidroxicina y otros antihistamínicos se han usado ocasionalmente, pero en realidad son más sedantes que ansiolíticos, tienen efectos anticolinérgicos y pueden producir aumento de peso.

Se ha intentado probar con el uso de antipsicóticos atípicos, pero se considera que la eficacia que pueden tener no compensaría sus riesgos y costos, ya que pueden inducir síndrome metabólico y alargamiento del segmento QT del electrocardiograma. El más estudiado ha sido la quetiapina XR, de liberación extendida, en dosis menores a los 300 mg/día (Decebal-Cuza, 2016).

La ansiedad puede ser secundaria a otros factores. Las clasificaciones actuales contemplan la ansiedad inducida por enfermedades médicas (nomenclatura no muy exacta, en mi opinión, dado que las enfermedades psiquiátricas también son enfermedades médicas). La ansiedad puede ser inducida por intoxicación o abuso de cocaína, anfetaminas, cafeína, o marihuana, por ejemplo, pero también por la abstinencia de alcohol, opiáceos y BZD. Entre los medicamentos encontramos los suplementos tiroideos T₃ y T₄, antiarrítmicos, corticoesteroides, y antiasmáticos y antiparkinsonianos. Enfermedades inductoras de ansiedad son, por ejemplo, el hipertiroidismo, feocromocitoma, asma y diversas dolencias cardíacas. En todos estos casos, por supuesto, el tratamiento principal debe ser etiológico.

En definitiva, podemos decir que la ansiedad, y los síndromes tipificados en las clasificaciones no reconocen una causa única. Hay, sin duda, un componente genético, pero también importantes factores que tienen que ver con condicionantes epigenéticos, vivencias traumáticas de los primeros años de vida, así como estímulos externos desencadenantes.

En estos últimos dos años, la pandemia incidió fuertemente en la aparición y/o agravamiento de este tipo de cuadros, tanto por efecto del COVID en sí como por el aislamiento social preventivo y demás medidas restrictivas que se implementaron de diferentes maneras en cada país para intentar limitar la propagación del coronavirus.

He observado, sobre todo en los meses previos a la aparición de vacunas, numerosos cuadros de fobia al contagio de COVID, que algunos llaman "coronafobia". Se presenta con componentes hipocóndricos y agorafóbicos, dado que los pacientes (más frecuentemente mujeres), no salen de su casa ni siquiera para adquirir alimentos o medicamentos por un intenso temor a contraer la mencionada enfermedad.

Este cuadro singular parece haber disminuido grandemente en los últimos tiempos. Otros factores que han incidido para el aumento de ansiedad de la población han sido las crisis en la situación económica de muchas familias, por pérdida o deterioro de su fuente de ingresos, el aumento de la violencia doméstica al aumentar las horas diarias de convivencia, el incremento de consumo de alcohol y drogas y el empeoramiento de la calidad

alimentaria. También se comprometió la capacidad del sistema sanitario para el abordaje de estas patologías psiquiátricas por la asignación prioritaria de los recursos a enfrentar la pandemia, relegando a menudo la demanda en salud mental. También se ha visto que muchos pacientes, sobre todo los de tercera edad tuvieron dificultad en adaptarse a la atención psiquiátrica o psicoterapéutica por telemedicina, a veces la única modalidad posible.

La psicofarmacoterapia del paciente afectado de COVID o post COVID a veces puede requerir precauciones adicionales. En quienes padecen COVID, sobre todo si tienen compromiso pulmonar, se debe tener sumo cuidado con la administración de BZD y otros depresores del sistema nervioso central porque pueden deprimir el centro respiratorio. Hay que conocer las interacciones de los psicofármacos con las drogas que se pueden utilizar para el COVID y trabajar en comunicación con el infectólogo.

El incipiente campo de investigación médica de los síndromes post-COVID, se encuentra en desarrollo permanente, y entre sus hallazgos se ha detectado abundante patología psiquiátrica, de la que la ansiedad es una de sus formas. Y otra, como ampliaremos luego, es la depresión.

Depresión

Como consigna Conti (2007) desde la antigüedad se han conocido y descrito estados patológicos compatibles con lo que ahora conocemos como depresión. El primer registro occidental de esta afección pertenece a Hipócrates de Cos (siglo V, aC.) o más precisamente, a los textos recopilados de su escuela, que se dio en llamar Corpus Hippocraticum.

De inspiración materialista, describe que la salud humana depende del equilibrio entre cuatro fluidos: la sangre, la linfa (o flema) la bilis amarilla y la bilis negra, siendo esta última una degeneración de la bilis amarilla. El desequilibrio de ésta última con respecto a los tres humores restantes produce una afección que se denominó “melancolía”. Esta palabra, etimológicamente, quiere decir “bilis negra”, ya que “melanos” significa “negro” y “chole”, bilis. Curiosamente, este planteo prefigura de algún modo la teoría reduccionista biológica, hoy refutada, o por menos fuertemente cuestionada, que atribuye la depresión al desequilibrio, por lo general la falta, de una sustancia, se llame serotonina, noradrenalina o alguna otra, que pretendía ser el

sustento teórico de la supuesta especificidad de un grupo de drogas, llamadas por eso antidepresivos, como veremos más adelante.

El término “melancolía” ha tenido una larga vida, y actualmente se lo sigue utilizando, aunque en forma más restringida. Como curiosidad, cabe recordar que allá por el siglo XIX, se había popularizado, para designarla, el vocablo spleen, que etimológicamente remite al bazo, órgano que los griegos suponían responsable de la secreción de la bilis negra.

El término “depresión” aparece recién en la segunda mitad del siglo XIX y fue definitivamente instalado por Kraepelin con la postulación de la psicosis maniaco-depresiva, y de ahí a los sistemas clasificatorios modernos, en los que el término “melancolía” o “melancólico” son formas especiales de la depresión o, en la versión DSM 5, especificadores. En la literatura psicoanalítica, la presencia del término citado aparece en el brillante artículo de Freud “Duelo y Melancolía”. Autores posteriores, como Melanie Klein, utilizan también la palabra “depresión” profusamente.

Hipócrates ya percibía claramente que la melancolía no era solamente tristeza. Por ejemplo, en uno de sus aforismos expresa “Si el temor y el abatimiento persisten largo tiempo ese estado se relaciona con la melancolía” (Aforismos 6,23).

El otro gran hito del pensamiento médico de la antigüedad helénica es el descubrimiento, atribuido a Areteo de Capadocia, de que la depresión y la manía no son enfermedades independientes si no distintas fases de una misma enfermedad, conceptualización que se mantiene firme hasta la actualidad. Es así como en 1854 Baillager describe la “locura a doble forma” y Falret la “locura circular”. Freud, en el mencionado artículo “Duelo y Melancolía” vincula la manía con la depresión bajo una misma hipótesis metapsicológica. Es Kraepelin quien instala el constructo “Psicosis maniaco-depresiva”. Esta entidad no es, sin embargo, un sinónimo exacto de lo que hoy entendemos por “Trastorno Bipolar” sino que es más amplia. Incluye a la bipolaridad, pero también a la depresión unipolar recurrente, que algunos teóricos hoy en día consideran que forma parte del llamado “espectro bipolar”.

La distinción taxativa entre enfermedad bipolar y unipolar se da recién en los años '50 con los trabajos de Kleist y Leonhardt. Distinción que resultó operativa para la terapéutica, ya que los tratamien-

tos farmacológicos son diferentes y, como veremos más adelante, si se trata una depresión bipolar como si fuera unipolar, el resultado puede ser no sólo insuficiente sino también contraproducente.

El espíritu kraepeliniano es retomado en cierta manera por Nassir Ghaemi, en su libro "On Depression" (Sobre la depresión), obra de divulgación (Ghaemi, 2013). En él se pregunta si la depresión es una enfermedad. Obviamente, nuestra respuesta es afirmativa, pero Ghaemi da una visión algo diferente. Dependiendo de qué forma de depresión, según su conceptualización, propone una clasificación, que no se asemeja a las clasificaciones usuales, que es la siguiente: la depresión neurótica, la depresión episódica, la depresión episodio único y la depresión secundaria o enfermedad médica.

La depresión neurótica es una modalidad caracterológica que presentan individuos pesimistas, inseguros y antipáticos, lo que en términos del DSM-III y DSM-IV nos sitúa más cerca del eje 2 que del eje 1. Estaría emparentada con lo que denominamos Distimia o aún TAG. No es una enfermedad, es un modo de ser. La depresión episodio único suele aparecer como consecuencia de un acontecimiento desgraciado, por ejemplo, un duelo, y permanece más tiempo de lo esperado o con síntomas adicionales, como culpa o autorreproche, que no se ven en un duelo normal. Equivaldría a lo que, en clasificaciones antiguas se denominaba "depresión reactiva". Es una reacción, no una enfermedad.

La depresión debida a enfermedad médica (este lenguaje lo usa también el DSM, y nuestro criterio no es del todo preciso, ya que la enfermedad psiquiátrica también es una enfermedad médica) es inducida por una amplia variedad de cuadros clínicos. Ejemplos son: hipotiroidismo, cáncer, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, cardiopatías diversas, diabetes, SIDA, etc. Puede aparecer como efecto directo de la patología primaria o como trastorno adaptativo a la presencia de la misma. No es una enfermedad, es un síntoma.

Finalmente, tenemos la depresión episódica. Suele ser grave y recurrente, a veces con formas que solemos llamar, todavía, "melancólicas", que implican un compromiso biológico significativo. Remite a la clásica depresión "endógena". Algunas de estas características "melancólicas" son: ritmo diario, despertares tempranos, intensas ideas de muerte, anhedonia, disminución del apetito. Cursa con remisiones y recaídas. Esta sí es una enfer-

medad. Como hacía Kraepelin, Ghaemi incluye en esta categoría tanto a las depresiones unipolares como a los bipolares, que como vemos se pueden diferenciar más por sus antecedentes que por su presentación clínica.

La psicosis manicodepresiva de Kraepelin, entonces, incluía estas dos formas, que recién en los años '50 se diferenciaron netamente como entidades separadas.

En este momento, cuando empezaban a aparecer las farmacoterapias supuestamente específicas para cada patología psiquiátrica, con el litio, los antipsicóticos típicos y los primeros antidepresivos, las definiciones de estas categorías diagnósticas eran más estrictas que ahora, y como consecuencia, su prevalencia era relativamente modesta.

Pero, más adelante, la clasificación evolucionó. Los bipolares clásicos ya no eran los únicos sujetos considerados como bipolares. Se creó el concepto de "espectro bipolar", que además de los ya conocidos bipolar I y II, incluía los II1/2, III, III1/2 y IV. No nos extenderemos en estas distinciones aquí, pero basta señalar que con eso aumentó la población de los llamados bipolares y de ahí el mercado para nuevos productos farmacéuticos, primero los estabilizadores del ánimo antiepilépticos que fueron alternativas válidas al litio y después algunos antipsicóticos atípicos. Esto no contradice el hecho de que la clasificación actual puede ser una buena hipótesis de trabajo para diseñar el tratamiento farmacológico de gran cantidad de pacientes.

Con el concepto de depresión unipolar sucedió algo parecido. La vieja depresión kraepeliniana, también sufrió un proceso inflacionario desmesurado y, en las clasificaciones modernas, se trasmutó en "Depresión Mayor", concepto que prácticamente no varía en las descripciones del DSM-III, el DSM-IV y el DSM 5 (*ver Cuadro 7*). Aumenta de un modo espectacular la población de pacientes incursos en esta patología y por lo tanto también son mucho más amplios los criterios de selección para la participación en ensayos clínicos (Halsband 2019).

Aquí se muestra que, además de la extensión del rango, resulta que se abarca una población muy heterogénea. Como se ve, para satisfacer los requerimientos diagnósticos, basta con cumplir cinco de nueve criterios, de los cuales uno por lo menos debe ser el humor triste o bien la anhedonia. Matemáticamente, puede ser que dos pacientes compartan sólo uno de los nueve criterios y sin

Cuadro 7. Asociación Americana de Psiquiatría, DSM 5, 2013

Criterios diagnósticos

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer.

Nota: No incluir síntomas que se pueden atribuir claramente a otra afección médica.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). (Nota: En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable).
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más de un 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (Nota: En los niños, considerar el fracaso para el aumento de peso esperado.)
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros, no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento).
6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).
9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

Nota: Los Criterios A-C constituyen un episodio de depresión mayor.

Nota: Las respuestas a una pérdida significativa (p. ej.: duelo, ruina económica, pérdidas debidas a una catástrofe natural, una enfermedad o discapacidad grave) pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, pérdida del apetito y pérdida de peso que figuran en el Criterio A y pueden simular un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o considerarse apropiados a la pérdida, también se debería pensar atentamente en la presencia de un episodio de depresión mayor además de la respuesta normal a una pérdida significativa. Esta decisión requiere inevitablemente el criterio clínico basado en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión del malestar en el contexto de la pérdida.

D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme: un trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco.

Nota: Esta exclusión no se aplica si todos los episodios de tipo maníaco o hipomaníaco son inducidos por sustancias o se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de otra afección médica.

embargo tengan el mismo diagnóstico. En realidad, podrían no compartir ninguno, ya que tres de los nueve criterios están expresados en forma de pares antitéticos: hiperfagia / hipofagia, insomnio / hipersomnia y agitación / letargo. Esto sobre todo para los pacientes con depresión más leves. En

las formas más graves, que suelen cumplir la mayoría de los criterios, los pacientes tienden a parecerse más entre sí.

Otra observación posible es que se describe la “Depresión Mayor” pero no la “depresión menor”, como habría sido lógico esperar. Muchos autores

se preguntaron cuál podría haber sido esa “depresión menor”. Algunos pensaron que podría corresponder a la Distimia, forma de depresión menos intensa, pero de mucha duración. Tal es así que, antes del DSM-III se la ubicaba dentro del eje II, algo así como un trastorno de personalidad depresivo o una neurosis depresiva como la que menciona Ghaemi. Otra posibilidad es prestarle atención a que el DSM clasifica la Depresión Mayor en grave, moderada y leve. Parece contradictorio que una depresión leve siga siendo considerada “mayor”. Indudablemente, esto facilita mucho el diseño de ensayos clínicos para drogas antidepressivas.

El DSM 5 aportó algunos cambios menores con respecto a sus predecesores en la clasificación de las depresiones. La ya mencionada distimia pasa a denominarse trastorno depresivo persistente. Se incluye la categoría de trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo, que se manifiesta en pacientes de 6 a 18 años, con estados persistentes de irritabilidad y descontroles conductuales, que puede evolucionar a otros cuadros del espectro afectivo en el adulto. Tal vez, el cambio más significativo sea la supresión de la exclusión por duelo. Aunque es cierto que muchos duelos desembocan en claros fenotipos depresivos, el plazo de sólo 15 días para la adecuada elaboración de un duelo incrementa en gran medida la cantidad de individuos merecedores de este diagnóstico.

Por otra parte, teniendo en cuenta el enfoque más dimensional del DSM 5, los subtipos pasan a ser considerados especificadores. Es así como tenemos la depresión con características (o especificadores) melancólicas, atípicas, psicóticas congruentes y no congruentes con el estado anímico, con catatonia, con patrón estacional y con inicio en el periparto. Se introducen dos especificadores adicionales: con ansiedad y con características mixtas. Vale la pena que nos detengamos en ésta última, ya que esta inclusión fue motivo de no pocas controversias. Si bien aquí está explicitado que las características de un episodio “mixto” son un factor significativo para el desarrollo de un trastorno bipolar I o bipolar II “por primera vez en las clasificaciones DSM es teóricamente posible que una depresión mixta pueda ser unipolar. Esto tiene consecuencias en el momento de pensar la estrategia farmacoterapéutica ya que si consideramos que, habitualmente, una depresión unipolar se trata con antidepressivos, si la depresión tiene características mixtas, los antidepressivos están en realidad contraindicados porque pueden llevar a

desestabilizaciones del tipo del viraje maníaco. El consenso de expertos del ISBD (*International Society of Bipolar Disorder*) los desaconseja explícitamente como abordaje de las depresiones mixtas (Pacchiarotti, 2013).

Con respecto a la depresión con especificador “con ansiedad” se remite a las clásicas denominaciones “depresión ansiosa”, y si no hay un cumplimiento total de los criterios, al trastorno mixto depresión-ansiedad.

El DSM 5 reconoce que este especificador le aumenta el riesgo suicida a la depresión.

La depresión, unipolar o bipolar, es un importantísimo marcador de riesgo suicida, y se considera que el riesgo sería 21 veces el de la población general. Se estima que la depresión está presente en al menos el 50% de la totalidad de los suicidios. Dentro de las depresiones, son especialmente riesgosas con respecto al suicidio las formas melancólica, psicótica, ansiosa, mixta, y si existe la comorbilidad con abuso de sustancias y/o trastornos de personalidad. Antecedentes de intentos de suicidio previos son un fuerte predictor de riesgo. También hay que considerar si hubo suicidios en la familia.

Los grupos etarios de adolescencia y tercera edad son especialmente vulnerables. También la soledad, viudos, divorciados o solteros. La presencia de enfermedad física, las dificultades económicas, las exposiciones a vergüenza pública pueden influir negativamente. En el interrogatorio, no sólo la ideación suicida sino la desesperanza debe ponernos en alerta. Es sabido que las mujeres, que tienen mayor prevalencia de patología depresiva que los hombres, tienen más intentos de suicidio, pero los hombres más suicidios consumados, tal vez porque con mayor frecuencia utilizan medios violentos, como por ejemplo el empleo de armas de fuego.

El diagnóstico diferencial de la depresión unipolar no siempre es tarea fácil. Esto se debe a varios factores. En primer lugar, prácticamente no existen en psiquiatría pruebas objetivas que nos lleven a un indicador patognomónico de un diagnóstico determinado, como sí las hay en otras ramas de la Medicina. En segundo término, los diagnósticos psiquiátricos suelen ser construcciones teóricas con validez intersubjetiva, lo que hace que algunos sean más cuestionables que otros respecto a su existencia como entidad concreta. Los trastornos afectivos tienen una entidad firme, ya que descripciones que nos han llegado desde la antigüedad han variado relativamente poco a lo largo

de su historia. Pero no están claros sus límites, que sí han variado en las distintas clasificaciones, por ejemplo, la expansión del espectro bipolar. Se supone que esta modalidad en la historia de las nosografías puede estar sujeta a influencias extra científicas. Esto da como resultado la existencia de ambigüedades y zonas grises. Por ejemplo, no hay una entidad intermedia entre sífilis y tuberculosis, y ante una baciloscopia positiva del bacilo de Koch, todos los médicos que accedan a esa información coincidirán que el paciente tiene una tuberculosis, si es que no la diagnosticaron antes con abundantes elementos clínicos. No suceden cosas así en Psiquiatría. Un paciente puede recibir distintos diagnósticos el ser evaluado por diferentes médicos. Existen, como se ha dicho, formas intermedias, y zonas grises y frecuentes comorbilidades. Se habla de “esquizo-TOC” cuando existe dificultad en distinguir si la ideación de un paciente es obsesiva o delirante. Hay depresión ansiosa cuando coexisten criterios de depresión y ansiedad. Kraepelin tuvo que postular la existencia del trastorno esquizoafectivo cuando vio pacientes psicóticos con sintomatología afectiva, por lo general cíclica, a forma bipolar o de depresión unipolar. O sea, una patología intermedia entre la “demenia precoz” y la “psicosis maniacodepresiva”. Se supone que la depresión unipolar y el trastorno bipolar no son compartimentos estancos, sino que habría una especie de continuum entre ellos.

Así, a veces es difícil distinguir una depresión mayor recurrente de un trastorno bipolar tipo II, cuando se detectan períodos fuera de la depresión que pueden ser catalogados como eutimias o bien como hipomanías leves.

Precisamente, uno de los diagnósticos diferenciales más importantes en Psiquiatría es entre depresión unipolar y depresión bipolar. Esto sucede no solamente por la dificultad que a veces se presenta sino porque el diagnóstico equivocado puede llevar a un tratamiento no sólo insuficiente sino también perjudicial. Si un paciente bipolar es considerado unipolar, puede recibir antidepresivos que lo desestabilizarán agravando su cuadro. A la inversa, un unipolar diagnosticado como bipolar (lo cual a veces también sucede) puede recibir innecesariamente estabilizadores del ánimo y/o antipsicóticos por largo tiempo que le ocasionarán efectos colaterales y elevados costos.

Los manuales diagnósticos vigentes sólo establecen como diagnóstico de certeza de depresión bipolar el antecedente de un episodio maníaco,

hipomaníaco o mixto. Los criterios de depresión mayor en el contexto de un trastorno bipolar o unipolar son básicamente los mismos.

Pero esto no es suficiente, porque si nos servimos sólo de esto, vamos a tener numerosos falsos negativos. Puede suceder que el paciente tenga fallas cognitivas y, simplemente, no recuerde episodios hipomaníacos. Por eso es de utilidad recurrir a entrevistas con los familiares, que muchas veces informan lo que el paciente no refiere.

Además de este marcador diagnóstico de certeza, existen otros elementos que contribuyen al diagnóstico presuntivo y que no se encuentran en los manuales DSM ellos son: temperamento hipertímico o ciclótico, aparición precoz de la sintomatología (menos de 25 años), aparición y terminación bruscas, corta duración de los episodios, altas recurrencias, antecedentes familiares de bipolaridad o incluso de depresión unipolar, formas de aparición posparto, características psicóticas, formas atípicas (hipersomnia, hiperfagia, hipersexualidad, reactividad a los estímulos) y refractariedad o viraje maníaco ante el tratamiento con antidepresivos. Se sugiere que, ante la existencia de algunos de estos puntos mencionados, el tratamiento farmacológico sea llevado a cabo con suma cautela, aunque no se tenga el diagnóstico firme de trastorno bipolar.

Estos elementos de diagnóstico presuntivo de la bipolaridad han llevado a algunos autores a afirmar que la depresión unipolar es un diagnóstico de exclusión, que solo podría efectuarse si se han descartado los posibles marcadores del trastorno bipolar. Esta postura puede llevar al sobrediagnóstico de la bipolaridad, así como ajustarse meramente al DSM puede conducir a su subregistro.

Otro diagnóstico diferencial es el que debe hacerse con la depresión secundaria a enfermedades médicas o sustancias, sean estos medicamentos o sustancias de abuso, por intoxicación o por abstinencia. Un ejemplo de esto es cuando un paciente depresivo (con mayor frecuencia mujeres de mediana edad) se le pide un perfil tiroideo y se le encuentra un hipotiroidismo subclínico. Es poco probable que un tratamiento de los síntomas depresivos prospere si no se aborda el factor etiológico.

Finalmente hay que tener en cuenta el trastorno de adaptación con ánimo depresivo

Es una respuesta patológica a un estímulo estresante identificable, como ser duelos, divorcios conflictivos, problemas económicos, enfermeda-

des físicas incapacitantes, pérdida del trabajo, etc. Se produce hasta tres meses después del desencadenamiento, y consiste en una reacción desproporcionada que produce un deterioro significativo en distintas áreas de funcionamiento como la familiar, social o laboral. Es agudo si los síntomas duran menos de seis meses y crónico si duran más. Este cuadro puede ceder espontáneamente si el estresor se revierte (hallazgo de un nuevo trabajo, reconciliación de pareja, etc.) y responde más a la psicoterapia que a la medicación.

Teniendo la cuenta todas estas consideraciones, en la primera entrevista psiquiátrica de todo paciente depresivo se deben explorar los siguientes puntos:

- Riesgo suicida.
- Antecedentes de episodios maníacos, hipomaniacos o mixtos.
- Enfermedades físicas actuales o pasadas.
- Medicamentos que toma o que tomó para dichas enfermedades.
- Antecedentes de uso de sustancias de abuso, incluyendo alcohol, tabaco y bebidas con cafeína.
- Antecedentes de tratamientos psiquiátricos anteriores y respuestas a los psicofármacos.
- Síntomas psicóticos.

Tratamiento farmacológico

Es tautológico afirmar que la primera línea de tratamiento de la depresión está constituida por los antidepresivos. Pero la denominación "antidepresivos" sugiere especificidad, o sea que estas drogas revertirían la fisiopatología de la depresión como los antihipertensivos con la hipertensión o con los antibióticos para las infecciones, matando o inactivando el agente causal.

Pero la fisiopatología de la depresión la conocemos, en el mejor de los casos, parcialmente. La teoría monoaminérgica, que estipula un descenso en la actividad cerebral de monoaminas (serotonina, noradrenalina y dopamina) no ha sido aún demostrada. La teoría en realidad se infiere de lo que sí se conoce que es el mecanismo de acción inicial de los antidepresivos, que es aumentar la disponibilidad de monoaminas en biofase, estimulando su liberación por parte de la neurona presináptica, bloqueando receptores presinápticos, reduciendo su metabolismo, o lo que es más común, inhibiendo su recaptura por parte de los transportadores ubicados en la membrana presináptica.

No obstante, hay un interesante contraejemplo

que es el tianeptino, cuyo mecanismo de acción es el aumento de la recaptura de serotonina, o sea inverso a lo que hacen los ISRS, y que ha demostrado eficacia comparable a la fluoxetina en ensayos clínicos. Se ha tratado de explicar este fenómeno con argumentos rebuscados y poco convincentes.

Ha habido otros desarrollos teóricos en torno a la posible etiopatogenia de la depresión. Una ha sido la teoría inflamatoria, que ha dado lugar a ensayos clínicos con antiinflamatorios inhibidores de la ciclooxigenasa, como el celecoxib. Pero no parece muy probable por ahora la adopción de esta línea terapéutica, ya que este tipo de drogas puede tener efectos adversos gastrointestinales, hepáticos y cardiológicos, teniendo en cuenta que tendrán que ser utilizados por tiempo prolongado.

Más derivaciones prácticas ha tenido la teoría glutamatérgica, con el empleo de la ketamina y la esketamina, que veremos más adelante.

Una explicación alternativa la brinda la psiquiatra crítica Johana Moncrieff (2009) quien dice que, en realidad, los antidepresivos no tienen relación con la supuesta fisiopatología de la depresión si no que crean un estado nuevo que puede venir bien a algunos pacientes.

Otra cuestión es que los antidepresivos fueron probados en participantes para los cuales el criterio de selección era el cumplimiento de los criterios del DSM para Depresión Mayor, que como vimos generan poblaciones excesivamente amplias y heterogéneas. Esto nos da que la especificidad de los antidepresivos para las distintas formas clínicas es muy baja. Entre los antibióticos tenemos especificidad para distintos tipos de bacterias e infecciones, pero entre los antidepresivos es como si para cualquier infección pudiéramos utilizar cualquier antibiótico.

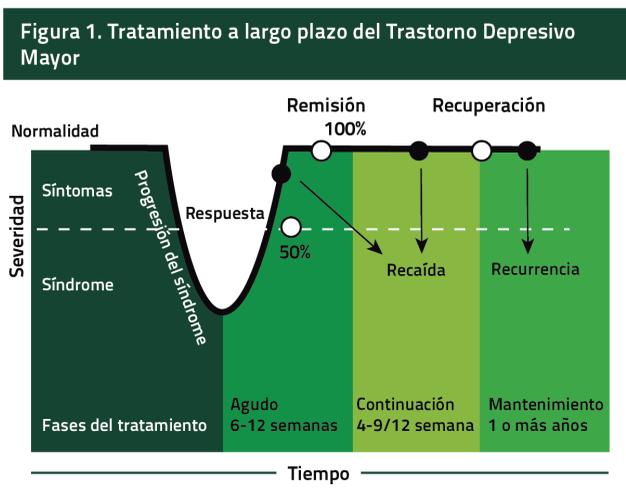
Otra consecuencia de esto es que los antidepresivos se han mostrado eficaces para otras patologías, como los trastornos de ansiedad, y, por otra parte, pueden estar desaconsejados o incluso contraindicados para algunos tipos de depresiones, como las depresiones bipolares y las depresiones mixtas.

Para intentar superar estas complicaciones con las denominaciones de antidepresivos y otros psicofármacos se ha creado otra nomenclatura: la NbN (*Neuroscience based Nomenclature*) basada en la estipulación de distintos dominios, siendo el del mecanismo de acción el que le da denominación

a cada grupo. Es mucho más preciso, pero su empleo es algo engorroso, por lo que aún seguimos manejándonos con el término “antidepresivos”. Recordemos que cuando se descubrieron los primeros antidepresivos, no fueron llamados así sino “psicoenergizantes”, haciendo referencia a lo que produce en el organismo que los ingiere y no a la enfermedad que supuestamente combate. Poco después cambió su nombre a “antidepresivos” y así fueron denominados en la clasificación de la OMS.

Estas drogas no actúan de modo inmediato. Su mecanismo de acción primario, por ejemplo, la inhibición de la recaptura de monoaminas no es el responsable directo de su efecto clínico, sino que activa una cadena metabólica de segundos, terceros y cuartos mensajeros que culmina con la modulación genética de receptores y neurotrofinas. Por eso, el tiempo que llevan estos acontecimientos se correlaciona con el tiempo de latencia en la primera fase del tratamiento farmacológico antidepresivo, que suele durar dos o más semanas. Durante este período, puede suceder que no se produzcan avances terapéuticos, pero en cambio sí aparezcan efectos colaterales, que pueden ser interpretados por el paciente como empeoramiento de su cuadro o que el fármaco lo está perjudicando sin obtener nada a cambio. Esta suele ser la causa de muchos abandonos de tratamientos, y por eso es también importante la psicoeducación que se debe efectuar con el paciente. Si el abordaje es exitoso, se obtiene una respuesta, que se define como una mejoría del 50% de su sintomatología. Este porcentaje surge de la aplicación de escalas, como la de Hamilton (HAM) y la de Montgomery-Asberg (MADS). Cuando la mejoría es del 75% al 100%, el paciente ha alcanzado la remisión.

Según el diagrama de Blum y Kupfer, que veremos a continuación (ver Figura 1), la primera fue del tratamiento, la fase aguda, dura entre 6 y 12 semanas y su objetivo es obtener la remisión. Una vez alcanzada la remisión comienza el período de continuación, que dura entre 4 y 9 meses. La indicación es usar la misma medicación y con las mismas dosis que en el período agudo. Si se mantiene la remisión hasta el final de este período se alcanza la recuperación, que es la superación del episodio. Si reaparecen los síntomas en el período agudo o en la continuación, se dice que el paciente ha experimentado una recaída, por eso el objetivo del período de continuación es la prevención de recaídas, y es obligatorio en el tratamiento de la Depresión Mayor (Kupfer, 1991).



Modificado de Kupfer, 1991.

Finalmente, el período de mantenimiento, que puede llegar a ser prolongado, a veces de por vida. No siempre debe efectuarse. Está indicado especialmente cuando el episodio es grave, cuando hay riesgo suicida y cuando hay antecedentes de episodios previos. También se utiliza el mismo esquema farmacológico e iguales dosis. La reaparición del cuadro depresivo se denomina recurrencia, que a diferencia de las recaídas no es la reactivación del mismo episodio sino un episodio nuevo. El tratamiento de mantenimiento tiene como finalidad la prevención de recurrencias.

No toda depresión es para medicar. No hay evidencia firme que justifica medicar las depresiones leves, aunque se puede recurrir a ansiolíticos o hipnóticos por breve tiempo en situaciones agudas. Sí está indicada la psicoterapia, cualquiera sea la gravedad del cuadro, salvo rechazo por parte del paciente.

Los antidepresivos más utilizados como primer abordaje, y que cuentan con el respaldo de todas las guías de tratamiento son los ISRS, aunque también lícito comenzar con duales como el bupropión, la venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina y la mirtazapina, atípicos como la agomelatina o ISRS de última generación o “multimodales”. Hay guías que autorizan empezar directamente con ADT si el cuadro es muy grave, pero son circunstancias excepcionales.

Vale decir que está bastante claro dentro de qué gama vamos de elegir el primer antidepresivo, pero tenemos varias opciones, y los criterios de que disponemos para la elección de la molécula no nos resultan tan obvios. Ya hemos señalado que la mayoría de los ensayos clínicos adoptan

como requisito de inclusión para los participantes el cumplimiento de los amplios y heterogéneos criterios de Depresión Mayor del DSM, sin distinguir claramente entre las distintas formas clínicas de esta patología.

El predictor más cierto que tenemos es el antecedente de buena respuesta y tolerabilidad a determinado antidepresivo en un tratamiento anterior. Aunque parezca obvio, observamos que en la historia de algunos de nuestros pacientes los colegas no siempre han respetado esta recomendación. Una de las posibles razones es el prejuicio de que lo más nuevo siempre ha de ser mejor. Por otra parte, no está absolutamente garantizado que el paciente vaya a responder a lo que fue exitoso en otro momento. Pero, de existir el antecedente, conviene empezar por ahí.

Las distimias se tratan con los mismos antidepresivos que para el Trastorno Depresivo Mayor, aunque el tratamiento suele ser más prolongado. Hace algunas décadas se consideraba que las depresiones atípicas eran selectivamente respondedoras a IMAO, pero actualmente se suelen preferir los ISRS.

Las depresiones psicóticas se abordan frecuentemente con un antidepresivo asociado a un antipsicótico atípico. Si la depresión tiene características mixtas, los antidepresivos están contraindicados y la primera línea suele ser un antipsicótico como la lurasidona con el posible agregado de un estabilizador del ánimo.

Pero, cuando se trata de una Depresión Mayor clásica, no complicada, no tenemos predictores claros de respuesta en favor de uno u otro antidepresivo.

Los dosajes plasmáticos de metabolitos de neurotransmisores (“aminogramas”) hace varias décadas que se mostraron inútiles en la clínica. Más reciente se viene ensayando tests farmacogenéticos, pero los pocos datos fiables que por el momento estos tests permiten obtener se relacionan más con la farmacocinética que con la farmacodinamia, por lo que su implementación en la clínica para predecir eficacia es aún prematura.

Habitualmente, el factor que tenemos más en cuenta para elegir el antidepresivo es la tolerabilidad. El perfil de efectos colaterales es el parámetro más orientador; por ejemplo, si un paciente ha perdido peso y tiene insomnio, la mirtazapina es una buena opción. Si es un paciente con hipersomnia y síndrome metabólico evitaremos esa

droga. Si un paciente es muy sensible a los efectos secundarios sexuales, tratamos de no utilizar ISRS. Es de suponer que cuando conozcamos supuestos endofenotipos que intervienen en distintas formas clínicas de las depresiones, tal vez tengamos una mayor especificidad en elección de los antidepresivos.

Si bien tradicionalmente se consideraba que todos los antidepresivos tienen una eficacia similar, se estima que los ADT y los IMAO aventajan a los ISRS, pero no se los utiliza en primera instancia por una menor seguridad y tolerabilidad.

Un gigantesco meta-análisis tiende a confirmarlo: se agruparon 522 estudios que abarcan un total de 116.477 pacientes enrolados en estudios controlados contra placebo y comparativos. Se evaluaron 21 antidepresivos según eficacia y “aceptabilidad” (concepto próximo a tolerabilidad). Como resultado, se concluyó que todos los antidepresivos son más eficaces que el placebo, pero el estudio no está exento de controversia. El meta-análisis no está financiado por la industria farmacéutica, pero la mayoría de los ensayos incluidos sí lo están. La mayoría de los ensayos son de corta duración, no más de 8 semanas y no se evalúan IMAO ni se incluyen pacientes internados ni resistentes al tratamiento. Se incluyen algunos estudios no publicados, pero son una proporción modesta del total (Cipriani, 2018).

Los sesgos de financiamiento y de publicación tienden a magnificar las bondades de estas drogas en la depresión. Una revisión de Turner ha encontrado que el 94% de los estudios publicados dan ventaja a los antidepresivos, mientras que sí se consideran los estudios publicados y los no publicados el porcentaje desciende a 51%. (Turner, 2008) Kirsch, evaluando estudios publicados y no publicados, encuentra que el 83% de los resultados positivos corresponde al efecto placebo, y que en las depresiones leves no hay diferencia con el placebo. O sea que un buen antidepresivo es el que tiene una ventaja modesta sobre el placebo (Kirsch, 2008).

Los tratamientos no son siempre exitosos. De los pacientes que reciben y cumplen un tratamiento adecuado, un tercio tiene una respuesta plena, otro tercio una respuesta parcial y el tercio restante una respuesta nula o un empeoramiento de los síntomas.

Se define depresión resistente como la falta de respuesta a dos ensayos de tratamiento antidepresivo adecuados en tiempo y dosis (Serafini et al., 2018).

Si bien el tiempo de espera está más o menos estipulado en cuatro semanas, se considera que si a las dos semanas no hay ningún tipo de respuesta es poco probable que la tenga después, si bien hay algunos respondedores tardíos que tardan más de cuatro semanas en responder.

Antes de afirmar que un paciente es resistente al tratamiento, debemos descartar otros factores, como puntualizan Dold y Kasper (2017) para lo que se denomina pseudoresistencia, como ser: dosis inadecuadas, tiempo de espera insuficiente, insuficiente adherencia al tratamiento, bajos niveles plasmáticos, enmascaramiento de la respuesta por los efectos colaterales de la medicación, comorbilidades médicas y psiquiátricas que a veces pueden ser las causas psiquiátricas de la depresión, por ejemplo el hipotiroidismo y estresores psicosociales. También debemos tener en cuenta las imprecisiones diagnósticas: tratar con antidepresivos a una depresión bipolar o unipolar con rasgos mixtos suele conducir a la falta de respuesta o empeoramiento del cuadro.

Ante el fracaso del primer abordaje, el paso siguiente es la optimización de la dosis, que consiste en el incremento gradual de la misma hasta llegar a dosis máxima o máxima tolerada. En caso de que el primer antidepresivo sea un ISRS, las probabilidades no son muchas porque la curva dosis – respuesta aplanada de estas drogas hace que aumentos por sobre la dosis estándar no tengan las mejores probabilidades de revertir un resultado adverso.

Ante la necesidad de un nuevo cambio, existen dos opciones: la sustitución y la asociación (Henter, de Sousa, & Zarate, 2018; Dinoff et al., 2020).

Se prefiere la sustitución cuando la respuesta es nula, sobre todo si hay efectos colaterales. Como ventaja, evita interacciones y polifarmacia, suele tener menores costos y conducir a esquemas más simples. Pero la evolución del tratamiento puede ser más lenta, sobre todo si es necesario hacer período de lavado entre un antidepresivo y otro.

El primer antidepresivo se elige para mayor seguridad y tolerabilidad. Si fracasa, se busca mayor eficacia, aunque sea a costa de sacrificar tolerabilidad. Como se recomienda ir sustituyendo por clases diferentes de antidepresivos, una serie posible sería por ejemplo comenzar con un ISRS, luego un dual, después un tricíclico y finalmente un IMAO, en caso de estar disponible. Por supuesto, este or-

den no es obligatorio, y además no hay suficiente evidencia de que sustituir un ISRS por un antidepresivo de otra clase sea significativamente más eficaz que su reemplazo por otro ISRS.

La asociación, en cambio, se prefiere cuando se ha obtenido una respuesta parcial o persistencia de síntomas residuales con buena tolerabilidad. Como ventaja, la posible respuesta más rápida, la evitación del síndrome de discontinuación y la seguridad de no perder la respuesta parcial. Cuando al antidepresivo se le asocia una molécula no antidepresiva se la denomina, convencionalmente, potenciación. Cuando se agrega otro antidepresivo, se la llama combinación.

Las estrategias de potenciación de primera línea son el litio, la hormona tiroidea y los antipsicóticos atípicos. Las dos primeras, las más clásicas, se han estudiado desde la década de los '60. La mayoría de los estudios se realizaron con ADT y demostraron alta eficacia, pero su implementación es algo engorrosa por la necesidad de controles plasmáticos periódicos. Actualmente se refiere más potencia con antipsicóticos atípicos. Han demostrado ser eficaces la olanzapina, la quetiapina y el aripiprazol. Más recientemente se ha visto también la utilidad de la ziprasidona, lurasidona, cariprazina y el brexpiprazol. En función de su perfil de efectos colaterales, se aconseja la quetiapina o la olanzapina si la depresión es agitada y/o hay insomnio y pérdida de peso. Si la depresión es anérgica, es mejor evitarlas y usar uno con perfil más activante, como el aripiprazol.

Las combinaciones de antidepresivos se utilizan bastante, tal vez más de lo que la escasez de estudios haría esperar. Son populares y seguras las asociaciones de ISRS o ISRN con mirtazapina o con bupropión, incluso con agomelatina. En cambio, se debe tener mucha precaución si, ante la necesidad de medidas heroicas se opta por asociar un ISRS con un ADT, por las interacciones farmacodinámicas (síndrome serotoninérgico y farmacocinéticos (inhibición del metabolismo del ADT). En tal caso, se recomienda no usar dosis altas de las dos moléculas, preferir los ISRS de baja actividad metabólica como citalopram, escitalopram y sertralina (y vilazodona y vortioxetina) y, entre los ADT, evitar la clomipramina. No se debe asociar IMAO con ISRS, ISRN ni ADT por riesgo significativo de síndrome serotoninérgico.

Si se agotan sin éxito las opciones farmacológicas

mencionadas, sobre todo si se trata de pacientes graves y riesgosos, disponemos de una alternativa de alta eficacia: la terapia electroconvulsiva (TEC). Es particularmente útil si hay especificadores melancólicos, psicóticos o catatónicos, y si hay antecedentes de eficacia, tolerabilidad y aceptabilidad en TEC previos. Pueden aparecer amnesias anterógradas y/o retrógradas transitorias, cefaleas, hipertensión y daño dental. Se acostumbra indicar un plan de cinco a diez sesiones, pero pueden llegar a ser necesarias hasta veinte. Se acepta el uso concomitante de antidepresivos, pero no conviene co-administrar benzodiazepinas ni antiepilépticos, porque pueden reducir la eficacia. Una vez remitido el cuadro depresivo, se tiende a recomendar TEC de mantenimiento, con una aplicación mensual o quincenal

En los últimos años se comenzaron a revisar algunas carencias de los antidepresivos en el tratamiento de la depresión. La primera de ellas era su limitada eficacia, como puede ver por ejemplo en el estudio Star-D, clásico algoritmo prospectivo en el que los pacientes hacen tratamientos antidepresivos con sustituciones, potenciaciones y combinaciones con las cuales se llegó a un resultado más modesto que lo esperado. La segunda es el tiempo de latencia, espera obligatoria para todos los antidepresivos, que invariablemente actúan modulando la serotonina, la noradrenalina y la dopamina.

Así es como se buscaron antidepresivos de acción rápida, ingresando en un nuevo paradigma. Dicho paradigma toma elementos clave de un enfoque mucho más antiguo.

Recordemos que para el tratamiento de la depresión se utilizaron sustancias como el opio, la cocaína y la marihuana. Funcionaban, pero el problema era la dependencia, la tolerancia y el síndrome de abstinencia

En años recientes, se efectuaron estudios con sustancias como ayahuasca, psilocibina y LSD con mayor rigor metodológico que las experiencias en los años 60 y dieron resultados favorables, aunque resta tiempo de investigación para establecer conclusiones definitivas (Muttoni, 2019). Pero, dentro de esta perspectiva, la línea de mayor desarrollo fue el de la ketamina y su estereoisómero, la S-ketamina o esketamina.

Al igual que las sustancias mencionadas la ketamina fue y es utilizada como droga de abuso, lo que atestigua la rapidez de su acción. Su mecanismo

de acción es glutamatérgico: es antagonista de los receptores NMDA y agonista AMPA. Inicialmente anestésico de uso veterinario, más adelante fue usado como tal en humanos.

El primer ensayo clínico como antidepresivo fue en 2000 (Berman, 2000). La muestra es muy pequeña, pero el tamaño del efecto es muy grande. Pasó prácticamente desapercibido, tal vez por falta de patrocinio, y fue replicado recién en 2006, también en un estudio pequeño (Zárate, 2006). La respuesta es rápida, 40 a 60 minutos, pero la duración del efecto es corta. Por eso se utilizan infusiones endovenosas dos o tres veces semanales, 0,5mg/kg/día. Como efectos colaterales se reportaron sensaciones de desrealización, disartrias, cefaleas, sequedad de boca, dificultades en la concentración y disminución del rendimiento intelectual. También reacciones psicomiméticas y elevación de la tensión arterial. Los estudios son de corta duración y se reportaron recaídas posteriores a la internación del tratamiento. No se tiene suficiente información sobre el riesgo de dependencia y lo que pueda suceder en el largo plazo.

En 2019 la FDA aprobó la esketamina para la depresión resistente. Como ventaja respecto de la ketamina está la administración intranasal. Esta aprobación fue criticada por Horowitz y Moncrieff (2021) quienes sostienen que en los ensayos realizados se minimizaron graves problemas de seguridad, como muertes (incluyendo suicidios) y lesiones en la vejiga. El diseño de los estudios en general es antidepresivo + placebo vs antidepresivo + esketamina, lo que muestra que el agregado de esta nueva sustancia es mejor que el placebo, pero no que sea más eficaz que otros potenciadores.

Conclusiones

La ansiedad y la depresión, normales o patológicas, son dimensiones esenciales sin las cuales nuestra especie no sería humana. Su conocimiento teórico es indispensable para nuestra profesión. Pero sólo quien las ha padecido puede acercarse a la comprensión de la finitud de la vida a través de unos acordes de Beethoven, unas pinceladas de Van Gogh o un sueño de Kafka.



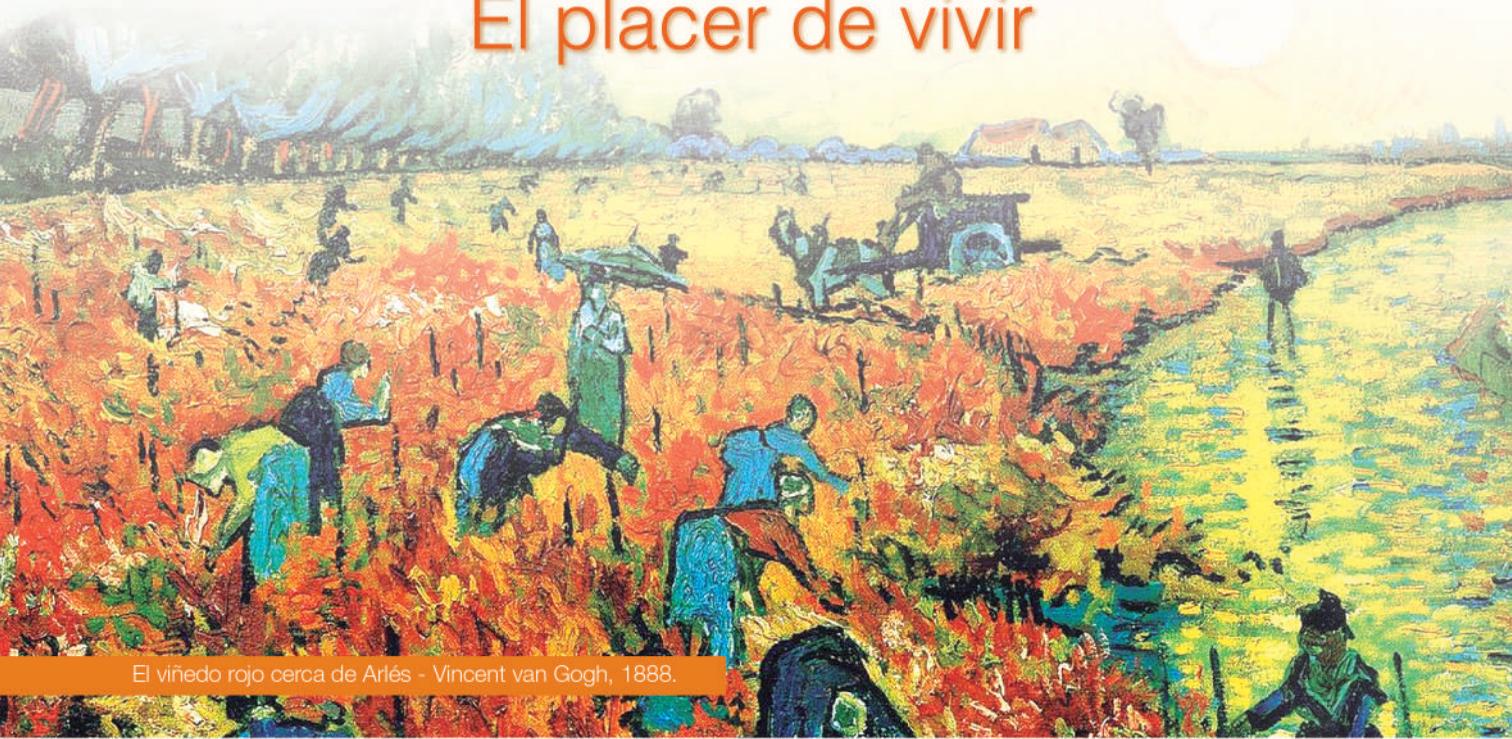
Referencias bibliográficas

- APA. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3rd Edition) (DSM-III). American Psychiatric Association.
- APA. (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3rd ed., revised). (DSM-III-R). American Psychiatric Association.
- APA. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.) (DSM-IV). American Psychiatric Association.
- APA. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed., text rev.) (DSM-IV-TR). American Psychiatric Association.
- APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. DSM 5-TR (5ta ed.). American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- Arancibia, P. y Arostica, L. (2016). Trastorno por ansiedad Social (Fobia Social). En Silva Ibarra, H. *Manual de Psicofarmacología Clínica*, 2 ed. Editorial Mediterráneo.
- Berman, R. M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D. A., Heninger, G. R., Charney, D. S., & Krystal, J. H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological psychiatry*, 47(4), 351–354. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00230-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00230-9)
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J., & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* (London, England), 391(10128), 1357–1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- Conti, N. A. (2007). *Historia de la depresión: la melancolía desde la antigüedad hasta el siglo XIX*. Editorial Polemos.
- Decebal-Cuza, F. y Pizarro, P. (2016). Trastorno de ansiedad generalizada. En Silva Ibarra, H. *Manual de Psicofarmacología Clínica*, 2 ed. Editorial Mediterráneo.
- Dinoff, A., Lynch, S. T., Sekhri, N., & Klepacz, L. (2020). A meta-analysis of the potential antidepressant effects of buprenorphine versus placebo as an adjunctive pharmacotherapy for treatment-resistant depression. *Journal of affective disorders*, 271, 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.089>
- Dold, M., & Kasper, S. (2017). Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 21(1), 13–23. <https://doi.org/10.1080/13651501.2016.1248852>
- Freud, S. (1995). *Obras Completas*. Editorial Amorrortu.
- Garakani, A., Murrough, J. W., Freire, R. C., Thom, R. P., Larkin, K., Buono, F. D., & Iosifescu, D. V. (2020). Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Frontiers in psychiatry*, 11, 595584. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.595584>
- Ghaemi, S. N. (2013). *On Depression: Drugs, Diagnosis, and Despair in the Modern World*. Johns Hopkins University Press.
- Hager, T. (2021). *Diez drogas: Sustancias que cambiaron nuestras vidas*. Editorial Crítica.
- Halsband, S. (2019). La depresión. Aspectos diagnósticos y farmacoterapia. En Halsband, S., Lorenzo, L. y Vázquez, G. *Actualización clínica y Psicofarmacológica de los Trastornos Depresivos, los Trastornos Bipolares y la Depresión Perinatal*. Editorial Polemos.
- Henter, I. D., de Sousa, R. T., & Zarate, C. A., Jr (2018). Glutamatergic Modulators in Depression. *Harvard review of psychiatry*, 26(6), 307–319. <https://doi.org/10.1097/HRP.000000000000183>
- Ey, H. (2008). *Estudios psiquiátricos*. Polemos.
- Horowitz, M. A., & Moncrieff, J. (2021). Are we repeating mistakes of the past? A review of the evidence for esketamine. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 219(5), 614–617. <https://doi.org/10.1192/bjp.2020.89>
- Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., Scoboria, A., Moore, T. J., & Johnson, B. T. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS medicine*, 5(2), e45. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050045>
- Kupfer D. J. (1991). Long-term treatment of depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 52 Suppl, 28–34.
- Mata y Fontanet, P. (2004) Aforismos: La esencia de la doctrina hipocrática. Obelisco.
- Milrod, B., Leon, A. C., Busch, F., Rudden, M., Schwalberg, M., Clarkin, J., Aronson, A., Singer, M., Turchin, W., Klass, E. T., Graf, E., Teres, J. J., & Shear, M. K. (2007). A randomized controlled clinical trial of psychoanalytic psychotherapy for panic disorder. *The American journal of psychiatry*, 164(2), 265–272. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.2.265>
- Moncrieff, J. (2009). The Myth of the Chemical Cure. A Critique of Psychiatric Drug Treatment. Palgrave Macmillan.
- Muttoni, S., Ardissino, M., & John, C. (2019). Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. *Journal of affective disorders*, 258, 11–24. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.076>
- NbN3 app, ECNP versión 3.4, 11 ene 2022.
- Ojeda, C. (2003). Historia y redescipción de la angustia clínica. *Rev. Chil. neuro-psiquiatr.*, 41(2): 95-102. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272003000200002>
- Pacchiarotti, I., Bond, D. J., Baldessarini, R. J., Nolen, W. A., Grunze, H., Licht, R. W., Post, R. M., Berk, M., Goodwin, G. M., Sachs, G. S., Tondo, L., Findling, R. L., Youngstrom, E. A., Tohen, M., Undurraga, J., González-Pinto, A., Goldberg, J. F., Yildiz, A., Altschuler, L. L., Calabrese, J. R., ... Vieta, E. (2013). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *The American journal of psychiatry*, 170(11), 1249–1262. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13020185>
- Risco, L. et al. (2016). Trastorno de Pánico. En Silva Ibarra, H. *Manual De Psicofarmacología Clínica*, 2 ed. Editorial Mediterráneo.
- Serafini, G., Adavastro, G., Canepa, G., De Berardis, D., Valchera, A., Pompili, M., Nasrallah, H., & Amore, M. (2018). The Efficacy of Buprenorphine in Major Depression, Treatment-Resistant Depression and Suicidal Behavior: A Systematic Review. *International journal of molecular sciences*, 19(8), 2410. <https://doi.org/10.3390/ijms19082410>
- Tortella Feliu, M. R. (2014). Los Trastornos de Ansiedad en el DSM-5. *Cuadernos de medicina psicosomática y psiquiatría de enlace*, (110): 62-69.
- Turner, E. H., Matthews, A. M., Linardatos, E., Tell, R. A., & Rosenthal, R. (2008). Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *The New England journal of medicine*, 358(3), 252–260. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa065779>
- Zárate, C. A., Jr, Singh, J. B., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., Ameli, R., Luckenbaugh, D. A., Charney, D. S., & Manji, H. K. (2006). A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of general psychiatry*, 63(8), 856–864. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.856>

Meplar

Paroxetina 10-20-30 mg - LC

El placer de vivir



El viñedo rojo cerca de Arlés - Vincent van Gogh, 1888.

- Elevada tasa de respuesta antidepresiva y adherencia terapéutica.
- Eficacia demostrada en los trastornos depresivos y en los diferentes trastornos de ansiedad.
- Cómoda posología.
- Óptima tolerabilidad.

MEPLAR 10



x 30 comp.
ranurados

MEPLAR 20



x 10 y 30
comp. ranurados

MEPLAR 30



x 30 comp.
ranurados

MEPLAR LC 12,5



x 30 comp.
gast. lib. cont.

MEPLAR LC 25



x 30 comp.
gast. lib. cont.



Información completa para prescribir
Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos.
Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.



Baliarda

— 50 —
años

www.baliarda.com.ar

CLONAGIN

CLONAZEPAM

Un puente a la serenidad



- *Acción rápida y sostenida sobre los síntomas de ansiedad.*
- *Mejor manejo de los trastornos de ansiedad y del movimiento.*
- *Vida media prolongada.*
- *Comodidad posológica: menor cantidad de tomas diarias.*
- *Todas las presentaciones y concentraciones disponibles.*

CLONAGIN 0,25



x 60
comp. birran.

CLONAGIN 0,5



x 30, 50 y 60
comp. birran.

CLONAGIN 1



x 30 y 60
comp. birran.

CLONAGIN 2



x 30, 50 y 60
comp. birran.

CLONAGIN SL



x 15 y 30
comp. subling.

GOTAS



x 20 ml



Información completa para prescribir
Material para uso exclusivo del Profesional facultado
para prescribir o dispensar medicamentos.
Prohibida su entrega a pacientes, consumidores
y/o el público en general.



Baliarda

— 50 —
años

www.baliarda.com.ar