



VERTEX
REVISTA ARGENTINA DE PSIQUIATRIA

104



**FUERA DE FOCO: FARMACOTERAPIA
DE FORMAS CLÍNICAS SUBDIAGNOSTICADAS**

*Cárdenas Delgado / D'Alessio / Daray / Donnoli / Elenitza / Errasti
Kochen / Maffia / Rebok / Rothlin / Toro-Martínez / Wikinski*

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

Volumen XXIII - Nº 104 Julio - Agosto 2012 - ISSN 0327-6139

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

Comité Científico

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

Comité Editorial

Martín Agrest, Patricio Alba, Norberto Aldo Conti, Juan Costa, Pablo Gabay, Claudio González, Gabriela Silvia Jufe, Eduardo Leiderman, Santiago Levin, Daniel Matusевич, Alexis Mussa, Martín Nemirovsky, Federico Rebok, Esteban Toro Martínez, Hugo Pisa, Fabián Triskier, Ernesto Wahlberg, Silvia Wikinski.

Corresponsales

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

Corresponsales en el Exterior

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

Objetivo de VERTEX, Revista Argentina de Psiquiatría

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

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

Hecho el depósito que marca la ley.

VERTEX, Revista Argentina de Psiquiatría, Vol. XXIII Nro. 104 JULIO - AGOSTO 2012

Todos los derechos reservados. © Copyright by VERTEX

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

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

Informes y correspondencia:

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

En Europa: Correspondencia Informes y Suscripciones

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

Diseño

Marisa G. Henry
 marisaghenry@gmail.com

Impreso en:

Sol Print SRL,
 Araoz de Lamadrid 1920, Avellaneda

SUMARIO

VERTEX
*Revista Argentina de
Psiquiatría*

Aparición
Bimestral

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

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

Ilustración de tapa

Obra: "Azteca I"
Artista: Eduardo Naon

Medidas: 1.80 x 1.60 m.

eduardo.naon@yahoo.com.ar

REVISTA DE EXPERIENCIAS CLINICAS Y NEUROCIENCIAS

• La talidomina y su legado, lo racional dentro de lo irracional

Daniel O. Fadel, Héctor Alejandro Serra pág. 245

DOSSIER

Fuera de foco: farmacoterapia de formas clínicas subdiagnosticadas

pág. 252

• Trastorno delirante: clínica y tratamiento

Irene María Elenitza pág. 255

• Distimia o depresión crónica:

¿qué sabemos acerca de su tratamiento farmacológico?

Silvia Wikinski pág. 260

• Psicosis y epilepsia:

características clínicas y abordaje terapéutico

Luciana D'Alessio, Vicente Donnoli, Silvia Kochen pág. 265

• Tratamiento farmacológico de la catatonía aguda

Christian L. Cárdenas Delgado pág. 271

• Tratamiento farmacológico

de la conducta agresiva impulsiva

Esteban Toro-Martínez pág. 281

• Tratamiento farmacológico del

trastorno esquizoafectivo, el trastorno esquizofreniforme

y el trastorno psicótico breve

Federico Rebok pág. 287

• Farmacogenética en psiquiatría:

¿qué tan lejos estamos de su aplicación clínica?

Federico Manuel Daray, Paulo César Maffia,
Rodolfo Pedro Rothlin, Andrea Emilse Errasti pág. 299

EL RESCATE Y LA MEMORIA

• Karl Ludwig Kahlbaum. La Catatonía o Locura de Tensión. Die Katatonie oder das Spannungsirresein (1874)

Norberto Aldo Conti pág. 310

• La Catatonía o Locura de Tensión

Karl Kahlbaum pág. 312

EDITORIAL



n el conjunto de las especialidades del campo de la salud en todo el país trabaja la mitad de los enfermeros que hacen falta. El sistema de salud público y privado cuenta con 80 mil, pero harían falta unos 160 mil para mejorar la calidad de la atención. Hay tres categorías de enfermeros: los auxiliares, que estudian un año; los técnicos en enfermería (tres años), y los licenciados, que cursan cinco años. Según las cifras más recientes con las que contamos, que datan de 2009, el 66 por ciento de todos los enfermeros de la Argentina son auxiliares de enfermería, lo que quiere decir que aprendieron a hacer las tareas profesionales de modo empírico, pero no tienen una formación completa como para cumplir con todas las tareas. Según la ley 24.004, de 1991, los auxiliares de enfermería solo pueden controlar los signos vitales y la alimentación de los pacientes, moverlos, lavarlos y darles los medicamentos. Pero no están habilitados para colocar inyecciones, vacunas ni sueros. Pero la realidad es otra y, en la práctica, muchos de ellos se ven confrontados a cumplir tareas que están más allá de su formación por imposición de las circunstancias institucionales. La falta de enfermeros profesionales afecta la calidad de la atención de la salud. En nuestro país hay un enfermero por cada dos médicos, aunque por las condiciones del sistema de salud y de la población, para equilibrar las proporciones en el ejercicio de las tareas concretas en el terreno se necesitarían dos enfermeros por médico.

Al déficit estructural que tenemos se suma un déficit funcional: el ausentismo es de un 34% y, el riesgo de burnout en el personal de enfermería alto. Según la Federación Argentina de Enfermería (FAE) las causas que explican estos fenómenos son: sueldos magros que inducen a trabajar jornadas dobles (un promedio de 14 horas diarias), condiciones de trabajo que, en general, son precarias, por no cumplimiento de la ley 24.004 y escasa valoración del rol del enfermero a nivel social.

En el campo específico de la Salud Mental la situación se corresponde con la de este panorama general, si no es quizás más cruda y difícil que la de las demás áreas de la enfermería.

En este panorama complejo y de urgente atención podemos destacar al menos dos buenas noticias: la primera es que la matrícula de las carreras de Enfermería universitaria, tomando como ejemplo la de la Universidad de Buenos Aires, ha registrado en los últimos tiempos un sensible aumento; y la otra es que con fecha 18 de mayo de 2012 el Ministerio de Salud de la Nación certificó que “la Licenciada María Inés Torres [...] se encuentra HABILITADA para anunciarse en la Jurisdicción del Art. 1° de la Ley de Ejercicio de la Enfermería, como “ESPECIALISTA EN SALUD MENTAL Y PSIQUIATRÍA” conforme a lo establecido en el Art. 7° de la Ley 24.004, y su Decreto Reglamentario Nro. 2497/93, Inciso B), certificado expedido el 18 de mayo de 2012, para ser presentado ante las Autoridades que corresponda”. Esta noticia llega después de muchos años de trámites y planteos ante las sucesivas autoridades ministeriales, que la Lic. Torres recorrió sin desmayo hasta obtener este justo reconocimiento que jerarquiza el rol de los enfermeros especializados en salud mental y psiquiatría. A su tarea asistencial, sanitaria y de formación de enfermeros en psiquiatría y Salud Mental la Lic. Torres agregó el haber sido la primera profesora adjunta de su profesión adscripta al Departamento de Salud Mental de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. El del enfermero así especializado es, sin duda, un rol fundamental, versátil, ubicuo, que se despliega desde los tradicionales servicios de hospitalización completa hasta las tareas de prevención y rehabilitación en el seno de la comunidad, ocupando un lugar clave e irremplazable en el seno de los equipos de trabajo ■

Juan Carlos Stagnaro

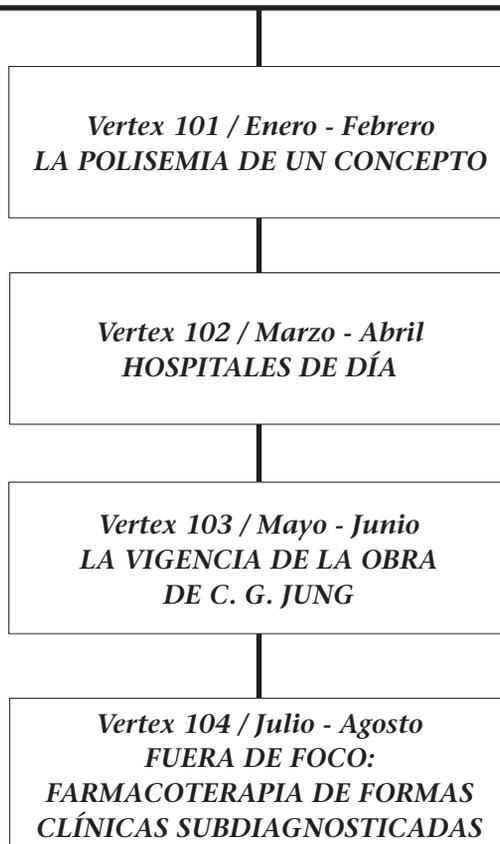
REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

Los artículos que se envíen a la revista deben ajustarse a las normas de publicación que se especifican en el sitio www.editorialpolemos.com.ar

MÉTODO DE ARBITRAJE

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

TEMAS DE LOS DOSSIERS DEL AÑO 2012





La talidomida y su legado, lo racional dentro de lo irracional

Daniel O. Fadel

*Médico Especialista en Psiquiatría.
Jefe de Trabajos Prácticos de la 1° Cátedra de Farmacología. F. de Medicina, UBA.
Profesor Adjunto de Farmacología, Facultad de Medicina, UCA.
E-mail: dfadel@fmed.uba.ar*

Héctor Alejandro Serra

*Médico Especialista en Farmacología, UBA.
Profesor Titular de Farmacología, Facultad de Medicina, UCA.
Subdirector de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.*

Introducción

El mundo de la posguerra se caracterizó por un avance farmacológico sin parangón. El positivismo científico que caracterizó a la época generó una confianza ciega hacia las nuevas moléculas de medicamentos que la industria química producía o aislaba de la naturaleza

cada vez con mayor asiduidad (3). A su vez, el control de las agencias regulatorias o ministerios de salud de los países (si es que estos las tenían) sobre estos compuestos era muy laxo, limitándose a la seguridad y a la calidad de la materia prima (12). Era común creer en las bondades

Resumen

La talidomida fue sintetizada en la posguerra por el laboratorio Chemie Grünenthal de Alemania y a partir de octubre de 1957 comercializada ampliamente como sedante y antiemético de venta libre. En solo cuatro años, tras ser prescripta amplia y libremente a la mujer embarazada, desató una epidemia de teratogenia que revolucionó la salud y la opinión pública. A partir de ese momento la reglamentación/legislación mundial sobre el medicamento y su desarrollo fue cambiada radicalmente; el ensayo clínico, como herramienta éticamente justificada, fue revisado íntegramente, y a la vez fue creada la disciplina de la farmacovigilancia. En una segunda oportunidad pasó de psicofármaco de uso irracional a ser un inmunomodulador de uso racional, contexto en el que se prescribe hoy día. Este escrito pretende resaltar algunos aspectos históricos de la talidomida a fin de extraer conclusiones para el uso racional de psicofármacos.

Palabras clave: Talidomida - Historia de la farmacología - Psicofármacos - Farmacovigilancia - Clozapina.

THALIDOMIDE AND ITS LEGACY, THE RATIONAL INSIDE THE IRRATIONAL

Summary

Thalidomide was synthesized by Chemie Grünenthal from Germany and launched at October 1957, as a sedative and antiemetic drug. In only four years after being widely and freely prescribed to pregnant women, unleashed an epidemic of teratogenicity that revolutionized health and public opinion. From that moment, world regulation on drugs and its development was radically changed, the clinical trial as a tool was completely revised, while pharmacovigilance as a discipline was established. In a second chance, its irrational use as psychotropic drug was changed to use as immunomodulator, context in which it is prescribed today. This paper aims to highlight some historical aspects of thalidomide to draw conclusions for rational use of psychotropic drugs.

Key words: Thalidomide - History of pharmacology - Psychotropic drugs - Pharmacovigilance - Clozapine.

y beneficios curativos de un medicamento más que en la posibilidad de daño o perjuicio y así, las compañías productoras lo pregonaban. En área de la psicofarmacología, los principales grupos farmacológicos de hoy día no estaban disponibles, el consumo de sedantes barbitúricos era notable y los psicoestimulantes anfetamínicos eran de venta libre.

En ese contexto, y por la época en que se introdujo la clpromazina, el laboratorio alemán Chemie Grünenthal desarrolló la talidomida (19, 21, 31), una molécula que aparentemente no encajaba con la búsqueda emprendida por dicho laboratorio pero que resultó en el hombre ser sedante e hipnótica, sin los efectos indeseables de los barbitúricos. Indicada también para la emesis gravídica o del primer trimestre (13, 30), durante los siguientes cuatro años logró constituirse en un éxito comercial rotundo, a tal punto que alcanzó el segundo puesto en ventas a escala mundial (19).

Tal consumo masivo, más la alta permisividad sanitaria, se congeniaron para desencadenar la tragedia de la talidomida donde entre 8.000 y 15.000 recién nacidos a lo largo y a lo ancho del mundo fueron afectados por malformaciones congénitas (6, 19, 23, 31). Tal es su recuerdo, que en la actualidad, a pesar de haber pasado más de 50 años, su simple mención a los pacientes que pueden beneficiarse con su uso, les causa temor a la hora de formalizar el consentimiento informado (19, 42).

Este episodio de la historia de la farmacología moderna cambió radicalmente la concepción farmacológica y el positivismo reinantes. Sentó las bases de una nueva forma de estudiar los fármacos y generó los sistemas de farmacovigilancia (13). Debido a ello, el desarrollo de la recientemente creada psicofarmacología creció con las restricciones impuestas por las nuevas regulaciones. Es objetivo de este artículo repasar la herencia de la talidomida y ver las características de los sistemas de farmacovigilancia, en especial los aplicados en nuestro país (1, 2); las conclusiones observadas deberían aplicarse a la prescripción de los psicofármacos, en especial de los nuevos.

Farmacología de la talidomida

Desde el punto de vista químico, la talidomida es la N-ftalimido-ciclo-glutarimida, sustancia de peso molecular 258 que presenta un carbono asimétrico y, como tal, existe en dos estereoisómeros, aunque la forma habitual disponible es la mezcla racémica (31, 41). Estructuralmente es un análogo de la glutetimida, un hipnótico no barbitúrico ya en desuso y, como tal, probablemente ejerza su acción sedativa por un mecanismo GABAérgico. No obstante, las investigaciones sobre el mecanismo de acción hipnótico de la talidomida no evolucionaron debido a la suspensión de su uso en esa indicación (11, 21, 41). La introducción posterior del fármaco como antineoplásico-inmunosupresor ha llevado a rever los mecanismos, pero en la esfera mencionada, así como los mecanismos teratógenos (6, 10, 13, 25, 31). De esta forma, puede decirse que la droga es inmunorreguladora, pues impide la fagocitosis y el estallido respiratorio de los polimorfonucleares y suprime la síntesis de algunas citoquinas proinflamatorias como TNF- α , interferón γ e interleukinas 1, 2, 6 y 10 (23, 25, 28, 31). Es antineoplásica pues induce apoptosis de células de estir-

pe mielomatosa y es antiangiogénica al anataragonizar los factores, VEGF y bFGF-2 (8, 13, 31). Y es teratógena pues interrumpe el desarrollo de las crestas neurales, inhibe la angiogénesis y reduce la expresión de moléculas de adhesión en las yemas de los miembros a formar o del corazón fetal. La teratogénesis parece depender de la porción ftalimida de la droga y no de sus metabolitos, asimismo el estereoisómero S es más activo al respecto (31, 43).

Los datos farmacocinéticos en el hombre son escasos (7, 29, 34, 40, 41, 42). En animales, la biodisponibilidad oscila entre el 60 y el 95%, en el hombre no se sabe cuál es la biodisponibilidad pero sí que la comida grasa la aumenta. La unión proteica de la droga es alta y su Vd es de 2 L/kg. En animales, la droga es metabolizada en el hígado, principalmente vía CYP2C19, y algo de ella sufre una hidrólisis no enzimática en plasma. En el hombre se desconoce si la talidomida se metaboliza. La excreción renal de droga activa es inferior al 1% y un metabolito urinario encontrado en animales es el ácido ftálico conjugado. El clearance total es de 10 L/h y la vida media de eliminación es de 5-7 hs.

Entre los efectos adversos (16, 23, 42), además de la teratogenia, la talidomida es capaz de producir reacciones de hipersensibilidad variadas, hipocalcemia, constipación y leucopenia, también puede inducir letargo y pérdida de los reflejos y puede desencadenar neuritis periférica y tromboembolismo.

La tragedia

Por los '50, Grünenthal había apostado al desarrollo de nuevas moléculas, entre ellas antihistamínicos, antibióticos y antiepilépticos (32), sustancias que estaban de moda por esos años. Entre las moléculas obtenidas estaba la talidomida, aunque algunos autores atribuyen su síntesis a la empresa Ciba, en Suiza (19, 31). Si bien no poseía efecto antihistamínico, antiepiléptico o antibiótico alguno, por su analogía con la glutetimida se probó como sedante e hipnótico.

La modalidad de estudio de los fármacos en esa época era totalmente diferente a la actual, con poca evidencia en animales se pasaba a estudiar en el hombre bajo la modalidad de entrega de muestras gratis a los médicos y empleados de la compañía para que la probasen y relataran su experiencia. Esto cumplía con dos objetivos, demostraba seguridad y posicionaba al fármaco rápidamente en el mercado; si a su vez la seguridad era aceptable, se conseguía la condición de venta libre y la prueba médica previa generaba más ventas por auto-prescripción (12).

Los pocos ensayos realizados en animales demostraron una seguridad amplia (35), sin aparición de efectos aún a dosis muy altas. La dosis letal 50 (DL50) en ratones no pudo ser determinada para la mezcla racémica (31). Los escasos estudios en humanos evidenciaron que la talidomida provocaba efectos psicolépticos (depresores del SNC) en forma dosis-dependiente: primero sedación y luego somnolencia; sin la resaca matinal o la tolerancia propia de los barbitúricos (37). Conjuntamente, se evidenció también el efecto antiemético que lamentablemente actuó como el gatillo de la tragedia

(12, 30), ya que el desconocimiento obstétrico de entonces favoreció la otra indicación, la emesis gravídica. Aunque mucho después se descubrió que la talidomida inducía teratogénesis en conejos pero no en ratas (35), tal fue el grado de aceptación por parte de los médicos y pacientes de la época, que rápidamente la talidomida fue comercializada con condición de venta libre en casi 50 países, entre ellos Argentina, y bajo muchos nombres comerciales diferentes como Contergan®, Distaval®, Kevadon®, Neurosedyn®, Nibrol®, Quietoplex®, Sedimida®, Softenil®, Softenon® y Talimol® (19, 31). Como puede apreciarse en el anuncio aparecido en la página 7 del número 5145 del *British Medical Journal* del 15 de agosto de 1959 (4), los textos señalan las ventajas del fármaco, no solo por su eficacia, sino también por la falta de efectos adversos: "*DISTAVAL marca registrada (talidomida). Sedante e hipnótico no barbitúrico. Sedación segura - sueño profundo (esta frase muy resaltada). Libre de efectos adversos. Insípido. Calma sin previa euforia. Restaura el patrón natural del sueño. Particularmente conveniente para chicos y gerontes*". A la derecha se remata el aviso con las distintas presentaciones y costos.

El primer caso de malformación inducida por talidomida tuvo lugar en la navidad de 1956, sin embargo no fue considerado hasta mucho después, debido a la falta de sistemas de reporte y control. Lo sufrió el hijo de un empleado de Grünenthal, quien nació con anotia o falta de orejas; este empleado dio a su esposa embarazada la droga para evitar la emesis, cuando aún no se hallaba comercializada (12). Las expresiones fenotípicas más notables del poder teratogénico de la droga fueron la focomelia, miembros en forma de aletas de foca y la amelia, directamente la falta de desarrollo de los miembros (6, 19, 21, 27, 37). Además de las malformaciones mencionadas, la talidomida también provoca y es sumamente potente al respecto (ya que basta una sola dosis durante el primer trimestre del embarazo), malformaciones óseas específicas (ausencia de algún hueso), del oído externo (anotia), oculares (microftalmos, anolftalmos), nasales (falta de coanas), neurológicas (parálisis facial), digestivas (atresia esofágica y duodenal), urinarias y cardíacas (tetralogía de Falot, transposición de grandes vasos) (19, 27, 43). Finalmente, debe destacarse que el 40% de los fetos expuestos mueren antes de nacer (20, 30).

En 1961 se produjo la primera publicación científica, relacionando el consumo de talidomida por mujeres embarazadas y malformaciones neonatales; fue hecha por el toco-ginecólogo australiano William McBride (24). Esta fue seguida por la comunicación del pediatra alemán Widukind Lenz (20), quien había recopilado los casos de focomelia en Alemania. Durante los cuatro años de consumo masivo mundial no fue fácil asociar la droga con malformaciones congénitas, por lo que recién en los años 61 y 62, al contar con suficientes reportes, y al tomar conciencia las autoridades sanitarias, se prohibió la venta de productos con talidomida (21). La situación se tornó difícil, pues la industria farmacéutica trató de minimizar las consecuencias y negó responsabilidades e indemnizaciones. No obstante, la acción periódica (*Sunday Times*, Londres; *Revista Life*) puso fin a

estas especulaciones cuando se relató lo que pasaba con lujo de detalles y el problema se hizo público (3, 19). La paradoja de esta historia la protagonizó McBride al fraguar datos sobre una supuesta teratogenicidad de la asociación piridoxina-doxilamina (un antihistamínico). Tal conducta le valió la suspensión del ejercicio de la medicina en Australia desde 1993 a 1998 (18, 38).

La cara buena de la tragedia

A pesar de la permisividad lograda por Grünenthal y laboratorios asociados para la comercialización de la talidomida en el mundo, la *Food and Drug Administration* (FDA) nunca aprobó su uso en Estados Unidos (5, 17, 33). El representante local en aquellos tiempos, Richardson-Merrell de Cincinnati (luego Merrell-Dow y hoy parte del conglomerado Sanofi-Aventis), quería lograr una rápida aprobación seguida de distribución libre de muestras médicas para prueba, con el único respaldo de la comercialización en Europa, Canadá, Australia y Sudamérica (5, 17, 33), pero nunca llegó a cumplimentar las evidencias de seguridad que se le exigían.

La resistida y nunca concedida autorización de comercialización por la FDA fue mérito de la farmacóloga Frances Kelsey (33), quien basándose en su vasta experiencia como investigadora en toxicología y farmacología de los antipalúdicos, empezó a solicitar más datos sobre seguridad, pues los consideraba incompletos (16). En los años '60, la legislación vigente en ese país establecía que la FDA tenía 60 días para aprobar un expediente; si este estaba incompleto, la compañía solicitante contaba con un nuevo plazo de 60 días para proporcionar los datos faltantes (33). Kelsey no cedía a los reiterados pedidos y presiones del laboratorio para obtener la licencia de comercialización, pues como había encontrado que el estado de gravidez provocaba diferencias farmacocinéticas en los animales, no podía aceptar que grandes dosis de talidomida administradas no causaran efectos tóxicos o teratogénicos (16). De esta manera, antes de expirar cada período de 60 días, reanudaba su solicitud de datos y así Richardson-Merrell debió reiniciar el expediente varias veces. En diciembre de 1960, Leslie Florence (9) reportó 4 casos de neuritis periférica en el contexto de tratamiento con talidomida como hipnótico, y que la interrupción del tratamiento se acompañaba de una notable mejoría del cuadro. Esta publicación llevó a Kelsey a redoblar sus exigencias sobre seguridad, hipotetizando que en mujeres embarazadas podría haber lesiones nerviosas fetales (16).

Cuando fue evidente el drama mundial, la talidomida no había sido aún aprobada en Estados Unidos y Kelsey fue considerada una heroína pues evitó en ese país la epidemia de malformaciones (5, 17, 33). En julio de 1962, el presidente Kennedy distinguió con la medalla *Distinguished Federal Civilian Service* (máxima condecoración a un civil que otorga el gobierno de los Estados Unidos) a Frances Kelsey por su trayectoria y mérito (33). A pesar de ello, se reportaron en ese país al menos 17 casos de teratogénesis por talidomida (12) debido la entrega de muestras médicas con el objeto de probar la droga o al consumo por compra desde Canadá.

La repuesta mundial y los sistemas de farmacovigilancia

Si bien la venta de talidomida fue prohibida oficialmente a partir de 1961, el fármaco no desapareció del mercado en forma inmediata, por lo que continuaron los reportes de malformaciones congénitas hasta el año 1963, tanto en Europa como en Sudamérica (6). Muy pronto los países más desarrollados tomaron conciencia del peligro que representan los fármacos y la respuesta no se hizo esperar, pusieron en marcha planes para el control de la producción, expendio y consumo de los medicamentos.

Una de las acciones más completas la tomó Estados Unidos inmediatamente; en 1962 el presidente Kennedy rubricó la llamada enmienda de Kefauver-Harris (nombre de los legisladores responsables de su elaboración), que modificó principalmente las atribuciones de FDA a partir de 1963, dándole un mayor poder sobre la fiscalización de los productos farmacéuticos (16, 33, 39). A partir de ese momento:

- Toda vez que un nuevo fármaco solicitase aprobación deberá hacer una presentación (llamada *New Drug Application* o NDA), dando pruebas de eficacia y seguridad.

- Todo producto publicitado no debía inducir a error, por lo que debía contener información sobre su seguridad y su eficacia.

- Todo producto genérico barato no podía ser reinscripto con otro nombre para aumentar su precio, simulando un "avance" terapéutico.

Por otro lado, la enmienda contemplaba la revisión de la calidad y eficacia de los productos en venta, prohibiéndose aquellos de baja o nula efectividad, y pedía que para toda investigación clínica con productos farmacéuticos se pidiera el consentimiento informado escrito. Esta enmienda sentó las bases de la investigación farmacológica por "fases" en el orden actual, a la vez que puso en marcha el primer sistema de farmacovigilancia, pues obligaba al reporte de efectos adversos a la FDA.

En el Reino Unido y el Commonwealth se pusieron en marcha los sistemas de farmacovigilancia y de supervisión postcomercialización (12). Por ejemplo, en 1964, a iniciativa del Dr. Bill Inman, la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) y la *Commission on Human Medicines* (CHM) del Reino Unido pusieron en vigor el reporte de reacciones adversas relacionados con medicamentos, productos médicos, vacunas y fitoterápicos a través de la llamada Ficha amarilla (*Yellow Card*). Este sistema de notificaciones contempla el reporte obligatorio de aquellas reacciones adversas que han causado la muerte o una enfermedad grave; aquellas asociadas a un medicamento nuevo o que está bajo vigilancia continua, aunque sea leve, y aquellas asociadas a pacientes pediátricos (menores de 18 años) o al embarazo, aunque sean leves. Los reportes pueden ser efectuados por cualquier personal de salud pero también por los pacientes y sus cuidadores. La Ficha amarilla está disponible en las farmacias de Reino Unido, en los vademécumes (*British National Formulary*) y en la web. La Ficha amarilla es el formulario base acep-

tado mundialmente para el reporte de eventos adversos medicamentosos, tras la adopción por el *Council of International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) y la industria farmacéutica; asimismo es la base de la Ficha de ANMAT (la Agencia Argentina de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica).

La OMS puso en marcha un Plan Piloto de Monitoreo de Drogas, en 1968, utilizando y cruzando la información de farmacovigilancia provista por los 10 países miembros fundadores (estos fueron Estados Unidos, Canadá, Irlanda, Australia, Nueva Zelanda, Suecia, Alemania, Reino Unido, Holanda y Francia) con el objeto de prevenir "nuevos desastres como el de la talidomida" (22). Este plan, con el agregado sucesivo de nuevos países (en la actualidad suman 106 miembros oficiales y 34 miembros asociados), se transformó en el Plan de Vigilancia Farmacéutica Internacional (12, 22). Este plan se lleva a cabo por la gestión de un organismo autárquico asociado a la OMS con sede en Suecia, es el Centro de Monitoreo Uppsala (UMC). Es función de este centro analizar toda la información recogida de los países miembros mediante programas automatizados ad hoc y emitir cuando corresponde señales de alerta. Asimismo, ejerce una vasta labor en farmacovigilancia como ciencia y da soporte a las autoridades regulatorias de los estados miembros (22). La importancia de la gestión del UMC excede el objetivo de este escrito, pero baste decir que es el corolario de una acción conjunta mundial destinada a prevenir desastres por medicamentos.

Fin de la historia ¿o inicio?

Poco tiempo después del retiro, una observación casual hizo que la talidomida empezara a utilizarse en la lepra lepromatosa. En 1965, Jacob Sheskin administró la droga en pacientes leproso con lesiones avanzadas (eritema nodoso) con el objeto de sedarlos y permitirles dormir. Sin embargo, descubrió que en las siguientes 48 hs los pacientes no solo descansaban, sino que mejoraban notablemente de su cuadro inflamatorio (36). A partir de entonces, en las décadas subsiguientes, la talidomida fue reevaluada y extendió sus indicaciones a otras entidades nosológicas totalmente diferentes tales como enfermedades autoinmunes, mieloma múltiple, úlceras y diarrea asociada al SIDA (3, 15, 19, 23, 28, 31, 42).

En 1998, el laboratorio Celgene (sin vinculación con Grünenthal) solicitó permiso de comercialización de la talidomida a la FDA con el nombre Thalomid® (42). Lo interesante de la propuesta de aprobación fue la elaboración de un estricto Plan de Gestión y Minimización de Riesgo, llamado STEPS (*System for Thalidomide Education and Prescribing Safety*), pionero en lo que se refiere como vigilancia activa de drogas (42). El plan STEPS consiste en la prescripción de talidomida por médicos perfectamente identificados a pacientes de ambos sexos, registrados con indicación precisa, que reúnen todos los criterios prescriptivos, han dado su consentimiento informado escrito y conocen todos los riesgos del uso de la droga; asimismo, la dispensa es en farmacias especiales con personal entrenado y registradas de manera tal de conocer el circuito de la droga. Como parte del

manejo, el prospecto advierte muy claramente la prohibición de uso en el embarazo y qué hacer con los eventuales efectos adversos. Bajo estas circunstancias la droga volvió al mercado para su uso en lepra y mieloma. Como resultado del STEPS en cerca de 6000 mujeres en edad fértil que recibieron talidomida hasta 2004, solo una quedó embarazada abortando espontáneamente al día 63 (12). En Europa y Nueva Zelanda, el plan PRMP para pacientes que usan talidomida es una variante del STEPS adaptado a los países mencionados (12).

La farmacovigilancia activa en forma de planes de gestión de riesgo es una metodología de uso en Argentina para las drogas de riesgo como talidomida (y su derivado lenalidomida), clozapina, felbamato, cilostazol, inhibidores de la tirosín-quinasa y nuevos productos biotecnológicos; sin embargo, solo tienen planes activos por disposición la talidomida, la lenanomida y la clozapina, siendo este último el más viejo (2).

El procedimiento de dispensación de la talidomida en Argentina, a partir de enero de 2007, es el siguiente (12): el médico entregará al paciente que cumpla con los criterios terapéuticos el modelo de consentimiento informado, establecido por la disposición ANMAT 7720/06, al inicio del tratamiento y posteriormente con periodicidad anual. El paciente o un familiar deben concurrir al laboratorio productor con la prescripción médica (que no debe superar los tres meses de tratamiento), el consentimiento informado firmado y el documento de identidad del paciente. Cada laboratorio productor (según información de la página web de la ANMAT, siete laboratorios están autorizados a la fecha para comercializar talidomida en Argentina) hará el listado de pacientes y de datos solicitados y los enviará mensualmente al Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT, junto con los consentimientos informados que los pacientes firman al inicio del tratamiento. El Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT mantendrá la base de datos actualizada y controlará el desarrollo del programa de farmacovigilancia intensiva acordado con los laboratorios.

En caso de la clozapina, los laboratorios que comercializan el antipsicótico (cuatro en total) deben asegurar la detección precoz de agranulocitosis, evitar la exposición al fármaco en caso de antecedentes de discrasias sanguíneas y proveer el tratamiento adecuado en caso de aparición de la contingencia. Existe la disposición ANMAT 935/00 que da marco legal a este plan pionero en la Argentina y muy parecido al de talidomida en cuanto a funcionamiento, excepto que la dispensa es a través de farmacias registradas, los controles a realizar son hematológicos, semanales en las primeras 18 semanas de tratamiento y luego mensuales hasta un mes después de concluido el tratamiento, y que existe una línea directa para satisfacer requerimientos de los pacientes (1).

Bajo estos planes de farmacovigilancia, en el año 2010 se han reportado en Argentina 134 eventos adversos por clozapina y 16 por talidomida sobre un total de 6294 notificaciones al Sistema Nacional de Farmacovigilancia (datos de archivo, ANMAT, Bignone I, comunicación personal). Obviamente, ninguno fue una malformación.

Conclusiones

Este escrito ha pretendido resaltar, más allá de los aspectos oscuros, sensacionalistas o heroicos que toda historia tiene, las enseñanzas que ha dejado el desastre de la talidomida (3, 12). Evidentemente fue un desastre, por el tipo y número de efectos adversos observados. Esto sensibilizó a la opinión pública, ejerciendo un duro revés a la esperanza depositada en el positivismo de las ciencias en general, el supuesto gran logro de la era moderna, y en la nueva farmacología donde las drogas eran consideradas por muchos como la solución de la medicina por venir.

Creemos que el caso de la talidomida fue desastroso porque se conjugaron varios elementos: desconocimiento, laxitud regulatoria, exceso de confianza, imprudencia y un tipo particular de efecto adverso. Pero, si no hubiese existido la talidomida, es probable que otra droga hubiese ocupado su lugar. Por ejemplo, en la misma época que la talidomida, se introdujeron las tetraciclinas, antibióticos de amplio espectro considerados como “la salvación” ante las infecciones del momento y por ende, se prescribieron indiscriminadamente, tanto en niños como en adultos, durante los ‘60 y ‘70. Estas drogas son quelantes de calcio y se acumulan en huesos y dientes, por lo que en chicos inducen trastornos del esmalte y displasias dentarias. ¿Quién se acuerda hoy día de esas malformaciones (leves y no impactantes, pero malformaciones al fin) y qué tipo de acciones se tomaron? Por suerte la resistencia y la aparición de antibióticos mejores limitaron el uso de las tetraciclinas. Lo mismo puede decirse de la difenilhidantoína, también de amplio uso por esos tiempos y de las malformaciones faciales y óseas que puede provocar al inducir el catabolismo de la vitamina D.

Rudolf Buchheim, el padre de la farmacología moderna, en el siglo XIX ya advertía que los médicos deberían conocer los principios que prescriben de la misma manera que los cirujanos conocen su bisturí (25). Puesto que a ningún cirujano se le ocurriría tomar el bisturí por su filo, los médicos deberían hacer lo mismo con los medicamentos: “estudiarlos a fondo para no confundirse de lado”. Los fármacos no son inocuos, por consiguiente, se deberá empeñar todo el esfuerzo para lograr conocerlos bien. Esta idea fue sostenida en nuestro medio por José Tessler, quien señalaba que el uso de unas pocas moléculas y de ser posible, clásicas (de uso y seguridad bien probadas) era la opción más atinada (14).

Sin embargo, también creemos que el caso de la talidomida fue educador, pues cambió la legislación referente al medicamento, dando un mejor marco ético-legal a la investigación y desarrollo, complementando la ética emanada tras la Segunda Guerra Mundial. Tanto la industria farmacéutica y las entidades públicas de control se mueven hoy dentro de dicho marco, que asegura el bienestar y el correcto uso del medicamento. Pero, a la vez debería decirse también que la talidomida fue un escarmiento a la imprevisión, pues con las catástrofes por medicamentos parece que la cautela las sigue y no las precede (11).

Los sistemas de farmacovigilancia actual por suerte han detectado a tiempo riesgos potenciales, y los fármacos

sometidos a su criba son más seguros. Sin embargo, se debe destacar su importancia y nuestro papel como comunicadores/notificadores dentro del sistema argentino. Cuanto más raros son los efectos adversos e interacciones de un fármaco, un mayor número de pacientes debe ser expuesto para que puedan observarse. En esas condiciones, solo la farmacovigilancia post-venta puede identificarlas, ya que el número de pacientes expuestos, cuando un medicamento está en venta, es un par de órdenes de magnitud que los utilizados en los ensayos clínicos. En este contex-

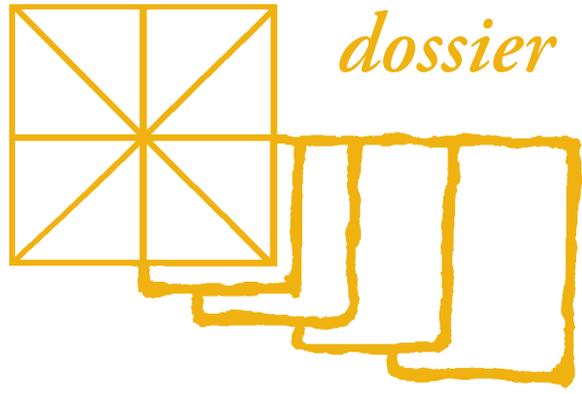
to, acusar a una compañía de no haber estudiado lo suficiente un fármaco antes de lanzarlo es una falacia, porque la única forma de conocer la real dimensión de los efectos adversos es exponer una droga al número suficiente de casos y someterla a farmacovigilancia.

En lo concerniente a los psicofármacos actuales, estos exhiben efectos adversos e interacciones por clase y por molécula en sí. El conocerlas y saber bajo qué disposiciones legales se enmarca su prescripción y uso es absolutamente fundamental ■

Referencias bibliográficas

1. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina. Disposición N° 935/2000 [citado 20 Oct 2011]: [1 pantalla]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_935-2000.pdf
2. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina. Farmacovigilancia intensiva - recordatorio y actualización [citado 20 Oct 2011]: [1 pantalla]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Medicamentos/Recordatorio_Farmacovigilancia_Intensiva.pdf
3. Annas G, Elias S. Thalidomide and the Titanic: reconstructing the technology tragedies of the twentieth century. *Am J Public Health* 1999; 89: 98-101.

4. Aviso de Distaval (talidomida) aparecido en el British Medical Journal del 15 de agosto de 1959 [citado 17 Oct 2011]: [2 pantallas]. Disponible en: <http://www.bonkersinstitute.org/medshow/thalidomide.html>
5. Bren L. Frances Oldham Kelsey: FDA medical reviewer leaves her mark on history. FDA Consumer 2001 Mar-Apr [citado 17 Sep 2011] 35 (2): [2 pantallas]. Disponible en: http://permanent.access.gpo.gov/lps1609/www.fda.gov/fdac/features/2001/201_kelsey.html
6. Castilla EE, Ashton-Prolla P, Barreda-Mejia E, Brunoni D, Cavalcanti DP, Correa-Neto J, Delgadillo JL, et al. Thalidomide, a current teratogen in South America. *Teratology* 1996; 54: 273-7.
7. Chen T, Vogelsang GB, Petty BG, Brundrett RB, Noe DA, Santos GW, et al. Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos* 1989; 17: 402-5.
8. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4082-5.
9. Florence LA. Is Thalidomide to Blame? *BMJ* 1960; 2: 1954.
10. Folkman J. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med* 1995; 333:1757-63.
11. Frederickson RC, Slater IH, Dusenberry WE, Hewes CR, Jones GT, Moore RA. A comparison of thalidomide and pentobarbital - new methods for identifying novel hypnotic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 203: 240-51.
12. Herrera Comoglio R. Algunos casos en la historia de la farmacovigilancia. En: Alesso LA y Herrera Comoglio R, editores. Farmacovigilancia. Hacia una mayor seguridad en el uso de medicamentos. Córdoba: Graziani SA; 2007. p. 49-104.
13. Holaday JW and Berkowitz B. Antiangiogenic drugs: insights into drug development from endostatin, avastin and thalidomide. *Mol Interv* 2009; 9: 157-66.
14. Iannantuono RF, Devoto FM. Farmacología Clínica. En: Zieher LM, Serra HA, editores. Colección de farmacología: farmacología general y de la neurotransmisión, 3ra ed. Buenos Aires: Ursino; 2004. p. 101-22.
15. Iyer CG, Languillon J, Ramanujam K, Tarabini-Castellani G, De las Aguas JT, Bechelli LM, et al. WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. *Bull World Health Organ* 1971; 45: 719-32.
16. Kelsey FO. Problems raised for the FDA by the occurrence of thalidomide embryopathy in Germany 1969-1961. *Am J Public Health Nations Health* 1965; 55: 703-7.
17. Kuehn BM. Frances Kelsey honored for FDA legacy: award notes her work on thalidomide, clinical trials. *JAMA* 2010; 304: 2109-12.
18. Lawson M. Mc Bride found guilty of fraud. *Nature* 1993; 361: 673.
19. Lefrère JJ, Berche P. Les bébés du thalidomide. *Presse Med* 2011; 40: 301-8.
20. Lenz W, Knapp K. Thalidomide embryopathy. *Arch Environ Health* 1962; 5:100-5.
21. Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology* 1988; 38: 203-15.
22. Lindquist M. Vigibase, the WHO global ICSR database system: basic facts. *Drug Inf J* 2008, 42: 409-19.
23. Matthews SJ, McCoy C. Thalidomide: a review of approved and investigational uses. *Clin Ther* 2003; 25: 342-95.
24. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; 278: 1358.
25. Melchert M, List A. The thalidomide saga. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 1489-99.
26. Muscholl E. The evolution of experimental pharmacology as a biological science: the pioneering work of Buchheim and Schmiedeberg. *Br J Pharmacol* 1995 116: 2155-9.
27. Newman CG. Clinical observations on the thalidomide syndrome. *Proc R Soc Med* 1977; 70: 225-7.
28. Pendino P, Aguero C, Kriunis I. Thalidomida y análogos de talidomida. Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2005 [citado 1 Oct 2011] 36 (2): 41-51. Disponible en http://www.archivos.alergia.org.ar/material/22005/2005_02_04_revision.pdf
29. Piscitelli SC, Figg WD, Hahn B, Kelly G, Thomas S, Walker RE. Single-dose pharmacokinetics of thalidomide in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2797-9.
30. Porche D. Thalidomide: the past, present, and future. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 1999; 10: 82-4.
31. Rajkumar SV. Thalidomide: tragic past and promising future. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 899-903.
32. Randall R. Thalidomide has 37 years of history. *JAMA* 1990; 263:1474.
33. Scheindlin S. The courage of one's conviction: the drug diligence of Frances Oldham Kelsey at FDA. *Mol Interv* 2011; 11: 3-9.
34. Schumacher H, Blake DA, Gillette JR. Disposition of thalidomide in rabbits and rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1968 160: 201-11.
35. Schumacher H, Blake DA, Gurian J, Gillette JR. A comparison of the teratogenic activity of thalidomide in rabbits and rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1968; 16: 189-200.
36. Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6: 303-6.
37. Smithells RW, Newman CG. Recognition of thalidomide defects. *J Med Genet* 1992; 29: 716-23.
38. Swan N. Disciplinary tribunal for McBride. *BMJ* 1989; 299: 1360-1.
39. Sweet BV, Schwemm AK, Parsons DM. Review of the processes for FDA oversight of drugs, medical devices, and combination products. *J Manag Care Pharm* 2011; 17: 40-50.
40. Teo SK, Scheffler MR, Kook KA, Tracewell WG, Colburn WA, Stirling DI, et al. Effect of a high-fat meal on thalidomide pharmacokinetics and relative bioavailability of oral formulations in healthy men and women. *Biopharm Drug Dispos* 2000; 21: 33-40.
41. Thalidomide. En Knox C, Law V, Jewison T, Liu P, Ly S, Frolikis A, et al. DrugBank 3.0: a comprehensive resource for 'omics' research on drugs. *Nucleic Acids Res* 2011 Jan [citado 17 Oct 2011] 39 (Database issue) D1035-41: [3 pantallas]. Disponible en <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01041>
42. Thalomid® Thalidomide (capsules) Celgene Corporation. NDA 20-785. STEPS-Package Insert [citado 11 Oct 2011]: [1 pantalla]. Disponible en <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM222649.pdf>
43. Vargesson N. Thalidomide-induced limb defects: resolving a 50-year-old puzzle. *Bioessays* 2009; 31:1327-36.



FUERA DE FOCO: FARMACOTERAPIA DE FORMAS CLÍNICAS SUBDIAGNOSTICADAS

Coordinación

Gabriela Jufe, Federico Rebok, Esteban Toro Martínez

Historia del surgimiento del dossier como desarrollo de una inquietud

Los coordinadores de este dossier teníamos de antemano la intención de hacer un dossier que tuviera como objetivo la puesta al día de los tratamientos psicofarmacológicos de algunos trastornos psiquiátricos. Ahí surgió el primer debate: ¿cuáles?, ¿volveríamos a repasar los tratamientos de patologías como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el episodio depresivo mayor, etc.? Ninguno de nosotros dudaba de que nunca está de más, para cualquier psiquiatra que quiera mantenerse actualizado, acceder a buenas revisiones sobre estos temas hechas por especialistas de primer nivel. Pero en la discusión nos dimos cuenta de que existía toda un área “gris” de cuadros clínicos muy frecuentes en la práctica pero de rara mención en los estudios de terapéutica farmacológica. Son esos trastornos o cuadros clínicos que, cuando uno logra diagnosticar, se pregunta cómo tratar, y no puede encontrar bibliografía actualizada al respecto.

Así, la segunda e interesantísima discusión versó acerca de los motivos que podían estar dando origen a esta pobreza. Discusión muy rica entre colegas y amigos, extensa, plena de hipótesis y sin conclusiones.

Decidimos encarar la tarea, y comprobar, durante su realización, si estábamos o no en lo cierto. Quizás sí había una gran cantidad de avances en el conocimiento sobre el tratamiento farmacológico de las patologías que queríamos incluir y éramos nosotros los prejuiciosos. Así que elegimos una lista de temas y solicitamos los trabajos.

La Dra. Irene Elenitza se ocupó de revisar el tratamiento del trastorno delirante, y la Dra. Silvia

Wikinski el de la distimia o depresión crónica. Los Dres. Luciana D'Alessio, Vicente Donnoli y Sivia Kochen hicieron lo propio con el tema de psicosis y epilepsia, y el Dr. Christian Cárdenas Delgado se ocupó del tema de la catatonía aguda. El Dr. Esteban Toro Martínez revisó el tratamiento farmacológico de la agresión impulsiva, y el Dr. Federico Rebok el del trastorno esquizoafectivo, el trastorno esquizofreniforme y el trastorno psicótico breve.

La tercera discusión de los coordinadores fue qué nombre le íbamos a dar al dossier. El primero que se nos ocurrió fue, pensando justamente en que se trataba de patologías, o trastornos, o cuadros clínicos que por diversos motivos no aparecían en el centro de la escena de las publicaciones sobre terapéutica farmacológica, llamarlo “La terapéutica de los márgenes”. Ese nombre nos encantó. Pero la redacción de la revista tiene un funcionamiento democrático y no fue aprobado por la mayoría, que pensó que el sentido del nombre no era fácilmente comprensible. Por eso fue cambiado a “Fuera de foco”, aludiendo exactamente a lo mismo: el tratamiento de cuadros clínicos que no se encuentran en el centro de la escena, que no están iluminados a pleno por los focos, o que no son enfocados directamente y aparecen en los bordes, desenfocados, desdibujados. Volvemos a lo mismo.

En el diseño del dossier, prejuizando que nos podíamos encontrar con noticias desalentadoras en cuanto a novedades terapéuticas, decidimos incluir también un tema que sí está en el centro de la atención, y que sabemos será parte del futuro del tratamiento farmacológico de distintos trastornos psiquiátricos, así que, dando un salto en el tiempo, incluimos un artículo sobre Farmacogenética, escrito por los Dres. Daray, Maffia, Rothlin y Errasti.

La cuarta pregunta era, justamente, si el contenido del dossier iba a terminar resultando desalentador o si iba a significar un aporte a los psiquiatras en su deseo de actualizarse en lo que concierne a la terapéutica farmacológica de los trastornos psiquiátricos.

La búsqueda de bibliografía sobre algunos de los temas, debido a la escasez de la misma, en la mayoría de los casos resultó ardua. Para ejemplificarlo, nada mejor que las impresiones que fueron teniendo los autores de la mayoría de los artículos. Por eso nos tomamos la libertad de reproducir a continuación fragmentos de los comentarios que nos iban haciendo llegar mientras los escribían o una vez terminados. Les agradecemos las utilísimas revisiones que han realizado, a la vez que les pedimos disculpas por haberlos hecho bucear en aguas tan poco profundas y, encima, reproducir sus comentarios de desazón.

Autor X, al momento de entregar su trabajo: "Lástima que haya tan poco escrito sobre el tema..."

Autor Y, mientras lo escribía: "Menos nivel de evidencia, imposible."

Autor Z, en plena confección de su artículo: "¡Mi artículo es tan novedoso, que pudo haber sido escrito en 1990!"

Autor H: "El tema es bastante resbaladizo, hay bibliografía muy dispersa, en fin."

Como respuesta a la cuarta pregunta, a nuestro juicio, a pesar de las dificultades en encontrar bibliografía sobre la mayoría de los temas, y gracias a la gran experiencia y voluntad de los autores de los artículos, este dossier sí constituye finalmente una puesta al día de gran utilidad para todos los psiquiatras. Esperamos que los lectores compartan esta opinión ■

Trastorno delirante: clínica y tratamiento

Irene María Elenitza

Hospital de Emergencias Psiquiátricas "Torcuato de Alvear".

E-mail: ireneelenitza@hotmail.com

Introducción

A pesar del interés que despierta la investigación de diferentes aspectos de esta enfermedad, el trastorno delirante continúa siendo una de las patologías menos estudiadas. Tan así resulta que, a lo largo de los últimos 10 años, no se han producido grandes avances en el campo del conocimiento sobre la enfermedad. Algunos autores refieren que esto estaría condicionado por problemas metodológicos así como también por algunas de las características de la patología: la baja prevalencia de la enfermedad, el alto nivel de funcionamiento que presentan estos pacientes en su desempeño cotidiano, la falta de conciencia de enfermedad por parte del paciente y la dificultad crónica para uniformizar definición, terminología y criterios diagnósticos (1).

¿Paranoia o Trastorno Delirante?

La descripción nosológica y el diagnóstico de paranoia surgen tardíamente en el siglo XIX de la mano de Kahlbaum. Este concepto fue luego refinado por Kraepelin (1899), quien definió a los estados delirantes crónicos no alucinatorios de la siguiente manera: "Desarrollo insidioso dependiente de causas internas y según una evolución continua, de un sistema delirante duradero e imposible de quebrantar, que se instaura con una conservación completa del orden y de la claridad en el pensamiento, el deseo y la acción" (2).

El término trastorno delirante fue acuñado en 1977 por G. Winokur, para describir una enfermedad psiquiá-

Resumen

En 1987, la revisión del DSM-III reintrodujo el concepto de paranoia bajo el nombre de trastorno delirante. La mayor parte de la evidencia actual sobre el tratamiento farmacológico de este trastorno deriva de series y reportes de casos. El uso de antipsicóticos se remonta a los años 70, con la pimozida como droga de primera línea. La aparición de los antipsicóticos de segunda generación modificó el tratamiento de esta enfermedad. A pesar de la información disponible hasta el momento, el trastorno delirante continúa siendo una patología compleja y controversial.

Palabras clave: Trastorno delirante - Reportes de casos - Tratamiento farmacológico.

DELUSIONAL DISORDER: CLINICAL PICTURE AND TREATMENT

Summary

In 1987, the revision of the DSM-III reintroduced the concept of paranoia under the name of delusional disorder. Most of the actual evidence about the pharmacological treatment of this disorder is derived from case series and case reports. Antipsychotics have been used for the treatment of delusional disorder since 1970s, with pimozide as a first line drug. The introduction of second generation antipsychotics changed the treatment of the disorder. In spite of the available information, delusional disorder remains to this day a controversial and complex disorder.

Key words: delusional disorder- case reports- pharmacologic treatment.

trica de curso estable y con delirios persistentes. Este autor, en base a la descripción y definición que sobre paranoia realizaron Kahlbaum y Kraepelin, la reformuló bajo la denominación de trastorno delirante (3). Esta enfermedad agrupa a diferentes formas clínicas, una de las cuales cursa con ideas delirantes de tipo persecutorio (paranoia). La denominación y descripción de trastorno delirante fue introducido en la versión revisada del DSM-III (DSM-III-R) en 1987 (4, 5).

Clínica y criterios diagnósticos

El trastorno delirante lleva su nombre debido a que es el delirio el elemento semiológico más notable en la clínica de esta patología (1).

Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de delirios no bizarros (ideas delirantes no extrañas), en ausencia de otros síntomas psicóticos o síntomas prominentes del estado de ánimo. También es característico que estos pacientes no posean conciencia de enfermedad y que, a pesar de la presencia de ideas delirantes, conserven intacto su funcionamiento psicosocial.

Algunos autores ubican al trastorno delirante en el espectro entre las psicosis que se caracterizan por presentar delirios bizarros en un extremo, y las ideas sobrevaloradas (IS) en el otro (3, 7). De esto último, resulta necesario aclarar dos aspectos: la diferenciación entre delirios bizarros y no bizarros por un lado, y entre las ideas sobrevaloradas y los delirios, por el otro.

La presencia de "delirios no bizarros" como criterio diagnóstico del trastorno delirante conduce inevitablemente a realizar algunas aclaraciones respecto de la interpretación y de la definición de la palabra "bizarro". Dado que las diferencias culturales y educacionales pueden tener efectos significativos en el contenido del pensamiento, y por ende en el diagnóstico de las ideas deliran-

tes, resulta complejo establecer una definición uniforme del término "bizarro". Hasta el momento denominamos "delirios bizarros" (ideas delirantes extrañas) a aquellos delirios que reúnen las siguientes características:

1. Aparente imposibilidad física o lógica.
2. Presencia de una creencia que no es consensualmente compartida en un contexto social o cultural determinado.
3. Carencia de comprensión histórica o genética.
4. Incomprensibilidad. Esto se refiere a la capacidad de empatizar con, de identificarse con, un estado mental determinado.
5. No ser derivado de situaciones vitales ordinarias.

Como contrapartida de la definición anterior, se denominan "delirios no bizarros" a aquellos que se refieren a situaciones que pueden acontecer en la vida real, por ejemplo: ser engañado, ser amado, ser perseguido, ser envenenado, infectado, padecer una enfermedad, etc.

Determinar si las ideas delirantes son bizarras o no, parece ser especialmente importante y necesario al momento de tener que distinguir, juntamente con otros elementos semiológicos, entre la esquizofrenia y el trastorno delirante. Actualmente existe controversia acerca de la validez de la presencia de delirios bizarros como criterio de primer rango para el diagnóstico de esquizofrenia. Consecutivamente a esto, Andreasen cuestionó la utilización de esta característica clínica (ya sea que esté presente o no) como criterio diagnóstico diferencial entre esquizofrenia y trastorno delirante, proponiendo en su lugar la consideración de variables tales como la preservación del afecto y el funcionamiento del sujeto, como elementos clínicos diferenciales. Esto, a su vez, presumiblemente derive en una reactualización de la definición de trastorno delirante (6, 7).

De acuerdo al Manual de Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR), la definición de trastorno delirante se basa en los siguientes criterios (ver Tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos del Trastorno delirante.

A. Ideas delirantes no extrañas (p.ej. que implican situaciones que ocurren en la vida real, como ser seguido, envenenado, infectado, amado a distancia o engañado por el cónyuge o amante, o tener una enfermedad) de por lo menos 1 mes de duración.
B. Nunca ha cumplido el Criterio A para la esquizofrenia. Nota: En el trastorno delirante puede haber alucinaciones táctiles u olfatorias si están relacionadas con el tema delirante.
C. Excepto por el impacto directo de las ideas delirantes o sus ramificaciones, la actividad psicosocial no está deteriorada de forma significativa y el comportamiento no es raro ni extraño.
D. Si se han producido episodios afectivos simultáneamente con las ideas delirantes, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos delirantes.
E. La alteración no se debe a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej. una droga o un medicamento) o a una enfermedad médica.

- Adaptado de American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4^{ta} edición. American Psychiatric Press, Washington DC, 2000.

En algunas ocasiones resulta difícil establecer la diferencia entre las ideas sobrevaloradas y las ideas delirantes no extrañas (3). La diferencia entre ideas sobrevaloradas y delirios resulta crucial para distinguir entre trastornos psi-

cóticos y no psicóticos. La falta de una consensuada separación conceptual, compromete la comprensión de ambos fenómenos y el riesgo de formular diagnósticos errados. Las ideas sobrevaloradas han sido consideradas alternati-

vamente de diferentes modos, ya sea como una categoría separada de los delirios, como un subtipo de delirios o como un continuum de los mismos. En la Tabla 2 figuran las diferencias entre IS y delirios, en términos comparati-

vos. Es de destacar que, de acuerdo a las consideraciones actuales, la presencia o ausencia de "insight" respecto de la creencia/idea por parte del individuo no se utiliza como un elemento distintivo entre ambos conceptos (8).

Tabla 2. Diferencias entre las ideas sobrevaloradas (IS) y los delirios.

	IS	Delirios
Forma de inicio	Gradual	Abrupta
Presencia de otros fenómenos psicóticos	No	Sí
Presencia de certeza/convicción	< certeza/convicción	> certeza/convicción
Importancia por parte del sujeto de la respuesta del entorno	Sí	No
Necesidad de justificación de la idea/creencia	Sí	No

- Adaptado de: Mullen R, Linscott RJ. A comparison of delusions and overvalued ideas. *J Nerv Ment Dis* 2010; 198 (1): 35-38.

Formas clínicas

I. Ideas delirantes de grandiosidad

El paciente tiene la convicción de ser talentoso, único, relacionado con personajes importantes o poseedor de poderes extraordinarios. Se trata de ideas de grandiosidad en ausencia de síntomas maníacos. Algunos pacientes con ideas delirantes persecutorias pueden presentar ideas de grandiosidad (3).

II. Erotomanía (síndrome de Clérambault)

En esta forma clínica, la idea delirante nuclear se refiere a que una persona, usualmente de alto estatus social, está enamorado/a secretamente del paciente. Esta entidad es más frecuente en mujeres que en hombres. En algunas ocasiones, el paciente intenta tomar contacto con la persona objeto de su tema delirante, generando potenciales situaciones de agresión (3).

III. Ideas delirantes de persecución (paranoia)

Es la forma clínica más común de la enfermedad. El paciente posee la falsa creencia de ser perseguido. Se trata de ideas delirantes sistematizadas, coherentes y verosímiles. Frecuentemente, estos pacientes se involucran en situaciones de litigio con otros a quienes perciben como sus perseguidores (3).

IV. Ideas delirantes de celos (celotipia)

El paciente está convencido acerca de la infidelidad de su esposo/a o novio/a. Esta forma clínica está frecuentemente asociada a episodios de violencia entre los miembros de la pareja amorosa.

V. Ideas delirantes somáticas

Inicialmente a este subtipo clínico se lo denominó hipocondría monosintomática delirante (3). En esta ocasión, el paciente presenta una excesiva preocupación e ideas delirantes acerca del funcionamiento y/o aspecto

de su cuerpo. Una de las ideas delirantes somáticas más frecuentes es aquella en la cual el paciente posee una falsa creencia de que su cuerpo está infectado por parásitos (síndrome de Ekbom), a pesar de no presentar evidencias objetivas sobre ello. Esta forma clínica cursa con experiencias sensoriales asociadas a las ideas delirantes sistematizadas. Estos pacientes frecuentemente consultan a dermatólogos debido a las lesiones que ellos mismos se producen como consecuencia de estrategias de limpieza exagerada, sobre las regiones de la piel que entienden están afectadas. Este subtipo delirante puede surgir como una forma primaria del trastorno o secundaria a una enfermedad médica o por abuso de sustancias (estimulantes) (9, 10).

VI. Mixta

El paciente presenta más de un tipo de ideas delirantes. Ninguna predomina por sobre la otra.

VII. No especificada

La temática delirante no puede englobarse dentro de las categorías anteriores. En este apartado se incluye, por ejemplo, el síndrome Capgras o el síndrome de Fregoli (3).

Epidemiología

Estudios epidemiológicos recientes muestran que la prevalencia de este trastorno, estimada por el DSM-IV cercana al 0,03% de la población de los Estados Unidos, sea quizá levemente mayor. De todos modos, su prevalencia es inferior a la de la esquizofrenia. Conforman el 1 al 2% de las admisiones de hospitales psiquiátricos y la edad promedio de inicio es cerca de los 40 años (35 a 55 años) (5, 3, 11, 12). Respecto de la evolución de la enfermedad, la evidencia al momento actual refiere que un 10% de los casos presenta alguna mejoría, si bien las ideas delirantes persisten; del 30% al 50% presenta remisión clínica completa; y del 30% al 40% de los casos restantes no mejoran

en absoluto. La distribución por sexo arroja resultados contradictorios, aunque algunos autores refieren que el trastorno delirante es levemente más frecuente en mujeres que en hombres, en una proporción 4:3 sobre todo en su forma de presentación en la tercera edad (4, 5).

Tratamiento psicofarmacológico

I. Generalidades

La mayoría de los datos que la literatura ofrece sobre el tratamiento farmacológico de esta entidad clínica, está basada en reportes o series de casos con muestreos poblacionales pequeños. De este modo, muchos reportes consisten en descripciones clínicas en lugar de datos sistematizados, por lo cual resulta dificultoso replicar la información y efectuar estudios comparativos. La falta de estudios doble ciego, randomizados, contra placebo, da muestra del tipo de evidencia clínica que sostiene a las actuales recomendaciones acerca del tratamiento farmacológico del trastorno delirante (4, 7). De acuerdo al grado de evidencia clínica, el tratamiento psicofarmacológico del trastorno delirante se encuentra considerado dentro de la jerarquía de evidencias de grado C (series de casos) o D (reporte de caso clínico) (3).

Hasta el momento fueron publicadas dos revisiones que recopilan el material publicado acerca del tratamiento psicofarmacológico del trastorno delirante. La primera de ellas reunió el material publicado entre 1960 y 1994. Los autores analizaron cerca de mil artículos sobre este tema, la mayoría de ellos publicados posteriormente a 1980. Debido a que la mayor parte del material estaba conformado por reportes incompletos, fueron incluidos en dicha revisión únicamente 209 pacientes, específicamente aquellos diagnosticados acorde a los criterios diagnósticos de trastorno delirante según el DSM-IV y sobre los cuales se hubieren reportado aspectos del tratamiento farmacológico (13). La segunda de las revisiones reunió el material publicado desde 1994 a 2004, y está conformada por 224 pacientes con diagnóstico de trastorno delirante (4). Los hallazgos de las revisiones descriptas anteriormente se resumen a continuación:

- Antipsicóticos

Existen reportes del uso de estas drogas desde 1970. El primer reporte acerca del uso de los antipsicóticos típicos, fue de la pimozida, en el tratamiento de un cuadro de psicosis hipocondríaca monosintomática (actualmente clasificada dentro de los trastornos delirantes, tipo somático) (3). La pimozida fue la droga utilizada por el 45% de los pacientes de la revisión realizada por Manschreck.

Con el advenimiento de los antipsicóticos atípicos cambió apreciablemente el tratamiento del trastorno delirante (4). Dentro de los antipsicóticos atípicos, la risperidona y la olanzapina son las drogas más frecuentemente utilizadas para el tratamiento de este trastorno (3). La combinación de antipsicóticos es una estrategia farmacológica frecuente en casos de respuesta parcial o ausencia de respuesta a la monoterapia antipsicótica. No se han establecido aun algoritmos de tratamiento para estas situaciones clínicas. Se reserva el uso de la clozapina

para aquellos casos de trastornos delirantes resistentes al tratamiento con antipsicóticos típicos o atípicos. Según lo referido por los reportes clínicos, parece que la clozapina genera una reducción de la sintomatología asociada al tema delirante central, si bien este permanece intacto. Hasta el momento no existen guías que establezcan en qué punto específico del tratamiento debe ser incorporada esta droga (4). Tampoco existen datos en la literatura acerca de cuáles son las dosis específicas de los antipsicóticos para la obtención de la remisión clínica del paciente (3). Hasta el momento, se sugiere sostener esquemas de dosificación similares a los utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia, aunque en algunos pacientes parecen ser efectivas dosis menores (12).

Los datos aportados por la literatura no refieren diferencias significativas en cuanto a eficacia entre los antipsicóticos típicos, comparativamente con las drogas atípicas (4).

- Antidepresivos

La depresión es una comorbilidad frecuente de esta patología. El 22,71% de los pacientes reportados en la revisión realizada por Manschreck, presentaban un episodio depresivo comórbido (no hay referencia del antidepresivo utilizado). Por ende, en algunos casos, la combinación de un antipsicótico más un antidepresivo es necesaria. Por otro lado, el uso de estas drogas ha sido exitoso en los trastornos delirantes de tipo somático. Existen reportes del uso de ISRS y de clorimipramina (3, 14).

II. Conclusiones

Los autores de ambas revisiones concluyeron que, a causa de que los datos extractados resultaban confusos, solamente podían obtenerse conclusiones muy generales. A pesar de ello, observaron que el trastorno delirante es una entidad de buen pronóstico cuando es tratada en forma temprana, y que la respuesta al tratamiento farmacológico era positiva más allá del tipo de contenido delirante. Parece que las tasas de respuesta al tratamiento antipsicótico son menores en pacientes con delirios crónicos altamente sistematizados, comparativamente con aquellos pacientes que llegan a consulta tempranamente iniciada la enfermedad. Aproximadamente el 50% de los pacientes en ambos estudios presentaron remisión clínica completa, si bien no se han descripto hasta el momento predictores clínicos de buena respuesta al tratamiento farmacológico. En contraste a anteriores reportes, no se hallaron diferencias significativas en cuanto a la eficacia, entre el tratamiento con pimozida comparativamente con otros antipsicóticos (típicos y atípicos). Por último, estos autores destacan que, dentro de los trastornos delirantes, los de tipo somático parecen presentar mejor respuesta al tratamiento con drogas antipsicóticas (independientemente del tipo de antipsicótico), comparativamente con otros subtipos clínicos de la enfermedad (3, 12).

III. Trastorno delirante de tipo somático

El trastorno delirante de tipo somático merece un apartado en especial. Es el subtipo clínico de trastorno delirante sobre el cual la literatura aporta mayor cantidad de datos acerca del tratamiento farmacológico.

Dentro de este subtipo clínico, específicamente el delirio de infestación. Esta entidad clínica ha sido objeto de exhaustiva investigación, no solamente por parte de especialistas de la psiquiatría, sino también de otras especialidades médicas, como por ejemplo, la dermatología. Aproximadamente en el 12% de pacientes, el delirio es compartido con otra persona, fenómeno conocido como "folie a deux" (11, 15).

Del mismo modo a lo referido para el tratamiento farmacológico del trastorno delirante, no existen estudios randomizados y controlados contra placebo de gran escala y/o revisiones sistemáticas. La información que aporta la literatura se basa en estudios muy heterogéneos respecto de los criterios de inclusión y exclusión de pacientes o de la definición de remisión clínica parcial/total utilizada (11).

Cabe aclarar que los datos que figuran a continuación son sobre el tratamiento farmacológico del delirio de infestación primario. El tratamiento está basado en el uso de drogas antipsicóticas. Los estudios controlados con placebo no randomizados han sido dos, ambos han utilizado la pimozida como droga antipsicótica, pero el número total de pacientes reclutados ha sido muy pequeño (n: 11). En 16 estudios experimentales y observacionales también aparece la pimozida como el antipsicótico típico utilizado con mayor frecuencia, en dosis entre 1 a 12 mg/d. Otros autores refieren que se observa mejoría clínica entre los 2 y los 4 mg/d y sugieren que la dosis de esta droga no debe superar los 6 mg/d (4, 13, 15, 16). Las tasas referidas de remisión (completa y parcial), han sido entre 67% y el 89% respectivamente (14, 17). Otros antipsicóticos típicos utilizados han sido el haloperidol (en dosis de 1 a 10 mg/d) y la trifluoperazina. Comparativamente con la pimozida, los reportes acerca de la eficacia de estas dos últimas drogas, brindan resultados contradictorios (14).

En líneas generales, el tiempo de aparición de la respuesta con antipsicóticos típicos fue de 3 a 6 semanas.

Debido al perfil de efectos adversos y el de interacciones de la pimozida y a la aparición de los antipsicóticos de segunda generación, este antipsicótico típico ha dejado de ser la primera línea de tratamiento (10, 14). Respecto del uso de antipsicóticos atípicos, la evidencia sobre su eficacia es menor que con las drogas convencionales y se limita al uso de risperidona (1 a 4 mg/d) y olanzapina (5 a 10 mg/d). Estas drogas son en la actualidad la primera línea de tratamiento. Existen reportes del uso de quetiapina y amisulprida. Esta última específicamente en pacientes de tercera edad con riesgo cardiovascular (15, 17, 18). Las dosis de los antipsicóticos atípicos utilizadas han sido menores a las indicadas para el tratamiento de la esquizofrenia y el tiempo promedio al inicio de acción observado fue inferior a dos semanas. Aparentemente las tasas de remisión con estas drogas parecen ser menores que con pimozida o haloperidol. En caso de respuesta parcial o ausencia de respuesta con estas drogas, se sugiere la sustitución por antipsicóticos convencionales (haloperidol o pimozida) (9, 10, 14).

Se han publicado reportes del uso de antidepresivos en combinación con drogas antipsicóticas, específicamente aquellos de acción serotoninérgica. Esta estrategia parece estar reservada no solamente a casos de depresión comórbida con el trastorno delirante, sino también a casos de trastorno delirante resistente al tratamiento antipsicótico (11).

Como se puede deducir de lo descrito anteriormente, el trastorno delirante ha dejado de ser una entidad clínica "rara", pero su estudio sistemático y el desarrollo de tratamientos efectivos continúa siendo un desafío en nuestra práctica clínica ■

Referencias bibliográficas

- Casas-Ibanez I, Cervilla JA. Neuropsychological research in delusional disorder: a comprehensive review. *Psychopathology* 2012; 45: 78-95.
- Clérambault, GG. Automatismo mental. Paranoia. 1a ed. Buenos Aires, Editorial Polemos, 1995.
- Chopra S. Delusional Disorder. En: Medscape reference. Drugs, Diseases & Procedures. Mar 10, 2011. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/292991-overview>
- Manschreck TC, Khan NL. Recent advances in the treatment of delusional disorder. *Can J Psychiatry* 2006; 51 (2): 114-119.
- Wustmann T; Pillmann F, Marneros A. Gender-related features of persistent delusional disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 261: 29-36.
- Cermolacce M, Sass L, Parnas J. What is bizarre in bizarre delusions? A critical review. *Schizophr Bull* 2010; 36 (4): 667-679.
- Korn ML. Redefining Delusional Disorder. En: Medscape Psychiatry 2004 [citado 29 jun 2004]. Disponible en: <http://www.medscape.org/viewarticle/480915>.
- Mullen R, Linscott RJ. A comparison of delusions and overvalued ideas. *J Nerv Ment Dis* 2010; 198 (1): 35-38.
- Sambhi R, Lepping P. Psychiatric treatments in dermatology: an update. *Clin Exp Dermatol* 2009; 35: 120-125.
- Lepping P, Freudenmann RW. Delusional parasitosis: a new pathway for diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol* 2007; 33: 113-117.
- Dimopoulos NP, Mítsonis CI, Psarra VV. Delusional disorder, somatic type treated with aripiprazole- mirtazapine combination. *J Psychopharmacol* 2008; 22 (8): 812-814.
- Labbate LA, Fava M, Rosenbaum JF, Arana GW. Handbook of psychiatric drug therapy. 6a ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- Munro A, Mok H. An overview of the treatment in paranoia/delusional disorder. *Can J Psychiatry* 1995; 40 (10): 616-22.
- Freudenmann RW, Lepping P. Delusional infestation. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22 (4): 690-732.
- Lee CS. Delusions of parasitosis. *Dermatol Ther* 2008; 21: 2-7.
- Kenchaiah BK, Kumar S, Tharyan P. Pharmacology and therapeutics. Atypical anti-psychotics in delusional parasitosis: a retrospective case series of 20 patients. *Int J Dermatol* 2010; 49: 95-100.
- Lepping P, Russell I, Freudenman RW. Antipsychotic treatment of primary delusional parasitosis. Systematic review. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 198-205.
- Meehan WJ, Badreshia S, Mackley CL. Successful treatment of delusions of parasitosis with olanzapine. *Arch Dermatol* 2006; 142: 352-355.

Distimia o depresión crónica: ¿qué sabemos acerca de su tratamiento farmacológico?

Silvia Wikinski

Investigadora del CONICET, Instituto de Investigaciones Farmacológicas, CONICET-UBA.

Profesora de Farmacología (Facultad de Medicina, UBA).

Coordinadora de Docencia e Investigación de Proyecto Suma Asociación Civil.

E-mail: swikinsk@ffyb.uba.ar

Vacilaciones nosográficas en torno a la distimia

La distimia fue incluida como categoría diagnóstica en la tercera edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación de Psiquiatría de los Estados Unidos (1) (APA), en reemplazo de la depresión neurótica o crónica que figuraba en versiones anteriores (2). La denominación cambió a trastor-

no distímico en la cuarta edición del Manual, todavía en vigencia (3). Forma parte de los trastornos afectivos o del estado del ánimo. Por otro lado, la clasificación internacional de enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (OMS), desde su octava edición de 1965 y hasta la actualidad dentro del apartado "Neurosis, trastornos de

Resumen

El término distimia nomina un cuadro clínico caracterizado por sentimientos de la serie depresiva, de baja intensidad pero de evolución crónica. La nosología psiquiátrica lo incluye dentro de los trastornos del estado de ánimo o dentro de las neurosis y trastornos de la personalidad. La ambigüedad de su ubicación probablemente explique la escasez relativa de la bibliografía que examina la eficacia de los distintos tratamientos, hecho no menor dada la incidencia del trastorno, que alcanza al 3% de la población general.

En este trabajo se resume la historia de la ubicación nosológica de la distimia, se revisa la bibliografía relativa al tratamiento farmacológico y se hace una breve mención acerca de la eficacia de la asociación de psicoterapia y farmacoterapia. La literatura indica que los antidepresivos, independientemente del grupo al que pertenezcan, son más eficaces que el placebo en el tratamiento de la distimia, que es recomendable que el tratamiento sea prolongado y que la psicoterapia podría proporcionar un beneficio adicional.

Palabras clave: Personalidad depresiva - Trastorno distímico - Tratamiento de la distimia.

DYSTHYMIA OR CHRONIC DEPRESSION: WHAT DO WE KNOW ABOUT ITS PHARMACOLOGICAL TREATMENT?

Summary

The term dysthymia is applied to a clinical picture characterized by depressive feelings of low intensity and chronic evolution. Psychiatric nosology includes it among the mood disorders or among neurosis and personality disorders. This ambiguity has empirical consequences, since bibliography examining the efficacy of the different treatments is relatively scarce, in particular if we consider the incidence of the dysthymic disorder, that rounds 3% of general population.

In this work the history of the nosology of dysthymia, the efficacy of pharmacological approaches and a brief mention about the efficacy of adding psychotherapy are summarized.

Current literature indicates that antidepressants, independently of the group they form part of, are better than placebo, that maintenance treatment should be recommended and that psychotherapy could bring an additional benefit.

Key words: Depressive personality disorder - Dysthymic disorder - Treatment of dysthymia.

personalidad y otros trastornos mentales no psicóticos” reconoce la existencia de un trastorno distímico al que caracteriza como una depresión precipitada por eventos vitales, y para el que se propone como denominaciones equivalentes la ansiedad asociada a depresión, la depresión reactiva, el estado depresivo neurótico o la reacción depresiva (4). Vemos entonces que entre la clasificación de la APA y la de la OMS hay diferencias sustanciales, ya que la primera se desentiende por completo de hipótesis estructurales o causales (neurosis, reactividad) para señalar únicamente la lista de síntomas y signos (criterios) que deben estar presentes para conformar el diagnóstico. La segunda, en cambio, admite un anclaje psicopatológico: sería un estado depresivo de evolución crónica desencadenado por experiencias vitales, que se puede dar en el marco de una estructura neurótica. En un caso la distimia es un conjunto de signos y síntomas, en el otro tiene como requisitos la existencia de una estructura neurótica y la presencia de eventos precipitantes.

Desde principios del siglo XX se ha identificado una configuración clínica consistente en síntomas de la esfera depresiva, crónicos o de muy larga duración, que empobrecen al sujeto y empeoran su calidad de vida. Emil Kraepelin la tituló *temperamento depresivo*; Kurt Schneider, *psicopatía depresiva o personalidad depresiva*; Joseph Schildkraut, *depresión caracterológica o trastorno depresivo crónico*; Spitzer, *depresión menor crónica* y la APA pasó de nominarla *depresión neurótica*, en su segunda edición a, como ya mencionamos, *distimia*, de su tercera edición en adelante (ver al respecto 5).

Hemos señalado, en numerosas ocasiones, que la forma de nominar una determinada configuración signo-sintomática responde al marco epistemológico con que se piensa la clínica. Desde una perspectiva estructural de la mente y en la que las experiencias vitales pueden adquirir carácter patógeno, podemos pensar que un cuadro dominado por sentimientos depresivos de baja intensidad y curso crónico, frecuentemente de inicio en la infancia o adolescencia, con relativo compromiso funcional es compatible con una formación del carácter, anclada en una estructura neurótica y desencadenada por experiencias tempranas de pérdida. Si nos desentendemos de los conceptos de estructura psíquica y causalidad, y solo prestamos atención a la observación de signos y síntomas y su evolución en el tiempo, podemos arribar al diagnóstico de distimia o trastorno distímico como lo entiende la APA. En este caso sería una forma “menor” de depresión mayor. Resulta interesante señalar que, en la clasificación propuesta por la APA, el trastorno depresivo de la personalidad no pasó a formar parte de los agrupamientos del eje II. De haber sido incluido, debería haberse elaborado un posible diagnóstico diferencial entre la distimia y la personalidad depresiva. Pero, al quedar fuera de los trastornos oficiales del Eje II, esta distinción se hizo innecesaria.

La bibliografía refleja esta ambigüedad, la que por cierto no parece que se vaya a resolver con la quinta edición del DSM (6, 7, 8) en la que, al igual que sucede con la cuarta edición, los criterios para el diagnóstico de la personalidad depresiva forman parte del anexo B y no fueron incluidos en las agrupaciones de trastornos consagradas como parte del Eje II.

Cada perspectiva epistemológica lleva en sí misma una forma distinta de considerar la situación clínica y nos interpela acerca de cuál es la modalidad terapéutica que debe estar en primer plano. Tras el concepto de “caracteropatía” o de “neurosis” se pensaría en un abordaje fundamentalmente psicoterapéutico (sin que deba por ello excluirse el farmacológico), mientras que si se hace abstracción de mecanismos psicopatológicos o de posibles causas experienciales pareciera razonable intentar un enfoque farmacoterapéutico de los síntomas (que no necesariamente excluye el psicoterapéutico).

Esta revisión se realizó en un momento de intenso debate acerca de la clasificación de las enfermedades mentales. La vacilación nosológica a que alude el subtítulo de esta sección necesariamente impacta en la investigación sobre la eficacia de los distintos tratamientos. ¿Qué decimos cuando señalamos que un fármaco corrige lo que denominamos “distimia”? ¿Que está modificando la personalidad depresiva o que está modificando el curso de una forma leve y crónica de la depresión mayor? No es menor el asunto.

Datos provenientes de investigaciones empíricas parecen mostrar una disyunción entre distimia y temperamento o personalidad depresiva. Haykal y colaboradores realizaron un seguimiento naturalístico por cinco años de 42 personas con distimia primaria con el objeto de investigar la respuesta al tratamiento farmacológico y la relación del cuadro con variables demográficas y de la historia personal. Como parte de los datos recolectados evaluaron el temperamento depresivo, empleando para ello los criterios propuestos por Schneider (9). Consideraron que para conformar el diagnóstico de temperamento depresivo se requería la presencia de cinco de los síntomas propuestos por este autor¹. Sus resultados mostraron, a las claras, cierta disyunción entre distimia y personalidad depresiva, ya que solo el 50% de los distímicos incluidos en el estudio presentaban esta alteración de la personalidad. En cambio, la personalidad evitativa o dependiente estaban presentes en la mayoría de las personas (10). Las relaciones entre la personalidad depresiva y la distimia, al igual que entre esta y la depresión mayor, están en estudio en el contexto de la permanente revisión de la nosología psiquiátrica (ver al respecto 10, 11, 12, 13, 14, 15). Así lo reconocen Griffiths y colaboradores en su trabajo del 2000, donde señalan que el inicio temprano e insidioso de la distimia se presta a confusión con el trastorno depresivo de la personalidad descrito en el Anexo B del DSM-IV (16).

¹ Kurt Schneider describe los siguientes rasgos para los individuos con personalidad depresiva: 1) pesimistas y carentes de sentido del humor; 2) tranquilos, pasivos e indecisos; 3) escépticos, hiper-críticos o quejosos; 4) fácilmente preocupables; 5) exigentes consigo mismos, disciplinados; 6) autocríticos, dados al autorreproche; 7) preocupados inadecuadamente por fallar, y que expresan cierto goce mórbido en fracasar.

Presentación clínica de la distimia

La mayor parte de la bibliografía acerca del tratamiento farmacológico de la distimia utiliza como constructo diagnóstico el propuesto por la serie DSM (III, III-R o IV). Por lo tanto, será este el que describiremos a continuación. Desde la tercera edición del DSM la distimia es una condición clínica caracterizada por un estado de ánimo depresivo que dura la mayor parte del día, durante la mayoría de los días, por al menos dos años (criterio A), acompañado de al menos dos de los siguientes síntomas (criterio B): disminución o aumento del apetito, insomnio o hipersomnias, baja energía o fatiga, baja autoestima, dificultad para concentrarse y/o tomar decisiones, sentimientos de desesperanza. Durante los dos años la persona no debe haber estado libre de los síntomas del criterio A y B por más de dos meses, y por al menos dos meses no debe haber reunido criterios para el diagnóstico de un episodio depresivo mayor. Además, son criterios de exclusión el antecedente de episodios maníacos, hipomaníacos o mixtos o criterios para el diagnóstico de trastorno ciclotímico (1).

Un trabajo publicado en el año 2006 (17) demostró que el trastorno distímico puede presentar remisiones y recaídas. Los autores realizaron un seguimiento a 10 años de 82 adultos con distimia de inicio temprano y 45 adultos con depresión episódica (no crónica). Compararon diversas variables y concluyeron que cerca del 70% de los pacientes con distimia presenta remisión del cuadro, pero el tiempo medio en que esto se produce es de alrededor de cuatro años, con mayor probabilidad de darse en los primeros tres años. De los 53 pacientes que se recuperaron y pudieron ser seguidos por al menos 24 meses (tiempo mínimo necesario para que la sintomatología del trastorno distímico permita hacer el diagnóstico), un 71% sufrió una recaída en un lapso medio de 68 meses. Aquellos que iniciaron su participación en el estudio con distimia asociada a depresión mayor tuvieron tasas de recuperación más lentas. Resulta interesante rescatar una observación de estos autores: la recaída en un trastorno distímico pudo anticiparse con muy buena confiabilidad a los 12 meses, ya que en el 85% de los que presentaban la sintomatología de distimia al año de recaer se confirmó el diagnóstico a los 24 meses.

En síntesis, la distimia es un cuadro del espectro depresivo, que típicamente cursa con menos intensidad sintomática, con remisiones y recaídas, para las cuales el tiempo transcurrido es significativamente mayor que el observado en las formas episódicas y no crónicas de depresión. Se estima su prevalencia a lo largo de la vida en alrededor del 3% en la población general, y de alrededor del 36% en la población psiquiátrica ambulatoria (5).

Tratamiento farmacológico de la distimia

La evidencia acerca de la eficacia de agentes farmacológicos para el tratamiento de la distimia ha sido obtenida tanto en ensayos abiertos como en estudios de comparación contra placebo. A la fecha hay además metanálisis que permiten aproximarse a la eficacia comparativa de distintos agentes entre sí.

En su gran mayoría los agentes estudiados son antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminooxidasa o agentes de segunda generación como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina venlafaxina. Hay algunos estudios que compararon antipsicóticos o ritanserina contra placebo o con antidepresivos. Es importante señalar que, siendo como es la distimia un trastorno crónico, la disponibilidad de información acerca del efecto a largo plazo no solo en la sintomatología sino también en la calidad de vida de las personas tratadas es virtualmente nula. Prácticamente la totalidad de los estudios sistemáticos controlados consisten en seguimientos a pocos meses.

Lo que la bibliografía muestra es que, tanto los antidepresivos, como la amisulprida, la ritanserina y la sulpirida son más eficaces que el placebo en el tratamiento de la distimia. Hay ensayos clínicos controlados contra placebo para los tricíclicos imipramina, amineptino y desipramina, para los IMAO fenelzina y moclobemida, para los ISRS fluoxetina y sertralina, para el antidepresivo dual venlafaxina, y para la doxepina, la amisulprida y la sulpirida. En todos los casos la respuesta aguda fue superior a la del placebo (ver 18). Los riesgos relativos son muy similares para los distintos tratamientos activos y se sitúan alrededor de 0,65.

Un metanálisis reciente (19) resume los resultados de los ensayos clínicos controlados que evalúan la eficacia del tratamiento farmacológico de la distimia. El tiempo medio de seguimiento en los 17 trabajos incluidos fue de 9 semanas. Los fármacos ensayados fueron ritanserina (10 mg/día), imipramina (50 a 300 mg/día), fluoxetina (20 a 60 mg/día), sertralina (50 a 200 mg/día), moclobemida (300 a 750 mg/día), amisulprida (50 mg/día), amineptino (200 mg/día). Algunos estudios incluían tres ramas, dos activas y placebo (20, 21, 22). El número total de pacientes distímicos incluidos fue de 605. Los autores señalan que la tasa de respuesta al placebo es de alrededor del 30% (inferior a la observada en pacientes con depresión mayor) pero que el porcentaje de respuestas al tratamiento farmacológico fue de alrededor del 52%, por lo que el tratamiento se justificaría. Otro metanálisis agrega información acerca de la eficacia comparativa de antidepresivos de distintos grupos (23) y muestra con claridad que no habría ventajas entre prescribir ISRS, IMAO o tricíclicos, ya que la tasa de remisión o respuesta es similar entre los distintos grupos.

Mencionábamos más arriba que, dada la naturaleza crónica de la distimia, era relevante obtener información acerca de la eficacia del tratamiento en el largo plazo. Hay escasísimos estudios que atiendan este problema. Un estudio de Kocsis y colaboradores (24), que empleó la categoría "depresión crónica" como diagnóstico de inicio, demostró que la continuidad del tratamiento augura mejor evolución que su interrupción. Resultados similares fueron publicados por Hellerstein y colaboradores (25) y por Miller y colaboradores (26). La mejoría incluye, además de los signos y síntomas del trastorno, el funcionamiento social (27).

Resultan particularmente interesantes dos trabajos con seguimientos realmente muy largos (5 y 10 años,

respectivamente). Ambos fueron trabajos naturalísticos y sus resultados no son coincidentes. Haykal y colaboradores (10) observaron que el tratamiento continuo con antidepresivos tricíclicos o fluoxetina proporciona una remisión sostenida a lo largo de 5 años en el 76% de los pacientes. Klein y colaboradores, sin embargo, observaron que el tratamiento farmacoterapéutico a lo largo de 10 años no predice mejor evolución (17). Respecto de este último trabajo, es importante aclarar que el objetivo principal del mismo no consistía en evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico, sino en describir la evolución a largo plazo del trastorno. Entre los muchos parámetros incluidos, se consideró la farmacoterapia en una perspectiva dicotómica: probable o definitivamente adecuada o ausencia de farmacoterapia o farmacoterapia inadecuada. Lo que en verdad los autores observan es que en el grupo de farmacoterapia inadecuada no había peor evolución que en el otro.

Podemos resumir las evidencias halladas por los distintos autores diciendo que el tratamiento prolongado con antidepresivos augura una mejor evolución en las personas con distimia, y que al parecer no habría diferencias en la eficacia de las distintas drogas o grupos farmacológicos. La duración del tratamiento no ha sido un tema analizado sistemáticamente, por lo que lo que la prudencia aconseja es, una vez más, atender a cada caso y evaluar junto con el paciente qué lugar se estima que tiene la farmacoterapia en su mejoría, y balancear esta última con los efectos adversos que ocasionan las drogas.

¿Y qué hay de la psicoterapia?

El objetivo de esta revisión no es hacer un análisis exhaustivo de la eficacia de la psicoterapia en el tratamiento de la distimia, pero en vista de las apreciaciones que volcamos en la primera sección, y dado el lugar ciertamente ambiguo que podría asignársele a la distimia dentro de la nosología de la especialidad, parece pertinente hacer alguna mención acerca de qué dice la bibliografía sobre este tema. Un metanálisis reciente señala que la psicoterapia (mayormente de orienta-

ción cognitivo-conductual) resultó menos eficaz que la farmacoterapia llevada adelante con ISRS, pero que en el largo plazo la asociación de ambas tuvo más eficacia que el tratamiento farmacológico (28). Estos resultados ya habían sido anticipados por los mismos autores en un metanálisis anterior (29). Ambos metanálisis observan que los pacientes con distimia se benefician menos de la asociación que los pacientes con depresión mayor. Una carta al editor del *Journal of Clinical Psychiatry*, revista donde fue publicado este metanálisis (30), indica que los tratamientos psicoterapéuticos a los que se refieren los trabajos incluidos son en su gran mayoría de muy corta duración, mientras que la evidencia indicaría que el tratamiento psicoterapéutico para la distimia debe ser prolongado (31). Por lo tanto, dice el autor de la carta, la eficacia de la psicoterapia en el tratamiento de este trastorno, y la superioridad de la farmacoterapia, no pueden ser estimadas con certeza.

Podríamos preguntarnos qué es una buena evolución en psicoterapia y si las variables que se emplean para evaluar la eficacia de la farmacoterapia pueden trasladarse sin más a la evaluación de la psicoterapia. Intuitivamente diríamos que no. Un estudio cualitativo (32) examina precisamente este punto a partir de entrevistas semiestructuradas a pacientes que concluyeron procesos psicoterapéuticos. Los logros indicados por los entrevistados se agrupan en cuatro dimensiones: mejorar las relaciones con otros, mejor comprensión de uno mismo y mayor insight, mejor valoración de uno mismo y mejor manejo de las situaciones de tensión y cambio en los patrones de conducta que llevan al sufrimiento. Estos logros son ciertamente distintos pero no por ello menos importantes que los que se evalúan en un tratamiento farmacológico.

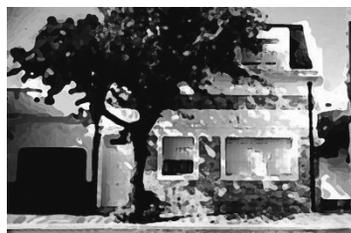
Agradecimientos

Este trabajo fue parcialmente financiado por los subsidios UBACYT (UBA) W138 y PIP (CONICET) 0308 ■

Referencias bibliográficas

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3ra ed, Washington DC, USA, 1980.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2da ed. Washington DC, USA, 1968.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ta ed. Washington DC, USA, 1994.
4. Organización Mundial de la Salud. Clasificación de las Enfermedades. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
5. Waintraub L, Guelfi JD. Nosological validity of dysthymia. Part I: historical, epidemiological and clinical data. *Eur J Psychiatry* 1998; 13: 173-180.
6. <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=46>
7. <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/pages/proposedrevision.aspx?rid=469>
8. <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=466>
9. Schneider K. Las personalidades psicopáticas. Ediciones Morata; Madrid, España, 1980.
10. Haykal RE, Akiskal HS. The long-term outcome of dysthymia in private practice. Clinical features, temperament and the art of the management. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 508-518.
11. Lipton RS, Klein DN, Dougherty LR. Ten-year stability of depressive personality disorder in depressed outpatients. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 865-871.
12. Hayden EP, Klein DN. Outcome of dysthymic disorder at 5-year follow-up: the effect of familiar psychopathology, early adversity, personality, comorbidity and chronic stress. *Am J*

- Psychiatry* 2001; 158: 1864-1870.
13. Hellerstein DJ, Kocsis JH, Chapman D, Stewart JW, Harrison W. Double-blind comparison of sertraline, imipramine, and placebo in the treatment of dysthymia: effects on personality. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1436-1444.
 14. Markovitz JC, Skodol AE, Petkova E, Xie H, Cheng J, Hellerstein DJ, Gunderson JG, Sanislow CA, Grilo CM, McGlashan TH. Longitudinal comparison of depressive personality disorder and dysthymic disorder. *Compr Psychiatry* 2005; 46:239-245.
 15. Freeman HL. Historical and nosological aspects of dysthymia. *Acta Psych Scand Suppl* 1994; 383: 7-11.
 16. Griffiths J, Ravindran AV, Merali Z, Anisman H. Dysthymia: a review of pharmacological and behavioural factors. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 242-261.
 17. Klein DN, Shankman SA, Rose S. Ten-year prospective follow-up study of the naturalistic course of dysthymic disorder and double depression. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 872-880.
 18. Silva de Lima M, Moncrieff J, Soares B. Drug versus placebo for dysthymia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue2. Art. No:CD001130. DOI: 10.1002/14651858.CD001130.
 19. Levkovitz Y, Tedeschini E, Papakostas GI. Efficacy of antidepressants for dysthymia: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry* 2011; 72 (4): 509-514.
 20. Boyer P, Lecrubier Y, Stalla-Bourdillon A, Fleurot O. Amisulpride versus amineptine and placebo for the treatment of dysthymia. *Neuropsychobiology* 1999; 39 (1): 25-32.
 21. Thase ME, Fava M, Halbreich U, Kocsis JH, Koran L, Davidson J, Rosenbaum J, Harrison W. A placebo-controlled, randomized clinical trial comparing sertraline and imipramine for the treatment of dysthymia. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53 (9): 777-784
 22. Versiani M, Amrein R, Stabl M. Moclobemide and imipramine in chronic depression (dysthymia): an international double-blind, placebo-controlled trial. International Collaborative Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12 (4): 183-193.
 23. Ballesteros J. Orphan comparisons and indirect meta-analysis. A case study on antidepressant efficacy in dysthymia comparing tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and monoamine oxidase inhibitors by using general linear models. *J Clin Psychopharmacology* 2005; 25 (2):127-131.
 24. Kocsis JH, Sutton BM, Frances AJ. Long-term follow-up of chronic depression treated with imipramine. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (2): 56-59.
 25. Hellerstein DJ, Samstag LW, Cantillon M, Maurer M, Rosenthal J, Yanowitch P, Winston A. Follow-up assessment of medication-treated dysthymia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996; 20 (3): 427-442.
 26. Miller NL, Kocsis JH, Leon AC, Portera L, Dauber S, Markowitz JC. Maintenance desipramine for dysthymia: a placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2001; 64 (2-3): 231-237.
 27. Friedman RA, Markowitz JC, Parides M, Kocsis JH. Acute response of social functioning in dysthymic patients with desipramine. *J Affect Disord* 1995; 34 (2): 85-88.
 28. Cuijpers P, van Straten A, Schuurmans J, van Oppen P, Hollon SD, Andersson G. Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2010; 30 (1): 51-62.
 29. Cuijpers P, Dekker J, Hollon SD, Andersson G. Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults. a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 (9): 1219-1229.
 30. Gaudiano BA. Premature conclusions about psychotherapy for dysthymia. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1188.
 31. McCullough JP. Psychotherapy for dysthymia: a naturalistic study of ten patients. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179: 734-740.
 32. Binder PE, Holgersen H, Nielsen GH. What is a "good outcome" in psychotherapy? A qualitative exploration of former patients' point of view. *Psychother Res* 2010; 20(3):285-294.



Desde 1989
CASA DE MEDIO CAMINO Y HOSTAL
CON UN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN
Y RESOCIALIZACIÓN PSIQUIÁTRICAS

Directores: Dr. Pablo M. Gabay - Dra. Mónica Fernández Bruno

Paysandú 661 - (C1405ANE) Ciudad Autónoma de Buenos Aires -
Tel. (011)4431-6396 Web: www.centroaranguren.com.ar
Correo Electrónico: info@centroaranguren.com.ar

Psicosis y epilepsia: características clínicas y abordaje terapéutico

Luciana D'Alessio

*Médica Psiquiatra. Doctora en Medicina, UBA.
Investigadora asistente del CONICET.
Docente de la I Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.
Investigadora del Centro de Epilepsia, Hospital Ramos Mejía, CABA y del Laboratorio de Epilepsia,
Instituto de Neurociencias E. de Robertis, CONICET.*

Vicente Donnoli

*Médico Psiquiatra. Doctor en Medicina, UBA.
Profesor Adjunto de Psiquiatría, Cátedra de Salud Mental, Hospital Borda, UBA.
Director del Centro de Investigaciones Clínicas y Psicopatológicas en Esquizofrenia (CICPE).*

Silvia Kochen

*Médica Neuróloga. Doctora en Medicina, UBA.
Investigadora principal del CONICET.
Profesora Adjunta de Neurología, Facultad de Medicina, UBA.
Directora del Centro de Epilepsia, Hospital Ramos Mejía, CABA
y del Laboratorio de Epilepsia, Instituto de Neurociencias E. de Robertis, CONICET.*

Introducción

Las primeras descripciones de las psicosis epilépticas surgen en la primera mitad del siglo XIX con el inicio de psiquiatría clínica. En este contexto se describen las primeras observaciones de la clínica psiquiátrica caracterizadas por estados alucinatorios y delirantes en los pacientes con epilepsia (1).

A partir de 1929-1930, con el descubrimiento del EEG, la epilepsia es susceptible de una definición fisiológica (descargas momentáneas de un grupo, o de la totalidad de las neuronas cerebrales, que se manifiestan clínicamente por convulsiones o sus equivalentes) (2). A

partir de este momento, la clínica neuropsiquiátrica de la época se escinde definitivamente, dando origen a la neurología por un lado y a la psiquiatría por el otro. En 1936, John Hughlings Jackson, el padre de la neurología moderna, propone una clasificación estricta que confina la epilepsia a los eventos sensoriomotores, dejando de lado los trastornos conductuales que no obedecen a un fenómeno eléctrico epiléptico (1).

A pesar de esta histórica controversia, diferentes investigadores contemporáneos han encontrado una asociación significativa entre las psicosis y las epilepsias.

Resumen

La psicosis en la epilepsia ha generado controversias entre la comunidad de psiquiatras y neurólogos a lo largo de la historia. Actualmente, diferentes investigadores contemporáneos han encontrado un aumento de la frecuencia psicosis en la epilepsia, y se han identificado factores de riesgo relacionados con la gravedad de la epilepsia. En esta revisión se describen los principales aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos implicados en la psicosis epiléptica.

Palabras clave: Psicosis - Psicosis epiléptica - Clasificación ictal - Epilepsia del lóbulo temporal - Normalización forzada.

PSYCHOSIS AND EPILEPSY: CLINICAL AND THERAPEUTICAL APPROACH

Summary

Psychosis in epilepsy has generated controversy among the community of psychiatrists and neurologists throughout history. Currently, several contemporary researchers have found an increased frequency of psychosis in epilepsy, and identified risk factors related to the severity of epilepsy. In this review, we describe the main epidemiological, clinical and therapeutic issues, implicated in epileptic psychosis.

Key words: Psychosis - Epileptic psychosis - Ictal classification - Temporal lobe epilepsy - Forced normalization.

Por una lado, los trabajos realizados en poblaciones de atención médica general encontraron una prevalencia de psicosis relativamente baja, del 0,7 al 7%, sin embargo los estudios realizados en centros especializados en neurología y en epilepsia, encontraron valores mayores, que oscilan entre el 8 y el 27% y el 21 y el 40%, respectivamente (3, 4, 5, 6, 7, 8).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo de psicosis se vinculan a la severidad de la epilepsia. Factores como una mayor frecuencia de crisis, la edad de inicio temprano de la epilepsia, un mayor compromiso estructural lesional (lesiones múltiples), la localización temporal de la zona epileptógena, el tipo de lesión epileptógena (alteraciones del neurodesarrollo cortical, esclerosis del hipocampo), han sido asociados a una mayor frecuencia de episodios psicóticos. Otros factores de riesgo son los factores vinculados al tratamiento de la epilepsia como la politerapia y el aumento o titulación rápida de fármacos antiepilépticos de nueva generación y la cirugía de la epilepsia (9, 10, 11, 12). Otros factores psicopatológicos, como los antecedentes psiquiátricos para trastornos afectivos y depresión y los trastornos de la personalidad también han sido descriptos como factores de riesgo involucrados en el desarrollo de psicosis (6, 11).

Hipótesis etiopatogénicas

Las manifestaciones psiquiátricas en la epilepsia son el resultado de una compleja interacción de factores psicosociales y neurobiológicos. Dejando de lado los factores psicosociales, que influyen de manera permanente en el desarrollo y en la evolución de las enfermedades, se postula que existen factores neurobiológicos específicos, vinculados a la fisiopatogenia de la epilepsia, que podrían contribuir significativamente en la etiopatogenia de la psicosis epiléptica (3, 4, 5, 10).

Se han descripto diferentes factores neurobiológicos involucrados:

A. Factores vinculados a la localización del foco epileptógeno

Las epilepsias focales y en particular la ELT (epilepsia del lóbulo temporal), de frecuente aparición, y la epilepsia frontal, han sido asociadas a una mayor incidencia de trastornos cognitivos y psiquiátricos comórbidos en comparación con los otros subtipos de epilepsia (epilepsias generalizadas) (3). La zona epileptógena localizada en el cerebro límbico, como sucede en la ELT, se asocia a un mayor riesgo para desarrollar trastornos psiquiátricos, y esto estaría en relación con la anatomía funcional (funciones emocionales y conductuales del sistema límbico) (5, 6).

B- Factores relacionados con el tipo lesión cerebral

En muchos pacientes con ELT refractaria al tratamiento médico, el estudio del material quirúrgico reveló distintos tipos de anomalías histológicas, principalmen-

te lesiones estructurales hipocampales como esclerosis hipocampal, heterotopías y tumores disembrionales (anomalías del desarrollo cortical). Este tipo de lesiones afecta la función hipocampal, clave en la regulación de funciones mentales superiores como memoria y procesamiento de las emociones (3, 13, 14, 15).

C. Factores relacionados con las consecuencias fisiopatológicas de las descargas recurrentes

- Teoría del *kindling*. Esta teoría postula que las crisis epilépticas, al modificar la plasticidad cerebral, podrían ser las responsables de las alteraciones conductuales como las psicosis (5, 16).

- Teoría de la normalización forzada. Esta teoría intenta explicar la aparición de la psicosis en un contexto de mejoría de las crisis y con una normalización del EEG (electroencefalograma), previamente alterado (17, 18).

- Teoría de los fenómenos inhibitorios exacerbados. Postula que el fenómeno supresor de la actividad ictal estaría exacerbado en los pacientes con psicosis y epilepsia. Este sistema supresor, encargado de limitar la propagación de la descarga epiléptica, involucraría al sistema dopaminérgico central, entre otros sistemas de neurotransmisores (16, 19).

D. Factores adversos relacionados con el tratamiento antiepiléptico (AE)

Existen reportes aislados de psicosis y depresión en pacientes tratados con fármacos clásicos como el fenobarbital; sin embargo, a partir de la utilización de la etosuximida, y a posteriori con la incorporación de los nuevos fármacos AE, aumentaron los reportes de psicosis inducida por AE. Dentro de los nuevos AE, los fármacos gabaérgicos con acción anti-glutamatergica asociada, como la vigabatrina, la tiagabina y el topiramato, se han asociado a una mayor incidencia de efectos adversos psiquiátricos inducidos (9, 11, 17, 18, 20, 21). También se ha reportado un caso de psicosis inducida por levitiracetam (22).

Características clínicas de las psicosis en la epilepsia

Los trastornos psicóticos en los pacientes con epilepsia pueden aparecer a lo largo de la evolución de la enfermedad, existiendo dos momentos claramente diferenciables: período postictal (dentro de las 48hs posteriores a la crisis) y período interictal (período intercrisis).

Las psicosis epilépticas no han sido revisadas por las Asociaciones de Psiquiatría. El DSM IV las diagnostica dentro de los trastornos psicóticos debidos a enfermedad médica y el ICD 10 las considera como trastornos psicóticos orgánicos (23, 24). De acuerdo a las propuestas de los principales investigadores contemporáneos, se recomienda utilizar la combinación de las clasificaciones psiquiátricas actuales (DSMIV o ICD 10) con el agregado de clasificaciones que tengan en cuenta la relación temporal de las crisis epilépticas con el inicio de la psicosis (clasificación ictal) y otras variables clínicas y radiológicas (evaluación multiaxial) (10, 25, 26) (ver Tabla 1).

Tabla 1. Pasos para realizar el diagnóstico de psicosis epiléptica. Evaluación Multiaxial (25).

Eje I: Tipo de epilepsia. Clasificación de la ILAE, 1989.
Eje II: Clasificación psiquiátrica actual (DSM IV, 1994).
Eje III: Clasificación Ictal.
Eje IV: Factores Precipitantes (Efectos adversos inducidos por antiepilépticos).
Eje V: Variables Neurológicas (Coeficiente intelectual, RMN).

Clasificación ictal

La clasificación ictal describe dos tipos principales de trastornos psicóticos en la epilepsia, y tiene en cuenta la relación temporal entre la aparición de los síntomas psicóticos y el evento ictal (10, 25, 27) (ver Figura 1).

A. Psicosis postictal (PPI)

Es una psicosis aguda, transitoria, de corta duración. Se caracteriza por que los síntomas psicóticos aparecen dentro de las 24-48 horas posteriores a la ocurrencia de una crisis epiléptica, o de varias crisis epilépticas repetidas (crisis en *cluster*). Los síntomas psicóticos son de breve duración, días o semanas, con remisión total de la sintomatología psicótica. Suele estar precedida por un intervalo lúcido de 24 a 72 horas, entre las crisis y el inicio de la psicosis (10, 11, 27, 28).

B. La psicosis interictal (PII)

En este subtipo de psicosis, los síntomas psicóticos no tienen relación temporal con las crisis, y presentan una evolución recurrente y crónica. Se han descrito en períodos libres de crisis y se las relacionó con el fenómeno de normalización forzada del EEG (10, 17, 18). Las formas de curso crónico son difíciles de diferenciar de la esquizofrenia y se han denominado *schizophrenia like psychoses*, por sus similitudes con esta enfermedad (3). Estos subtipos de psicosis se describen en pacientes con historia de epilepsia de larga evolución (10 a 15 años) y mala respuesta al tratamiento antiepiléptico (28).

Además de las formas crónicas mencionadas, se describen variantes interictales de presentación aguda y corta duración (días o semanas). Las mismas han sido descritas en períodos de baja frecuencia de crisis. Se caracterizan por ideas delirantes paranoides, autorreferenciales y místicas, fenómenos de despersonalización, alucinaciones de la memoria, y alucinaciones auditivas y visuales, y estados afectivos acompañantes, como depresión o manía. Habitualmente resuelven con el tratamiento antipsicótico, pero en algunos casos pueden cronificarse (3, 10, 11, 28).

C. Psicosis bimodal (asociación de PPI y PII)

Ambos tipos de psicosis PPI y PII pueden coexistir. Los pacientes con antecedentes de PPI pueden desarrollar con el tiempo una PII y viceversa. Hay casos de PII con remisión total que desarrollan posteriormente episodios postictales (11, 28).

D. Psicosis alternativa

Este tipo de psicosis, tiene lugar en un período de mejoría de la epilepsia y ausencia total de crisis epilépticas. Fue descrita inicialmente por Tellenbach para referirse a la contrapartida clínica del fenómeno de normalización forzada descrito previamente por Lanldlot (3, 10). En los últimos años se han reportado casos de psicosis alternativas inducidas por nuevos antiepilépticos y por el tratamiento quirúrgico (11, 12, 17).

E. Psicosis ictal

Este cuadro clínico no se correspondería estrictamente con una psicosis. Se trata de un estatus epiléptico que clínicamente se manifiesta como un trastorno conductual similar a una psicosis, y las manifestaciones clínicas obedecen a descargas epilépticas que se prolongan en el tiempo y que podrían ser detectadas en algunos de los casos por medio del EEG de superficie. La duración es de horas, a veces días, con remisión total de la sintomatología. Las formas complejas se caracterizan por la alteración de la conciencia, delirium, automatismos motores y amnesia posterior. Las formas simples pueden cursar con la conciencia clara y con EEG de superficie normal (10).

Abordaje farmacológico de los trastornos psicóticos en la epilepsia

Los trastornos psicóticos asociados a la epilepsia adquieren muchas veces una importancia y gravedad tal que condicionan y restringen la calidad de vida del paciente epiléptico, más aún que las propias crisis (4). El tratamiento integral del paciente con epilepsia y trastornos psicóticos asociados incluye el tratamiento neurológico de la epilepsia, el abordaje psicofarmacológico (uso de antipsicóticos), el abordaje psicoeducacional y la psicoterapia de apoyo dirigida a los familiares y al paciente.

El principal objetivo del tratamiento del paciente epiléptico es lograr un adecuado control de las crisis y mejorar la calidad de vida. Para ello es muy importante enfocar el tratamiento dentro de un contexto interdisciplinario que incluya al psiquiatra dentro del equipo (4).

Elección del antipsicótico

El principal inconveniente del uso de psicofármacos en general y de antipsicóticos en particular en los pacientes con epilepsia es el riesgo que poseen todos los antipsi-

cóticos conocidos, de inducir alteraciones epileptiformes en el EEG, y convulsiones tónico clónicas generalizadas. Este efecto pro-convulsivante o de descenso del umbral convulsivo es reversible (el riesgo de desarrollar epilepsia de novo es muy bajo). Sin embargo, existen muy pocos estudios controlados que evalúan la eficacia y la tolerancia de los psicofármacos en pacientes con epilepsia y la mayoría de los reportes de convulsiones inducidas por psicofármacos, han sido descriptos en pacientes no-epilépticos (10, 29).

El mecanismo por el cual un antipsicótico puede inducir crisis epilépticas no ha sido aclarado aún. Se postula que habría una relación con el mecanismo de acción de los antipsicóticos (bloqueo de los receptores, principalmente D2 y H1, efecto estabilizador de membrana, entre otros), aunque no existen evidencias claras de que este sea el único mecanismo involucrado. Por otro lado, podría deberse a un fenómeno de kindling (incremento progresivo en la excitabilidad cerebral luego de dosis repetidas subumbral de un agente excitatorio) y/o a las acciones sobre sistemas hormonales (neuroesteroides), que ejercen los AS (30).

El efecto sobre el umbral convulsivo no es igual para todos los antipsicóticos. En términos generales, se recomienda elegir los antipsicóticos que menos afecten el umbral convulsivo (ver luego duración de tratamiento). Entre los antipsicóticos típicos que menos descienden el umbral convulsivo, son los fármacos de alta potencia antagonistas D2, como el haloperidol, el bromodol, la trifluoperazina entre los AS típicos. Las fenotiazinas, en particular las alifáticas (clorpromazina) y las piperidínicas (tioridazina), de acción más sedativa y de menor potencia bloqueante D2, presentan un mayor riesgo proconvulsivante (30).

Los efectos proconvulsivantes parecerían ser dosis dependiente, en especial para las drogas de alto riesgo proconvulsivante como la clorpromazina y la clozapina (10, 31).

Entre los antipsicóticos atípicos, la clozapina es por lejos el antipsicótico más proconvulsivante (del 3 al 5% de los pacientes tratados tienen convulsiones) y además provoca cambios electroencefalográficos (lentificación del trazado, polipuntas bilaterales) en una gran proporción de pacientes no epilépticos (efecto dosis dependiente). El uso de clozapina está contraindicado en los pacientes epilépticos, ya que existen reportes de empeoramiento de una epilepsia preexistente (10, 32).

Dentro de los AS atípicos, la risperidona es el antipsicótico más estudiado y ha demostrado ser bastante seguro para los pacientes con epilepsia y psicosis (29, 33). La risperidona ha demostrado ser eficaz en los trastornos de conducta asociados a epilepsia en niños y adolescentes, en un estudio a doble ciego, sin aumentar la incidencia de crisis epilépticas (33).

Siguiendo con los AS atípicos, la olanzapina tendría un riesgo intermedio, entre la clozapina y la risperidona, de inducir crisis epilépticas. Sin embargo, hay reportes de alteraciones en el EEG y fue considerada de mayor riesgo por algunos autores. La olanzapina, si bien fue una droga considerada segura en la etapa pre-comercial,

se deberá usar con precaución en los pacientes con epilepsia (29, 33, 34).

La quetiapina tendría un riesgo menor que la olanzapina de inducir crisis epilépticas y existen algunos reportes de pacientes con psicosis y epilepsia tratados exitosamente con quetiapina (29, 33, 35).

En todos los casos, el paciente tendrá que recibir su tratamiento AE concomitantemente a cargo de su médico neurólogo y/o epileptólogo y es altamente recomendable que el psiquiatra y el neurólogo tratante puedan mantener una comunicación fluida y encarar un tratamiento interdisciplinario.

Se deberán tener en cuenta las posibles interacciones que puedan afectar las concentraciones plasmáticas de ambos grupos farmacológicos. Por otro lado, la titulación rápida de la dosis del AS se asocia a un mayor riesgo de crisis epilépticas, por lo que siempre se deberá iniciar el tratamiento con dosis bajas (30).

Una vez establecido el tratamiento médico farmacológico (neurológico y psiquiátrico), deberá incluirse un abordaje psicosocial en el tratamiento a largo plazo, como así lo requiere toda enfermedad crónica que involucra a la salud mental.

Dosis y duración del tratamiento

En general las psicosis epilépticas responden favorablemente a bajas dosis de antipsicóticos, logrando una buena respuesta de la sintomatología a dosis menores (1/3 o 1/2) que las dosis habituales, utilizadas en las psicosis idiopáticas (10, 11).

La duración del tratamiento con fármacos antipsicóticos dependerá principalmente del tipo de psicosis, de acuerdo a la clasificación del DSM IV, la clasificación ictal y la evolución del cuadro clínico. En las psicosis postictales, dado su carácter transitorio, se recomienda suspender totalmente, en forma gradual, el antipsicótico, luego de remitida la sintomatología aguda (10, 27).

En las llamadas psicosis ictales (estatus epiléptico no convulsivo o estatus parcial complejo), existen reportes de mejoría de los síntomas psicóticos con las benzodiazepinas y fármacos agonistas gabaérgicos (10).

Los pacientes con formas crónicas interictales suelen requerir tratamientos prolongados. Como se mencionó anteriormente, las dosis utilizadas son bajas, aproximadamente 1/3 de las dosis recomendadas en esquizofrenia (10, 11).

En los casos de psicosis alternativa con fenómeno de normalización forzada del EEG, se deberán tomar medidas adicionales en conjunto con el médico neurólogo y evaluar si se trata de un efecto adverso de la medicación antiepiléptica. En estos casos se recomienda reducir dosis y rotar por otro antiepiléptico. Algunos autores proponen la utilización de antidepresivos tricíclicos y o fenotiazinas en bajas dosis, por su capacidad estabilizante de membrana (19, 36). Sin embargo, la utilización de antidepresivos tricíclicos en pacientes con psicosis podría provocar reactivación de los síntomas psicóticos, por lo que esta medida es controvertida y se prefieren los antipsicóticos a los antidepresivos (37).

Conclusiones

Las psicosis epilépticas son más frecuentes en las epilepsias refractarias como la ELT. En todos los casos se deberá hacer un abordaje en conjunto entre el psiquiatra

y el neurólogo para poder dirigir un único tratamiento farmacológico racional. El abordaje interdisciplinario que tome en cuenta la rehabilitación psicosocial del paciente completará el tratamiento en pos de una mejor calidad de vida ■

Referencias bibliográficas

- Duffy JA. The shifting paradigm in epilepsy en Psychiatric comorbidity in epilepsy. Mc Connell HWY, Snyder PJ (eds.). Washington: American Psychiatric Press; 1998. p. 1-13.
- Ey H, Bernard P, Brisset C. Epilepsia. En: Ey H, Bernard P, Brisset C. Tratado de Psiquiatría. 8ª ed. Barcelona: Masson; 1965. p. 294-322.
- Trimble MR, Schmitz B. The psychoses of epilepsy/schizophrenia in Epilepsy: a comprehensive textbook. Engel J, Pedley TA, Aicardi J (eds.). Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 2071-2079.
- Engel J, Taylor D. Neurobiology of behavioral disorders. In Epilepsy: a comprehensive textbook. Engel J, Pedley TA, Aicardi J (eds.). Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 2045-2052.
- Torta R, Keller R. Behavioral, psychotic, and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications. *Epilepsia* 1999; 10 (4): 2-20.
- Devinsky O. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment. *Epilepsy Behav* 2003; 4: S2-S10.
- Qin P, Xu H, Laursen T, Vestergaard M, Mortensen PB. Risk for schizophrenia and schizophrenia-like psychosis among patients with epilepsy: population based cohort study. *BMJ* 2005; 331: 23-29.
- Elliott B, Joyce E, Shorvon S. Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 2. Complex phenomena and psychosis. *Epilepsy Res* 2009; 85: 172-86.
- Matsuura M. Epileptic Psychoses and anticonvulsant drug treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 231-233.
- Kanner AM. Psychosis of epilepsy: a neurologist's perspective. *Epilepsy Behav* 2000; 1 (4): 219 -27.
- D'Alessio L, Giagante B, Papayannis C, Oddo S, Silva W, Solís P, Donnoli V, Kauffman M, Consalvo D, Zieher LM, Kochen S. Psychotic Disorders in Argentine Patients with Refractory Temporal Lobe Epilepsy: A Case-Control study. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 604-609.
- Calvet E, Caravotta P, Scévola L, Teitelbaum J, Seoane E, Kochen S, D'Alessio L. Psychosis after epilepsy surgery: Report of three cases. *Epilepsy Behav* 2011; 22: 804-807.
- Consalvo D, Solís P, Oddo S, Walter S, Saidón P, Karakatsanis M, Kochen S. Correlación entre memoria visuoespacial y verbal con esclerosis hipocampal en pacientes con epilepsia. *Revista Neurológica Argentina* 1999; 24: 117-122.
- D'Alessio L, Lopez-Costa JJ, Konopka H, Consalvo D, Seoane E, Lopez EM, Guelman L, Kochen S, Zieher L. NADPH diaphorase reactive neurons in temporal lobe cortex of patients with intractable epilepsy and hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 2007; 74: 228-231.
- D'Alessio L, Konopka H, López EM, Seoane E, Consalvo D, Oddo S, Silvia Kochen, López-Costa JJ. Doublecortin (DCX) immunoreactivity in hippocampus of chronic refractory temporal lobe epilepsy patients with hippocampal sclerosis. *Seizure* 2010; 19: 567-572.
- Ando N, Morimoto K, Watanabe T, Ninomiya T, Suwaki H. Enhancement of central dopaminergic activity in the kainate model of temporal lobe epilepsy: implication for the mechanism of epileptic psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1251-58.
- Trimble M. The end of the seizure can be the beginning of the problem: epilepsy is more than just the ictus. *Neurology* 2004; 9: 62 (5): 708-13.
- Wolf P, Trimble M. Biological Antagonism and Epileptic Psychosis. *Br J Psychiatry* 1985; 146: 272-276.
- Blumer D, Montouris G, Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 826-840.
- Akanuma N, Kanemoto K, Adachi N, Kawasaki J, Ito M, Onuma T. Prolonged postictal psychosis with forced normalization (Landlot) in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 6 (3): 456-9.
- Kanner A, Wu J, Faught E, Tatum W, Fix A, French J. A past psychiatric history may be a risk factor for topiramate-related psychiatric and cognitive adverse events. *Epilepsy Behav* 2003; 4 (5): 548-552.
- Aggarwal A, Sharma D, Sharma R, Kumar R. Probable psychosis associated with levetiracetam: A case report. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 274-275.
- DSM IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4ª ed, Washington, American Psychiatric Association, 1994.
- ICD 10. World Health Organization (WHO). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical description and diagnostic guidelines. Geneva, WHO, 1992.
- Matsuura M, Adachi N, Oana Y, Okubo Y, Hara T, Onuma T. Proposal for a new five-axis classification scheme for psychoses of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2000; 1: 343-352.
- ILAE. Commission on classification and terminology of the

- International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Classification of Epilepsy and Epileptic Syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389.
27. Michael Trimble a, Andy Kanner b, Bettina Schmitz. Postictal psychosis. *Epilepsy Behav* 2010; 19: 159-161.
 28. Adachi N, Kato M, Sekimoto M, Ichikawa I, Akanuma N, Uesugi H, Matsuda H, Ishida S, Onuma T. Recurrent postictal psychosis after remission of interictal psychosis: further evidence of bimodal psychosis. *Epilepsia* 2003; 44 (9): 1218-22.
 29. Alper K, Schwartz Kelly A, Kolts R, Khan A. Seizure Incidence in Psychopharmacological Clinical Trials: An Analysis of Food and Drug Administration (FDA) Summary Basis of Approval Reports. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 345-354.
 30. Saidón P, D'Alessio L, Mazaira S. Fármacos antiepilépticos. En: Zieher LM et al. Psicofarmacología clínica y sus bases neurocientíficas. Buenos Aires: Gráfica Siltor; 2003. p. 367- 390.
 31. D'Alessio L, Brió M. Aspectos neurobiológicos de los trastornos conductuales en la Epilepsia. Uso racional de psicofármacos en niños y adolescentes con epilepsia y trastornos de conducta en Psicofármacos y Neurociencia en Pediatría. Buenos Aires, Brió MC editora, Scien Editorial, 2007; 331-353.
 32. Dunn D. Differential diagnosis and treatment of psychiatric disorders in children and adolescent with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004; 5 (S3): S10-S17.
 33. Amann BL, Pogarell O, Mergl R, Juckel G, Grunze H, Muler C, Hegerl U. EEG abnormalities associated with antipsychotics: a comparison of quetiapine, olanzapine, haloperidol and healthy subjects. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18 (8): 641-6.
 34. Spyridi S, Sokolaki S, Nimatoudis J, Iacovides A, Kaprinis G. Status epilepticus in a patient treated with olanzapine and mirtazapine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009 Feb; 47 (2): 120-3.
 35. Marino J. Postictal Psychosis Successfully Treated with Quetiapine: A Case Report. *Ann Pharmacotherapy* 2009; 43.
 36. Blumer D, Wakhlu S, Montouris G, Wyler A. Treatment of the interictal psychoses. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 110-122.
 37. Jufe G. Drogas antipsicóticas. En: Zieher LM et al. Psicofarmacología clínica y sus bases neurocientíficas. Buenos Aires: Gráfica Siltor; 2003. p. 87-107.

La Casa
HOSTAL DE MEDIO CAMINO

**UN NUEVO CONCEPTO PARA
EL CUIDADO Y EL ALOJAMIENTO DEL
PACIENTE PSIQUIÁTRICO.**

Julián Álvarez 1762 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Teléfonos: (5411) 4864-7106 / (5411) 3980-2594
Celular: (011) 15-4157-3014
E-mail: lacasa@hostal-lacasa.com.ar
www.hostal-lacasa.com.ar

Tratamiento farmacológico de la catatonía aguda

Christian L. Cárdenas Delgado

Médico especialista en Psiquiatría.

Instructor de Residentes, Hospital Psicoasistencial Interdisciplinario "José T. Borda".

E-mail: christianlcd3@hotmail.com

Introducción

Bajo la designación de catatonía se incluyen una pléthora de signos y síntomas psicomotores, pasibles de presentarse en un amplio espectro de entidades mórbidas. Su ubicuidad clínica, el insuficiente reconocimiento de sus manifestaciones (1), así como el carácter inespecífico y redundante de sus criterios diagnósticos operativos formulados en el Manual Diagnóstico y Estadístico

(DSM) de la Asociación Psiquiátrica Americana (2) son algunas de las controversias que presenta su estudio. A pesar de las descripciones clásicas, hasta tiempos recientes la catatonía era asociada con la esquizofrenia. Su significación diagnóstica y terapéutica fue oscurecida por esa tendencia nosológica (3). Actualmente, la catatonía es considerada como un síndrome neuropsiquiátrico de

Resumen

La catatonía es un síndrome neuropsiquiátrico de disregulación psicomotora que puede presentarse en un amplio espectro de situaciones clínicas. Los aportes realizados en las últimas décadas han contribuido a su progresiva diferenciación clínica y delimitación conceptual. Las benzodiazepinas y la terapia electroconvulsiva se han consolidado como opciones terapéuticas de primera línea. En este sentido, se ha documentado una tasa de respuesta a las benzodiazepinas del 70-90% en distintas series de casos. Los antagonistas del receptor NMDA representan una estrategia emergente en su abordaje. La mayoría de la evidencia que sustenta estas recomendaciones terapéuticas proviene de estudios observacionales descriptivos. Tradicionalmente la investigación fisiopatológica de la catatonía se dedicó al estudio de las estructuras subcorticales. Actualmente, la evidencia disponible respalda su origen cortical, enfatizando el rol de la corteza prefrontal. Se han postulado modelos neuropsiquiátricos de la catatonía aguda, integradores de los hallazgos clínicos, psicopatológicos y neurobiológicos. El objetivo de esta revisión es resumir en forma actualizada la evidencia disponible en relación al abordaje farmacológico de la catatonía aguda y las bases neuroquímicas de su efectividad. Asimismo se discuten las medidas generales destinadas a prevenir la morbimortalidad.

Palabras clave: Catatonía - Lorazepam - Terapia electroconvulsiva - Corteza prefrontal - Antagonistas NMDA.

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF ACUTE CATATONIA

Summary

Catatonia is a neuropsychiatric syndrome of psychomotor dysregulation that can be present in a broad spectrum of clinical situations. Advances made over the last decades have progressively contributed to its clinical differentiation and its conceptual delimitation. Both Benzodiazepines (BZD) and Electroconvulsive therapy (ECT) have been consolidated as first-line therapy. In this regard, a BZD response rate ranging from 70 to 90 per cent has been reported in different case series. Furthermore, NMDA receptor antagonists represent an emerging strategy in the therapeutic approach to the disorder. Most of the evidence that supports the aforementioned treatment recommendations arises from descriptive observational studies. Traditionally, catatonia pathophysiological research focused on the study of subcortical brain structures. Currently there exists compelling evidence that supports a cortical origin of the syndrome, emphasizing the role of the prefrontal cortex. Neuropsychiatric catatonia models that integrate clinical, pathophysiological, and neurobiological findings have been postulated. The aim of the present review is to summarize up-to-date available evidence associated with the pharmacotherapeutic approach to acute catatonia as well as the neurochemical basis of its effectiveness. Likewise, general measures intended to prevent morbimortality are subject to discussion herein.

Key words: Catatonia - Lorazepam - Electroconvulsive therapy - Prefrontal cortex - NMDA antagonists.

disregulación psicomotora, asociado a una combinación de manifestaciones mentales, motoras, vegetativas y conductuales (2, 4, 5). Se distribuye en un amplio rango de entidades psiquiátricas y sistémicas, pudiendo surgir por diversas causas: tóxicas, metabólicas, inmunológicas, infecciosas, neurológicas o psiquiátricas (6, 7, 8, 9). Se ha estimado que del 6 al 15% de los adultos hospitalizados en servicios de emergencias psiquiátricas cumplen criterios diagnósticos de catatonía (4, 10). Se considera que, si hubiera que vincular la catatonía con una entidad psiquiátrica, atendiendo a los estudios epidemiológicos, no sería con la esquizofrenia, sino con los trastornos afectivos (11). De esta manera, más del 50% de los pacientes catatónicos padecen un trastorno bipolar subyacente y aproximadamente el 28% de los pacientes catatónicos bipolares presentan un episodio mixto. Se ha documentado que la catatonía en el contexto de una manía mixta es marcadora de un curso más severo y requiere tratamiento de emergencia (12, 13, 14). Por otro lado, se estima que solo un 10-15% de los pacientes catatónicos padecen esquizofrenia (2).

Formas de presentación

Karl Ludwig Kahlbaum acuñó el término catatonía en su monografía original *Die Katatonie oder das Spannungssirresein* (1874) para delimitar una forma de alienación asociada a síntomas motores, que progresa a través de distintas formas de estado (*vesania catatónica*) (3). Desde entonces, los intentos por capturar conceptualmente las manifestaciones de la serie sindrómica catatónica han llevado a configurar distintas formas de presentación. Kahlbaum describió originalmente 17 signos clínicos, pero otros autores extendieron la lista identificando 40 fenómenos o más. Pueden ocurrir en dos variedades: una forma *agitada-confusional* o una forma *inhibida-estuporosa*. Aplicando un criterio evolutivo se identifican catatonías *agudas, crónicas y periódicas*. Desde el punto de vista pronóstico existen catatonías *benignas y malignas* (10, 11).

- **Catatonía inhibida** (*síndrome de Kahlbaum*). Es la forma más frecuente, habitualmente de pronóstico favorable (4). El síntoma cardinal es el estupor, acompañando de mutismo, negativismo, catalepsia y rigidez. El estupor consiste en un estado de suspensión (o reducción) severa de la actividad motora espontánea y relacional. El paciente no emite ninguna conducta intencional espontánea y las escasas respuestas verbales son incoherentes o ininteligibles. Puede definirse en términos descriptivos con la tríada básica consistente en mutismo y acinesia, con relativa conservación de la consciencia (15, 16, 17).

- **Catatonía agitada** (*catatonía excitada, delirium maniaco, manía de Bell*). La manifestación predominante es la agitación motora. Impulsividad, belicosidad, nudismo y estereotipias son frecuentemente encontradas. Pueden agregarse signos que denuncian un enturbiamiento de la consciencia: desorientación, incoherencia y lenguaje desorganizado (18). Estos estados suelen

observarse en los enfermos maniaco-depresivos y en los estados tóxicos agudos (4). Se ha observado que el uso de neurolepticos o de anticolinérgicos puede empeorar su evolución (19).

- **Catatonía maligna** (*catatonía letal de Stauder, catatonía perniciosa, delirium acutum, síndrome cianótico de Scheid*). Calmeil (1832) describió un cuadro caracterizado por fiebre creciente e hiperactividad extrema que progresaba a un estupor exhausto (20). Stauder (1934) introdujo el término "*catatonía letal*" (*Die Tödliche Katatonie*) basándose en las observaciones de pacientes que presentaban un cuadro de intensa agitación catatónica, muda e hipertérmica, acompañada de hematomas subcutáneos espontáneos, acrocianosis e inestabilidad autonómica. La presentación aguda y la evolución caracterizada por un decurso tormentoso tenía un desenlace mortal (21, 22). De los 77 casos identificados entre los años 1986 y 2002, fallecieron 7 (9%), por lo que se propuso reemplazar el nombre de "*catatonía letal*" por el de "*catatonía maligna*" (23, 24). La catatonía maligna (CM) comparte muchos aspectos con el Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM); algunos autores consideran al SNM como una forma iatrogénica de catatonía maligna inducida por neurolepticos (25, 26). Más allá de esto, en la práctica, la distinción entre CM y SNM puede ser dificultosa, si no imposible de realizar (27).

- **Catatonía periódica**. Gjessing (1937) relacionó las recurrencias catatónicas periódicas con alteraciones del equilibrio nitrogenado (28). Karl Leonhard caracterizó este cuadro por la combinación de síntomas hiperkinéticos y acinéticos (bipolaridad), el curso recurrente y la alta carga genética. Aunque lo ubicó bajo la categoría de las *esquizofrenias asistemáticas*, propuso que la denominación de esquizofrenia se justifica *solo por tradición*, destacando su relación con las psicosis fásicas polimorfas (psicosis cicloides) (29). En las últimas décadas se ha establecido su base genética, planteando un locus mayor de susceptibilidad en el cromosoma 15q15 y un patrón de herencia autosómica dominante (30, 31, 32).

Contexto teórico

El tratamiento farmacológico del síndrome catatónico plantea controversias conceptuales, ya que muchas de las recomendaciones terapéuticas vigentes se basan en la tradición y la extrapolación a partir de estudios naturalistas. Esto ofrece la ventaja de evaluar el tratamiento en condiciones más generalizables a la práctica clínica cotidiana, aunque la calidad de la información varía con el diseño y las limitaciones metodológicas hacen que la interpretación de los resultados deba ser cautelosa. La evidencia disponible de las últimas décadas en relación a la farmacoterapia de la catatonía se ha centrado en ensayos clínicos con muestras limitadas, opiniones derivadas de series de casos no controlados y comunicaciones aisladas.

Actualmente, las benzodiazepinas representan la opción terapéutica de primera línea para el abordaje farmacológico de la catatonía aguda. Existe abundante

evidencia clínica que sustenta su efectividad y seguridad en el síndrome catatónico agudo, particularmente en la variedad estuporosa, pero no se han publicado estudios aleatorizados y controlados con placebo que documenten su eficacia (33). La mayoría de las recomendaciones terapéuticas surgen de series de casos y reportes clínicos.

La terapia electroconvulsiva (TEC) representa una opción terapéutica efectiva y segura en todas las formas de catatonía, independientemente de su etiología. Debe ser considerada en los casos refractarios a las benzodiazepinas. Además, se ha sugerido como tratamiento de elección en la catatonía maligna (23, 34).

Los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) amantadina y memantina tienen un rol emergente en el tratamiento de la catatonía refractaria a benzodiazepinas y TEC (35).

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión actualizada de los estudios que sustentan la eficacia y/o la efectividad de las intervenciones farmacológicas específicas para el tratamiento del síndrome catatónico agudo. También se discutirán los mecanismos de acción de los fármacos utilizados con mayor frecuencia, así como las medidas generales destinadas a prevenir la morbimortalidad.

Medidas terapéuticas generales

El tratamiento farmacológico del síndrome catatónico agudo siempre debe insertarse en el marco de un abordaje integral, destinado a prevenir las complicaciones y disminuir la morbimortalidad, por lo que se recomienda la hospitalización del paciente. Dado que se trata de

un síndrome multicausal, se sugiere investigar la causa subyacente. En una primera instancia se intentará mantener una entrevista, completando un minucioso examen físico y neurológico. En presencia de mutismo y/o negativismo se recomienda la anamnesis colateral de los familiares y/o allegados. Los exámenes complementarios deben incluir: recuento y fórmula sanguínea, ionograma, calcemia, glucemia, pruebas de función hepática, uremia, creatininemia, dosaje de tóxicos, dosaje de creatinfosfocinasa (CPK), pruebas inmunoserológicas, pruebas de neuroimagen (TAC), electroencefalograma y punción lumbar (36). Es importante recordar que no se dispone de ningún examen complementario específico que sea útil para realizar el diagnóstico de catatonía. Algunas anomalías observadas en parámetros de laboratorio, como la leucocitosis, la elevación de la CPK y la disminución de las concentraciones séricas de hierro son más específicas de la catatonía maligna y del SNM que de la catatonía en general (37).

Con respecto a las medidas generales (ver Tabla 1) se sugiere: control de signos vitales, hidratación parenteral, sonda nasogástrica para administración de alimentos y fármacos, sonda vesical (eventual), cuidados kinésicos, rotar periódicamente al paciente cada 2 horas y anticoagulación profiláctica con heparina subcutánea en casos de acinesia prolongada (36, 38). Hay que fomentar las visitas familiares e intentar mantener una comunicación normal a pesar de la respuesta deficiente del paciente. Cuando los pacientes catatónicos se recuperan, a menudo comentan acontecimientos que tuvieron lugar durante su estupor (4).

Tabla 1. Medidas terapéuticas generales (67).

1. Controlar los signos vitales y observar frecuentemente al paciente.
2. La terapia de apoyo es esencial: hidratación, nutrición, movilización, anticoagulación profiláctica, prevención de la broncoaspiración.
3. Discontinuar neurolépticos u otras drogas, como la metoclopramida, que puedan causar o empeorar la catatonía.
4. Los agonistas dopaminérgicos recientemente discontinuados deben ser restablecidos, especialmente en pacientes con Parkinsonismo.
5. Medidas generales de UTI en caso de hipertermia (mantas térmicas enfriadoras) o inestabilidad autonómica (líquidos parenterales, antihipertensivos o vasopresores), y si se sospecha Catatonía Maligna.
6. Mantener un alto índice de sospecha sobre el desarrollo de complicaciones médicas y nuevos problemas clínicos.

Benzodiazepinas

Los datos preliminares referentes a la efectividad de las benzodiazepinas en la catatonía aguda surgieron de casos reportados de SNM o catatonía inducida por neurolépticos que respondía rápidamente a la administración intravenosa de diazepam o lorazepam (39, 40). Posteriormente, un creciente número de reportes evidenciaron

resultados alentadores en casos de catatonías de diverso origen, relacionadas con condiciones psiquiátricas (41, 42, 43, 44) y médicas (45, 46, 47).

La respuesta clínica a las benzodiazepinas es característicamente rápida y significativa. Se ha considerado como uno de los más dramáticos fenómenos clínicos, comparable a los "despertares" de los pacientes parkinsonianos tratados por primera vez con levodopa (34).

Dos factores que pueden predecir la respuesta son la presencia de una intensa ansiedad durante el episodio y una constelación clínica inhibida (mutismo, acinesia y negativismo) (48).

Durante la década del 90 múltiples estudios prospectivos de diseño abierto (48, 49, 50, 51, 52) y un estudio retrospectivo (53) confirmaron la efectividad de las benzodiazepinas, en particular sobre los estados catatónicos agudos inhibido-estuporosos. Globalmente, se observó una tasa de respuesta del 70 al 90% (54), destacando la acción terapéutica dramática e inmediata que sigue a su aplicación parenteral.

Los resultados heterogéneos obtenidos en algunos ensayos terapéuticos con diazepam llevaron a plantear si la eficacia del lorazepam se debía a una propiedad farmacodinámica específica o a su perfil farmacocinético. Un estudio doble ciego cruzado comparó al lorazepam con el oxacepam en 21 pacientes con inhibición psicomotriz y mutismo (55). Se observó una mejoría sustancial con ambas drogas luego de la primera administración. Esto descartó la posibilidad de una acción farmacodinámica específica del lorazepam, ya que el oxacepam es un metabolito del diazepam; no obstante, la respuesta al lorazepam fue más mantenida, probablemente por sus efectos farmacocinéticos más prolongados (4).

Prueba de provocación y régimen terapéutico con benzodiazepinas

En 1930, J. W. Bleckwenn, siguiendo los resultados obtenidos con los barbitúricos en el campo de la anestesia quirúrgica, reportó el alivio transitorio de los síntomas catatónicos en 3 pacientes esquizofrénicos luego de la administración intravenosa de amobarbital sódico (56). Los barbitúricos, aplicados por vía intravenosa daban lugar a la desaparición de síntomas como el mutismo y la sitiofobia en pacientes catatónicos. Se pensaba que su utilidad más importante consistía en vencer la resistencia del paciente a verbalizar sus ideas y experiencias al eliminar del cuadro clínico las tensiones, ansiedades y preocupaciones que lo dominaban (57). En 1992, McCall y cols. publicaron el primer estudio controlado, donde determinaron los efectos del amobarbital sódico intravenoso en 20 pacientes psiquiátricos crónicos con mutismo catatónico. El amobarbital sódico resultó superior a la administración de solución salina, aunque solo el 50% de los pacientes respondieron (58).

Los barbitúricos fueron reemplazados por las benzodiazepinas, ya que estas representan una alternativa farmacológica más segura. La prueba de provocación con benzodiazepinas es una intervención con valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico. La presencia de dos o más signos catatónicos durante más de 24 horas justifica la indicación de una prueba de provocación y se ha sugerido que una reducción del 50% o más de los signos catatónicos confirma el diagnóstico (59).

Actualmente, la droga de elección para la prueba de provocación es el lorazepam (*lorazepam challenge*). El zolpidem se ha reportado como una alternativa al lorazepam (60). El lorazepam ofrece las siguientes ventajas:

facilidad de administración, una rápida respuesta y un amplio margen de seguridad (61).

Dosis. Si bien no existe un protocolo estandarizado en relación a las dosis y vías de administración del lorazepam, muchos autores sugieren dosis iniciales de 1 a 2 mg por vía parenteral. Fink y Taylor recomiendan la administración de lorazepam por vía intravenosa, en una concentración de 1 mg/ml, hasta un máximo de 2 mg administrados en 5 minutos (4). En nuestro medio se recomiendan dosis iniciales de 4 mg por vía intramuscular (36, 38). Los pacientes pediátricos, añosos, obesos o comprometidos clínicamente pueden requerir dosis de 1 mg por vez. El uso de dosis bajas de lorazepam, el control frecuente de los signos vitales y de la oximetría deben implementarse en pacientes con antecedentes de EPOC, apnea del sueño u obesidad (61).

Vía de administración. Rosebush y Mazurek proponen que la vía intramuscular es de elección para la dosis inicial. Los autores reconocen que la administración intravenosa en bolo tiene un comienzo de acción más precoz, pero la rápida redistribución condiciona una menor duración de la acción, salvo que se utilice una infusión continua (61). La vía oral puede verse impedida en presencia de negativismo, protrusión espástica de los labios (*Schnauzkrampf*), o trismus. La deshidratación, a menudo presente en estos pacientes, puede hacer lenta y errática la absorción oral (62).

Respuesta. Las respuestas favorables suelen presentarse dentro de los 10 minutos al utilizar la vía intravenosa (4, 63). Quienes recomiendan la vía intramuscular proponen que el período de respuesta comprende entre 1 y 3 horas (34, 61).

La respuesta al tratamiento puede ser difícil de evaluar objetivamente. El uso de una escala de puntuación puede resultar útil como guía para una exploración completa. La escala de puntuación de catatonía de Bush-Francis (*Bush-Francis Catatonia Rating Scale* – BFCRS) consta de 23 ítems y es un instrumento de fácil aplicación clínica para una exploración sistemática y estandarizada (64). No obstante, según Fink y Taylor, los valores absolutos de las puntuaciones no son pronósticos (4) y recientemente se ha cuestionado la sensibilidad de esta escala para monitorear la respuesta al tratamiento (65).

Una respuesta positiva a la prueba de provocación con lorazepam justifica un ensayo terapéutico con altas dosis de lorazepam. En las personas que presentan una respuesta positiva a la administración de benzodiazepinas, el tratamiento continuo con lorazepam alivia la catatonía en el 90% de los casos (4). Debe pasarse a la vía oral en cuanto la respuesta del paciente sea favorable y en cuanto sea posible. No existe consenso con respecto a la pauta posológica del ensayo terapéutico con benzodiazepinas. Se ha reportado efectividad para regímenes terapéuticos de 4 mg de lorazepam cada 4 a 6 horas (38). Según Max Fink, más de 2/3 de los pacientes responden positivamente a dosis de 6 a 16 mg/día de lorazepam durante 3 a 5 días (66). Ocasionalmente pueden requerirse dosis de 20 a 30

mg/día (10). Un tratamiento agudo satisfactorio durará de 4 a 10 días (4, 63).

El fracaso de una prueba de provocación y de un ensayo terapéutico con benzodiazepinas justifica el tratamiento con TEC (4). Fricchione y cols. sugieren que en casos de catatonía simple, si no hay respuesta a las benzodiazepinas luego de 5 días de tratamiento, debe considerarse la TEC (67, 68).

Tradicionalmente, antes de aplicar la TEC, se consideraba necesario disminuir en la medida de lo posible la dosis de benzodiazepinas o interrumpirlas, en base a estudios que observaron un compromiso de la eficacia de la TEC unilateral (69, 70). Actualmente se recomienda mantener el tratamiento con benzodiazepinas (61). La mayoría de los reportes clínicos donde se utilizó exitosamente la TEC en formas severas de catatonía registraron la técnica de la TEC bilateral (4, 71). Además, se ha reportado un efecto sinérgico entre el lorazepam y la TEC (72). Un estudio prospectivo demostró que el uso de dosis bajas de lorazepam no tiene impacto en el umbral convulsivo, aunque la dosis se correlacionó con la duración de la convulsión (73). Cuando el umbral convulsivo es muy alto, y se dificulta la obtención de una convulsión terapéutica, puede administrarse flumazenil (0.3 a 0.8 mg) en el proceso de inducción anestésica (4). Esta droga ha demostrado seguridad y eficacia durante la TEC en pacientes dependientes de benzodiazepinas (74).

La TEC es el tratamiento de elección en casos de catatonía maligna (4, 23, 34). Los beneficios de las benzodiazepinas en la CM son menos uniformes que en la catatonía simple. Pocos pacientes experimentan una resolución dramática de la inestabilidad autonómica; en otros, la respuesta se limita a una disminución de la rigidez muscular, un alivio ocasional del mutismo, o una recuperación de la voluntad de alimentarse e hidratarse (75).

Actualmente existe consenso sobre la necesidad de aplicar la TEC dentro de los primeros 5 días del inicio de la CM, evitando la progresión sintomática. Después de ese lapso, la morbimortalidad aumenta significativamente (67). Arnold y Stepan publicaron en 1952 un estudio donde observaron que 16 de 19 pacientes con CM que recibieron TEC dentro de los primeros 5 días de la instalación del cuadro sobrevivieron. En contraste, no sobrevivió ninguno de los 14 pacientes que recibió TEC luego de ese período (76). La efectividad de la TEC en la CM fue documentada en el estudio de Philbrick y Rummans (75), quienes investigaron 18 casos: de los 13 pacientes tratados con TEC, 11 (85%) sobrevivieron y 2 fallecieron. Solo uno de los 5 pacientes no tratados con TEC sobrevivió. Mann y cols. observaron que en una serie de casos de 41 pacientes, 40 (98%) sobrevivieron cuando fueron tratados con TEC. A pesar de que no existen estudios controlados sobre la aplicación de la TEC en la CM, tanto los reportes de casos como las series de casos describen excelentes resultados con su uso (23).

Tratamiento de mantenimiento. Por el momento no existen datos concluyentes sobre el tratamiento de mantenimiento de la catatonía aguda. No se han diseñado estudios sistemáticos de seguimiento a largo plazo. Fink y Taylor sugieren que la duración del tratamiento de mantenimiento es arbitraria y habitualmente se ha establecido

que será de, como mínimo, 6 meses para la TEC y de 6-12 meses para los fármacos (4). Rosebush y Mazurek proponen mantener la dosis de benzodiazepinas que fue efectiva para la resolución del episodio agudo hasta que el tratamiento de la enfermedad subyacente esté en curso (34). Probablemente exista un subgrupo de pacientes que requiera un régimen terapéutico de mantenimiento con benzodiazepinas para prevenir recurrencias, lo que lleva a plantear si la catatonía debe ser considerada como una categoría diagnóstica en sí misma y no simplemente como una manifestación de un trastorno subyacente (61).

Respuesta al tratamiento en la esquizofrenia

A pesar de que la mayoría de los pacientes responden en forma contundente a bajas dosis de benzodiazepinas, independientemente del diagnóstico subyacente, los resultados en pacientes con esquizofrenia no son tan alentadores. En la serie de casos de Rosebush y Mazurek, los pacientes catatónicos con esquizofrenia mostraron una tasa de respuesta solo del 20 al 30% (61).

Esto es compatible con los resultados del estudio de Ungvari y cols., de diseño cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en pacientes con esquizofrenia catatónica. Luego del agregado de lorazepam (6 mg/día) durante 6 semanas al régimen antipsicótico preexistente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre lorazepam y placebo en ninguna medida clínica de eficacia (77). En un estudio abierto de 5 años de duración, las benzodiazepinas no resultaron efectivas en la esquizofrenia catatónica (78).

La pobre respuesta reportada en pacientes con esquizofrenia catatónica podría deberse a múltiples factores, como el estado afectivo predominante. La mayoría de los pacientes con catatonía aguda manifiestan retrospectivamente una intensa ansiedad durante el estado estuporoso (79). Las formas clínicas inhibidas-estuporosas fueron asociadas con estados de inmovilidad tónica (24) análogos a los estados hipnoide-catalépticos (*reflejo de inmovilización*) entendidos por Kretschmer como reacciones instintivas arcaicas frente a estímulos terroríficos (80). La relativa falta de ansiedad en pacientes esquizofrénicos con síntomas catatónicos podría explicar la falta de efectividad de las benzodiazepinas en esos casos (34).

Otro factor a considerar es el patrón sintomático. Así, los pacientes con catatonía crónica estudiados por Ungvari (77) tenían un patrón predominante de de manierismos, esteotipias y conductas perseverantes, a diferencia de las formas catatónicas agudas con predominio de mutismo y acinesia. La respuesta diferencial a las benzodiazepinas sugiere que el repertorio motor crónico de los pacientes esquizofrénicos podría tener una base neurobiológica diferente con respecto a las manifestaciones psicomotoras episódicas de los pacientes con trastornos afectivos (34).

Bases neurobiológicas de la respuesta a las benzodiazepinas

Durante el siglo XIX, la investigación fisiopatológica de la catatonía se enfocó en el estudio de las estructu-

ras subcorticales. En las últimas décadas, los avances en las técnicas de neuroimagen aportaron mayor sustento a las teorías corticales, enfatizando el rol de la corteza prefrontal (81).

Los modelos neuropsiquiátricos actuales de la catatonía proponen una alteración GABAérgica orbitofrontal, que secundariamente condiciona una modificación del tono dopaminérgico estriatal. Este modelo, basado en una modulación cortico-subcortical “de arriba hacia abajo” (*top-down modulation*) se corresponde con el carácter *psicomotor* de la catatonía. A su vez, explica las diferencias con el SNM o la Enfermedad de Parkinson, entidades *motoras* caracterizadas por un origen dopaminérgico subcortical con una participación cortical secundaria, es decir, por una modulación “de abajo hacia arriba” (*bottom-up modulation*) (81, 82).

El primer argumento que evidencia la implicación del sistema GABAérgico en la catatonía aguda se basa en la dramática respuesta a las benzodiazepinas. En segundo lugar, otras intervenciones efectivas como los barbitúricos (56), el zolpidem (60), o la TEC (72) también actúan sobre la neurotransmisión GABAérgica. Wetzel y cols. (1987) reportaron la reversión del efecto terapéutico del lorazepam luego de la administración de flumazenil (Ro-15-1788), concluyendo que el alivio de los síntomas catatónicos estaría mediado específicamente por su acción sobre los receptores GABAA (83).

Un estudio investigó la distribución del receptor GABAA en 10 pacientes catatónicos acinéticos a través de la Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) utilizando 123I Iomazenil, un radioligando de alta afinidad por el sitio de unión de las BDZ en el receptor GABAA. Los pacientes catatónicos mostraron una reducción del *binding* de iomazenil en la corteza sensoriomotora izquierda, orbitofrontal y parietal derechas. Se postuló que el lorazepam podría modular los síntomas motores y la función GABAérgica en la corteza motora solo a través de la regulación de la actividad GABAérgica prefrontal (84).

Northoff y cols. (2004) investigaron las anomalías del procesamiento emotivo-motor en la corteza prefrontal usando Resonancia Magnética Funcional (RMF). Asumiendo que la corteza orbitofrontal estaría fuertemente involucrada en el procesamiento emocional, se planteó que los pacientes catatónicos podrían caracterizarse por un *control inhibitorio orbitofrontal disfuncional*. Los resultados indicaron que los catatónicos mostraron alteraciones en el patrón de activación de la corteza orbitofrontal y en la conectividad funcional con la corteza motora/premotora frente a emociones positivas y negativas, comparados con los controles psiquiátricos y sanos (85).

La corteza orbitofrontal está fuertemente conectada con las áreas del cíngulo/prefrontomediales, premotoras y parietales, involucradas en la regulación de la conducta motora. De esta manera, la corteza orbitofrontal está relacionada con el cambio, supresión y flexibilidad de las estrategias motoras. El compromiso de estos rendimientos orbitofrontales puede llevar a una alteración de la conectividad funcional con las áreas mencionadas, lo que puede traducirse clínicamente en anomalías

conductuales y motoras catatónicas (85). Por otro lado, las conexiones de la corteza orbitofrontal lateral con el caudado ventromedial formarían parte de un circuito de reentrada cuya modulación podría explicar la influencia sobre el tono dopaminérgico estriatal (81).

La modulación GABAérgica del procesamiento emocional en la corteza orbitofrontal y prefrontal fue investigada en un estudio doble ciego, controlado con placebo, usando RMF. La administración de lorazepam produjo una mayor disminución de la señal en la corteza orbitofrontal (áreas de Brodmann 11 y 12), en la corteza prefrontal medial (áreas 8, 9 y 10) y en la corteza premotora (área 6) comparado con placebo (86).

La corteza orbitofrontal está recíprocamente conectada con la amígdala, estructura crítica para el procesamiento del miedo. Ambas estructuras tienen alta densidad de receptores GABA_A, por lo que se propone que las benzodiazepinas podrían revertir los estados catatónicos agudos a través de un aumento de la inhibición GABAérgica en los circuitos orbitofrontales mediales y amigdalinos (86).

Por el contrario, la estimulación de los receptores metabotrópicos GABA_B tiene una acción procatatónica. Este fue documentado con baclofeno, un agonista GABA_B (87, 88). Se estudió la interacción recíproca entre los sistemas serotoninérgico y GABAérgico en modelos experimentales de catatonía inducida por baclofeno, observando que el agonismo 5HT_{1A} y el antagonismo 5HT₂ son mecanismos procatatónicos en el contexto de un agonismo GABA_B (89). En este sentido, Lauterbach (90) reportó un caso de catatonía inducida por ácido valproico cuando se adicionó a un régimen de risperidona y sertralina. La aparición del cuadro se fundamentó en una interacción farmacodinámica: la estimulación de los receptores GABA_B en el contexto de una eficacia reducida del sistema GABA_A, sumada a la estimulación de receptores 5HT_{1A} inducida por sertralina y al bloqueo D2 provocado por la risperidona.

Un reporte reciente documentó un caso de catatonía en un paciente de 59 años con neurosífilis, luego de optimizar las dosis de ácido valproico y aripiprazol y reducir las dosis de doxiciclina y temazepam. En este caso se sugirió que las influencias procatatónicas de la potenciación GABA_B, junto al agonismo parcial 5HT_{1A}, sumado al bloqueo D2 y 5HT₂, podrían llevar a la catatonía en el contexto farmacológico específico de la coadministración de valproato con antipsicóticos bloqueantes 5HT₂ y agonistas 5HT_{1A}, como el aripiprazol. El autor concluyó que tanto el ácido valproico como el aripiprazol pueden aliviar o bien producir un cuadro catatónico según el contexto farmacológico en que se administren (91).

Antagonistas del receptor NMDA

Existe una creciente disponibilidad de datos relativos a la efectividad de antagonistas del receptor NMDA, como la amantadina y la memantina (aminoadamantanos), en el tratamiento del síndrome catatónico. En base a informes de casos, descripciones clínicas y series de casos no controlados, se ha postulado su rol emergente

en el tratamiento de la catatonía refractaria a lorazepam o TEC. Por el momento no existen estudios sistemáticos que sustenten su eficacia.

Amantadina. Northoff y cols. reportaron 3 casos tratados con una infusión intravenosa de amantadina en dosis de 500 mg/día; la máxima respuesta fue observada luego de 3 a 6 horas de la infusión y desapareció gradualmente luego de 10 a 12 horas, con reaparición parcial de los síntomas (92). Otro reporte observó resultados alentadores con dosis de amantadina de 100 a 200 mg/día en un caso refractario luego de 18 sesiones de TEC bilateral (93). También se documentó su uso en casos refractarios al lorazepam (94) y en combinación con olanzapina (95) y con levodopa (96).

La amantadina, a través del antagonismo NMDA, podría compensar indirectamente la deficiente inhibición neuronal mediada por GABA a través del bloqueo de la hiperactividad glutamatergica en las vías cortico-corticales (prefronto-parietales), cortico-subcorticales (frontoestriales) y subcortico-subcorticales (subtalamo-palidales). En vez de incrementar la inhibición neuronal directamente, como se observa en el efecto terapéutico inmediato de las benzodiazepinas, la amantadina podría incrementar indirectamente la inhibición neuronal, lo que clínicamente se refleja en la latencia de su respuesta terapéutica (82).

Memantina. Existen comunicaciones aisladas sobre la eficacia de la memantina en casos de catatonía de pacientes esquizofrénicos (97, 98) y en pacientes geriátricos con antecedentes de demencia vascular (99, 100, 101).

Carrol y cols. (2007) realizaron una revisión sobre el uso de amantadina y memantina en el tratamiento del síndrome catatónico agudo (35). Este trabajo presentó algunas limitaciones que deberían llevar a interpretar los resultados con precaución. En primer lugar, se identificaron 25 casos, 6 de los cuales nunca fueron publicados previamente. Por otro lado, incluyeron 14 casos (56%) con diagnóstico subyacente de esquizofrenia. A pesar de lo ilustrativo de esta serie de casos, el alcance de sus resultados es limitado si se considera que solo de 10 a 15% de los catatónicos padecen esquizofrenia (2). En segundo lugar, muchos de los casos documentados no siguieron las directrices terapéuticas habituales de la catatonía aguda, de hecho, en algunos casos la amantadina se utilizó como única opción terapéutica. Algunas de estas limitaciones fueron señaladas recientemente por Khan (101).

Topiramato. Una serie de 4 casos publicada en el año 2006 evidenció resultados positivos con topiramato en dosis de 200 mg/día en el tratamiento de la catatonía refractaria a los tratamientos convencionales. En base a la evolución recurrente de dos casos, los autores sugirieron que la droga no tendría efectividad profiláctica en un tratamiento de mantenimiento (102).

Otros tratamientos

En 1988 se publicó el primer reporte que demostró resultados positivos con carbamacepina en dosis de 200 a 400 mg/día, administrados mediante sonda nasogástrica en 2 pacientes con estupor catatónico (103). En

pacientes geriátricos con estupor orgánico asociado a enfermedad cerebrovascular también se informaron buenos resultados (104). Walls y cols. registraron beneficios terapéuticos en un caso de catatonía asociada a depresión secundaria a una epilepsia parcial compleja (105). La carbamacepina resultó efectiva para prevenir las recurrencias en un caso de catatonía periódica (106) y en dos mujeres jóvenes con cuadros de catatonía inducida por neurolépticos (107, 108). Un estudio abierto evaluó prospectivamente 9 pacientes, sometidos inicialmente a una prueba de provocación con lorazepam intramuscular en dosis de 2 mg y luego clasificados de acuerdo a su respuesta. Luego todos recibieron tratamiento con carbamacepina en dosis de 600 a 1200 mg/día durante 10 días. Cuatro de los pacientes lograron una remisión total de la catatonía, uno tuvo una respuesta parcial y cuatro no experimentaron mejoría alguna. Los autores concluyeron que la carbamacepina podría ser una alternativa efectiva, tanto en la fase aguda como durante el tratamiento de mantenimiento (109).

La monoterapia con ácido valproico intravenoso en dosis iniciales de 4000 mg/día resultó beneficiosa en un paciente con esquizofrenia catatónica, provocando una disminución de los síntomas catatónicos en un 30%. Siguió una titulación descendente hasta alcanzar una reducción sintomática del 90% y fue dado de alta con dosis de 900 mg/día de ácido valproico por vía oral (valproemia: 60 µg/l) (110). Otros reportes señalaron resultados alentadores con levodopa (111), biperideno intravenoso (112) y aripiprazol (113, 114).

Discusión y Conclusiones

En base a la experiencia acumulada en las últimas décadas, podemos considerar a las benzodiazepinas como la opción terapéutica de primera línea para el abordaje farmacológico de la catatonía aguda, siendo el lorazepam la droga mejor estudiada. La elevada tasa de respuesta, la rápida remisión sintomática, su perfil farmacocinético y su amplio margen de seguridad son algunas de las ventajas que permiten mejorar el curso evolutivo y disminuir la morbimortalidad de los estados catatónicos agudos.

El uso de tratamientos específicos para los pacientes con catatonía no está respaldado por pruebas provenientes de ensayos controlados o metaanálisis debido en gran parte a la naturaleza aguda y habitualmente severa del trastorno (13). La mayoría de la evidencia disponible proviene de estudios descriptivos, con las consiguientes limitaciones que este diseño puede implicar. De esta manera, la farmacoterapia de la catatonía representa un desafío frente a la tendencia contemporánea de considerar la evidencia experimental como un respaldo insustituible para la toma de decisiones clínicas. A pesar de la limitada calidad metodológica de los estudios disponibles, la cantidad de datos acumulados en las últimas dos décadas es consistente en cuanto a la efectividad de las benzodiazepinas.

Los datos preliminares sugieren que los antagonistas del receptor NMDA podrían resultar una alternativa tera-

péutica prometedora en los casos refractarios a benzodiazepinas y/o TEC. El desarrollo de estudios sistemáticos que repliquen estos resultados en muestras representativas establecerá la pertinencia de su incorporación definitiva en las directrices terapéuticas de la catatonía aguda.

Las tendencias nosográficas imperantes y la praxis terapéutica de la catatonía evolucionaron en relativa discontinuidad desde su descripción inicial. Es necesario reconocer las vicisitudes de esta dialéctica para que las

futuras líneas de investigación den lugar a un modelo integrador de los hallazgos clínicos, psicopatológicos y neurobiológicos de esta entidad.

Aclaración de conflicto de intereses: El autor no declara conflictos de intereses ■

Referencias bibliográficas

1. Van der Heijden FM, Tuinier S, Arts NJ, Hoogendoorn ML, Kahn RS, Verhoeven WM. Catatonia: disappeared or underdiagnosed? *Psychopathology* 2005; 38: 3-8.
2. Taylor MA, Fink M. Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1233-41.
3. Carroll BT. Kahlbaum's catatonia revisited. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55: 431-6.
4. Fink M, Taylor MA, editors. Catatonia: A Clinician's Guide to Diagnosis and Treatment. Cambridge: Cambridge University Press; 2003.
5. Daniels J. Catatonia: clinical aspects and neurobiological correlates. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009; 4: 371-80.
6. Gelenberg AJ. The catatonic syndrome. *Lancet* 1976; 1: 1339-41.
7. Barnes MP, Saunders M, Walls TJ, Saunders I, Kirk CA. The syndrome of Karl Ludwig Kahlbaum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 991-6.
8. Ahuja N. Organic catatonia: a review. *Indian J Psychiatry* 2000; 42: 327-46.
9. Carroll BT, Anfinson TJ, Kennedy JC, Yendrek R, Boutros M, Bilon A. Catatonic disorder due to general medical conditions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 122-33.
10. Fink M, Taylor MA. The catatonia syndrome: forgotten but not gone. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 1173-7.
11. Saiz Ruiz J, Montes Rodríguez JM, Labera Forteza G. Catatonia. En: Roca Bennasar M, coordinador. Trastornos Psicóticos. Barcelona: Ars Medica; 2007. p. 165-84.
12. Bräunig P, Krüger S, Shugar G. Prevalence and clinical significance of catatonic symptoms in mania. *Compr Psychiatry* 1998; 39: 35-46.
13. Krüger S, Cooke RG, Spegg CC, Bräunig P. Relevance of the catatonic syndrome to the mixed manic episode. *J Affect Disord* 2003; 74: 279-85.
14. Bhati MT, Datto CJ, O'Reardon JP. Clinical manifestations, diagnosis, and empirical treatments for catatonia. *Psychiatry (Edgmont)* 2007; 4: 46-52.
15. Berrios GE. Stupor revisited. *Compr Psychiatry* 1981; 22: 466-78.
16. Joyston-Bechal MP. The clinical features and outcome of stupor. *Br J Psychiatry* 1966; 112: 967-81.
17. Gastó C. Psicopatología de la conciencia. En: Vallejo Ruiloba, J, editor. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. 6a ed. Barcelona: Ed. Masson; 2006. p. 129-46.
18. Fink M. Delirious mania. *Bipolar Disord* 1999; 1: 54-60.
19. Karmacharya R, England ML, Ongür D. Delirious mania: clinical features and treatment response. *J Affect Disord* 2008; 109: 312-6.
20. Mann SC, Caroff SN, Bleier HR, Welz WK, Kling MA, Hayashida M. Lethal catatonia. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 1374-81.
21. Fasolino GH. Evolución histórica del término catatonia. *Vertex, Rev Arg Psiquiatría* 2002; XIII (48): 145-50.
22. Fink M, Shorter E, Taylor MA. Catatonia is not schizophrenia: Kraepelin's error and the need to recognize catatonia as an independent syndrome in medical nomenclature. *Schizophr Bull* 2010; 36: 314-20.
23. Mann SC, Caroff SN, Fricchione GL, Campbell EC, Greenstein RA. Malignant Catatonia. En: Caroff SN, Mann SC, Francis A, Fricchione GL, editores. Catatonia: From Psychopathology to Neurobiology. Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc; 2004. p. 105-19.
24. Moskowitz AK. 2004. "Scared Stiff": catatonia as an evolutionary-based fear response. *Psychol Rev* 2004; 111: 984-1002.
25. Vesperini S, Papetti F, Pringuey D. Are catatonia and neu-

- roleptic malignant syndrome related conditions? *Encephale* 2010; 36: 105-10.
26. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 870-6.
 27. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: a review. *Psychiatr Serv* 1998; 49: 1163-72.
 28. Gjessing R, Gjessing L. Some main trends in the clinical aspects of periodic catatonia. *Acta Psychiatr Scand* 1961; 37: 1-13.
 29. Leonhard, K. Clasificación de las psicosis endógenas y su etiología diferenciada. Buenos Aires: Editorial Polemos; 1999.
 30. Stöber G, Seelow D, Rüschenhoff F, Ekici A, Beckmann H, Reis A. Periodic catatonia: confirmation of linkage to chromosome 15 and further evidence for genetic heterogeneity. *Hum Genet* 2002; 111: 323-30.
 31. Stöber G, Franzek E, Lesch KP, Beckmann H. Periodic catatonia: a schizophrenic subtype with major gene effect and anticipation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 245: 135-41.
 32. Stöber G, Saar K, Rüschenhoff F, Meyer J, Nürnberg G, Jatzke S, et al. Splitting schizophrenia: periodic catatonia-susceptibility locus on chromosome 15q15. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1201-7.
 33. Ungvari GS, Caroff SN, Gerevich J. The catatonia conundrum: evidence of psychomotor phenomena as a symptom dimension in psychotic disorders. *Schizophr Bull* 2010; 36: 231-8.
 34. Rosebush PI, Mazurek MF. Catatonia and its treatment. *Schizophr Bull* 2010; 36: 239-42.
 35. Carroll BT, Goforth HW, Thomas C, Ahuja N, McDaniel WW, Kraus MF, et al. Review of adjunctive glutamate antagonist therapy in the treatment of catatonic syndromes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19: 406-12.
 36. Fasolino GH. Diagnóstico y terapéutica del síndrome catatónico agudo. *Vertex, Rev Arg Psiquiatría* 2000; XI (41): 165-72.
 37. Duggal HS, Singh I. Drug-induced catatonia. *Drugs Today (Barc)* 2005; 41: 599-607.
 38. Monchablon Espinoza A. Las catatonías agudas. En: Monchablon Espinoza A, Derito MN, editores. *Las psicosis*. Buenos Aires: Editorial Inter-Médica; 2011. p. 403-14.
 39. Fricchione GL, Cassem NH, Hooberman D, Hobson D. Intravenous lorazepam in neuroleptic-induced catatonia. *J Clin Psychopharmacol* 1983; 3: 338-42.
 40. Lew TY, Tollefson G. Chlorpromazine-induced neuroleptic malignant syndrome and its response to diazepam. *Biol Psychiatry* 1983; 18: 1441-6.
 41. Walter-Ryan, W.G. Treatment of catatonia symptoms with intramuscular lorazepam. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1985; 5: 123-124.
 42. Greenfeld D, Conrad C, Kincare P, Bowers MB Jr. Treatment of catatonia with low-dose lorazepam. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1224-5.
 43. Salam SA, Pillai AK, Beresford TP. Lorazepam for psychogenic catatonia. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1082-3.
 44. Harris D, Menza MA. Benzodiazepines and catatonia: a case report. *Can J Psychiatry* 1989; 34: 725-7.
 45. Bernstein L, Levin R. Catatonia responsive to intravenous lorazepam in a patient with cyclosporine neurotoxicity and hypomagnesemia. *Psychosomatics* 1993; 34: 102-3.
 46. Sheline YI, Miller MB. Catatonia relieved by oral diazepam in a patient with a pituitary microadenoma. *Psychosomatics* 1986; 27: 860-2.
 47. Snyder S, Prenzlauser S, Maruyama N, Rose DN. Catatonia in a patient with AIDS-related dementia. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 414.
 48. Rosebush PI, Hildebrand AM, Furlong BG, Mazurek MF. Catatonic syndrome in a general psychiatric population: frequency, clinical presentation, and response to lorazepam. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 357-362.
 49. Yassa R, Iskandar H, Lalinec M, Cleto L. Lorazepam as an adjunct in the treatment of catatonic states: an open clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 66-8.
 50. Ungvari GS, Leung CM, Wong MK, Lau J. Benzodiazepines in the treatment of catatonic syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 285-8.
 51. Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia. II. Treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93: 137-43.
 52. Payee H, Chandrasekaran R, Raju GV. Catatonic syndrome: treatment response to Lorazepam. *Indian J Psychiatry* 1999; 41: 49-53.
 53. Hawkins JM, Archer KJ, Strakowski SM, Keck PE. Somatic treatment of catatonia. *Int J Psychiatry Med* 1995; 25: 345-69.
 54. Ungvari GS, Kau LS, Wai-Kwong T, Shing NF. The pharmacological treatment of catatonia: an overview. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251 Suppl 1: I31-4.
 55. Schmider J, Standhart H, Deuschle M, Drancoli J, Heuser I. A double-blind comparison of lorazepam and oxazepam in psychomotor retardation and mutism. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 437-41.
 56. Bleckwenn WJ. Production of sleep and rest in psychotic cases. *Arch Neurol Psychiatry* 1930; 24: 365-75.
 57. Kalinowsky LB, Hoch PH. Tratamientos somáticos en psiquiatría. Editorial Científico-Médica, Barcelona. 1963.
 58. McCall WV, Shelp FE, McDonald WM. Controlled investigation of the amobarbital interview for catatonic mutism. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 202-6.
 59. Fink M. Catatonia from its creation to DSM-V: Considerations for ICD. *Indian J Psychiatry* 2011; 53: 214-7.
 60. Thomas P, Cottencin O, Rasclé C, Vaiva G, Goudemand M, Bieder J. Catatonia in French Psychiatry: Implications of the Zolpidem Challenge Test. *Psychiatric Annals* 2007; 37: 45-54.
 61. Rosebush PI, Mazurek MF. Pharmacotherapy. In: Caroff SN, Mann SC, Francis A, Fricchione GL, eds. *Catatonia: From Psychopathology to Neurobiology*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc; 2004:141-150.
 62. Rosebush PI, Mazurek MF. Catatonia. Clinical Features, Differential Diagnosis, and Treatment. En: Jeste DV, Friedman JH, editores. *Psychiatry for neurologists*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2006. p. 81-92.
 63. Coffey MJ, Taylor MA. The catatonic patient. En: Riba MB, Ravindranath D, editores. *Clinical Manual of Emergency Psychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc; 2010. p. 77-92.
 64. Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand*. 1996; 2: 129-36.
 65. Kirkhart R, Ahuja N, Lee JW, Ramirez J, Talbert R, Faiz K, et al. The detection and measurement of catatonia. *Psychiatry (Edgmont)* 2007; 4: 52-6.
 66. Fink M. Catatonia: syndrome or schizophrenia subtype? Recognition and treatment. *J Neural Transm* 2001; 108: 637-44.
 67. Fricchione G, Bush G, Fozdar M, Francis A, Fink M. Recognition and treatment of the catatonic syndrome. *Journal of Intensive Care Medicine* 1997; 12: 135-47
 68. Fricchione G. Catatonia: a new indication for benzodiazepines? *Biol Psychiatry* 1989; 26: 761-5.
 69. Jha A, Stein G. Decreased efficacy of combined benzodiazepines and unilateral ECT in treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94: 101-4.
 70. Pettinati HM, Stephens SM, Willis KM, Robin SE. Evidence for less improvement in depression in patients taking benzodiazepines during unilateral ECT. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1029-35.
 71. Petrides G, Malur C, Fink M. Convulsive Therapy. En: Caroff SN, Mann SC, Francis A, Fricchione GL, editores. *Catatonia: From Psychopathology to Neurobiology*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc; 2004. p. 141-150.

72. Petrides G, Divadeenam KM, Bush G, Francis A. Synergism of lorazepam and electroconvulsive therapy in the treatment of catatonia. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 375-81.
73. Boylan LS, Haskett RF, Mulsant BH, Greenberg RM, Prudic J, Spicknall K, et al. Determinants of seizure threshold in ECT: benzodiazepine use, anesthetic dosage, and other factors. *J ECT* 2000; 16: 3-18.
74. Krystal AD, Watts BV, Weiner RD, Moore S, Steffens DC, Lindahl V. The use of flumazenil in the anxious and benzodiazepine-dependent ECT patient. *J ECT* 1998; 14: 5-14.
75. Philbrick KL, Rummans TA. Malignant catatonia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 1-13.
76. Arnold OH, Stepan H. Untersuchungen zur Frage der akuten tödlichen Katatonie. *Wien Z Nervenheilkunde Deren Grenzgebiete* 1952; 4: 235-258.
77. Ungvari GS, Chiu HF, Chow LY, Lau BS, Tang WK. Lorazepam for chronic catatonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 142: 393-8.
78. Beckmann H, Fritze J, Franzek E. The influence of neuroleptics on specific syndromes and symptoms in schizophrenics with unfavourable long-term course. A 5-year follow-up study of 50 chronic schizophrenics. *Neuropsychobiology* 1992; 26: 50-8.
79. Northoff G, Wenke J, Demisch L, Eckert J, Gille B, Pflug B. Catatonia: short-term response to lorazepam and dopaminergic metabolism. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 122: 182-6.
80. Kretschmer, E. Hysteria, reflejo e instinto. Barcelona: Editorial Labor; 1963.
81. Northoff G. Neuroimaging and neurophysiology. En: Caroff SN, Mann SC, Francis A, Fricchione GL, editores. Catatonia: From Psychopathology to Neurobiology. Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc; 2004. p. 77-91.
82. Northoff G. What catatonia can tell us about "top-down modulation": a neuropsychiatric hypothesis. *Behav Brain Sci* 2002; 25: 555-77.
83. Wetzel H, Heuser I, Benkert O. Stupor and affective state: alleviation of psychomotor disturbances by lorazepam and recurrence of symptoms after Ro-15-1788. *J Nerv Ment Dis* 1987; 175: 240-242.
84. Northoff G, Steinke R, Czercvenka C, Krause R, Ulrich S, Danos P, et al. Decreased density of GABA-A receptors in the left sensorimotor cortex in akinetic catatonia: investigation of in vivo benzodiazepine receptor binding. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 445-50.
85. Northoff G, Kötter R, Baumgart F, Danos P, Boeker H, Kaulisch T, et al. Orbitofrontal cortical dysfunction in akinetic catatonia: a functional magnetic resonance imaging study during negative emotional stimulation. *Schizophr Bull* 2004; 30: 405-27.
86. Richter A, Grimm S, Northoff G. Lorazepam modulates orbitofrontal signal changes during emotional processing in catatonia. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25: 55-62.
87. Pauker SL, Brown R. Baclofen-induced catatonia. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 387-8.
88. Carroll BT, Thomas C, Tugrul KC, Coconcea C, Goforth HW. GABA (A) versus GABA (B) in catatonia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19: 484.
89. Kasture SB, Mandhane SN, Chopde CT. Baclofen-induced catatonia: modification by serotonergic agents. *Neuropharmacology* 1996; 35: 595-8.
90. Lauterbach EC. Catatonia-like events after valproic acid with risperidone and sertraline. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998; 11: 157-63.
91. Lauterbach EC, Norris BK, Carter WG, Shillcutt SD. Catatonia and CPK elevation in neurosyphilis: role of plural pharmacodynamic mechanisms. *Psychopharmacol Bull* 2009; 42: 53-63.
92. Northoff G, Eckert J, Fritze J. Glutamatergic dysfunction in catatonia? Successful treatment of three acute akinetic catatonic patients with the NMDA antagonist amantadine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 404-6.
93. Goforth H. Amantadine in catatonia due to major depressive disorder in a medically ill patient. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19: 480-1.
94. Northoff G, Lins H, Böker H, Danos P, Bogerts B. Therapeutic efficacy of N-methyl D-aspartate antagonist amantadine in febrile catatonia. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 484-6.
95. Babington PW, Spiegel DR. Treatment of catatonia with olanzapine and amantadine. *Psychosomatics* 2007; 48: 534-6.
96. Merida-Puga J, Ramirez-Bermudez J, Aguilar-Venegas LC, Fricchione GL, Espinola-Nadurille M. Westphal variant Huntington disease and refractory catatonia: a case report. *Cogn Behav Neurol* 2011; 24: 204-8.
97. Carpenter SS, Hatchett AD, Fuller MA. Catatonic schizophrenia and the use of memantine. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 344-6.
98. Thomas C, Carroll BT, Maley RT, Jayanti K, Koduri A. Memantine and catatonic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 626.
99. Munoz C, Yulan N, Achaval V, Appiani F, Carroll BT. Memantine in major depression with catatonic features. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20: 119-20.
100. Carroll BT, Thomas C, Jayanti K, et al: Treating persistent catatonia when benzodiazepines fail. *Curr Psychiatry* 2005; 4: 56-64.
101. Obregon DF, Velasco RM, Wuerz TP, Catalano MC, Catalano G, Kahn D. Memantine and catatonia: a case report and literature review. *J Psychiatr Pract* 2011; 17: 292-9.
102. McDaniel WW, Spiegel DR, Sahota AK. Topiramate effect in catatonia: a case series. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18: 234-8.
103. Rankel HW, Rankel LE. Carbamazepine in the treatment of catatonia. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 361-2.
104. Spear J, Ranger M, Herzberg J. The treatment of stupor associated with MRI evidence of cerebrovascular disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 791-4.
105. Walls MJ, Bowers TC, Dilsaver SC, Swann AC. Catatonia associated with depression secondary to complex partial epilepsy. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 73.
106. Padhy SK, Subodh B, Bharadwaj R, Arun Kumar K, Kumar S, Srivastava M. Recurrent catatonia treated with lithium and carbamazepine: a series of 2 cases. *Prim Care Companion CNS Disord* 2011; 13. pii: PCC.10100992.
107. Revuelta E, Bordet R, Piquet T, Ghawche F, Destee A, Goude-mand M. Catatonie aiguë et syndrome malin des neuroleptiques. Un cas au cours d'une psychose infantile. *Encephale* 1994; 20: 351-4.
108. Askenazy F, Dor E, Benoit M, Dupuis G, Serret S, Myquel M, et al. Catatonie chez une adolescente de 14 ans : traitement par clorazépam et carbamazépine et évolution à dix ans. *Encephale* 2010; 36: 46-53.
109. Kritzinger PR, Jordaan GP. Catatonia: an open prospective series with carbamazepine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 251-7.
110. Krüger S, Bräunig P. Intravenous valproic acid in the treatment of severe catatonia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 303-4.
111. Neppe VM. Management of catatonic stupor with L-dopa. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11: 90-1.
112. Franz M, Gallhofer B, Kanzow WT. Treatment of catatonia with intravenous biperidene. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 847-8.
113. Huffman J, Fricchione G. Catatonia and psychosis in a patient with AIDS: treatment with lorazepam and aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 25: 508-510.
114. Vörös V, Tényi T. Az aripiprazol alkalmazása katatóniában *Neuropsychopharmacol Hung* 2010; 12: 373-6.

Tratamiento farmacológico de la conducta agresiva impulsiva

Esteban Toro-Martínez

Médico especialista en Psiquiatría.

Docente adscripto al Departamento de Salud Mental y docente de la I Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Perito psiquiatra del Cuerpo Médico Forense de la Corte Suprema de Justicia de la Nación.

Expresidente de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (período 2008-2011).

Resumen

En el presente artículo se realiza, inicialmente, un recorrido por las definiciones de violencia, agresividad e impulsividad. La violencia es una manifestación vinculada con distintos aspectos de la conducta humana, en diferentes contextos de la sociedad y de la historia. Puede tratarse también de una manifestación clínica de un trastorno psiquiátrico mayor, de la modalidad conductual de algunas personas con trastornos de la personalidad, de una expresión sintomática de algún tipo de trastorno somático, de una acción ejercida por un individuo bajo los efectos de sustancias, como así también de la reacción conductual esperable de un individuo o de un grupo a determinada situación desencadenante. Agresividad significa “tendencia a actuar o a responder violentamente”, aplicando medios violentos a cosas o personas y a vencer su repugnancia a hacerlo para dañar. A continuación se realiza una breve reseña de las distintas clasificaciones de las conductas agresivas, para finalizar revisando la bibliografía publicada acerca del tratamiento farmacológico de la agresividad emocional o impulsiva con los tres principales grupos de drogas de uso más frecuente en la práctica clínica (antidepresivos, estabilizantes del humor y antipsicóticos), y se formula un breve esquema integrador.

Palabras clave: Violencia - Agresividad - Impulsividad - Tratamiento farmacológico - Antidepresivos - Estabilizantes del humor - Antipsicóticos.

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF AGGRESSIVE IMPULSIVE BEHAVIOR

Summary

This article makes an initially tour of the definitions of violence, aggression and impulsiveness. Violence is a manifestation associated with various aspects of human behavior in different contexts of society and history. It can also be a clinical manifestation of a psychiatric disorder, the behavioral modality of some people with personality disorders, the expression of a somatic disorder, an action exercised by an individual under the influence of substances, as well as the expected reaction of an individual or a group to a specific trigger situation. Aggressiveness means “tendency to act or respond violently”, using violent means to things or people and overcome their revulsion to do damage. After that, a brief overview of the different classifications of aggressive behaviour is made, to finish reviewing the bibliography published on the pharmacological treatment of emotional or impulsive aggression with the three main groups of drugs frequently used in clinical practice (antidepressants, mood stabilizers and antipsychotics), and a brief integration scheme is formulated.

Key words: Violence - Aggressiveness - Impulsivity - Pharmacological treatment - Antidepressants - Mood stabilizers - Antipsychotics.

Introducción

El siglo XXI no solo trajo consigo quizás progresos científicos y tecnológicos, sino también retrocesos culturales en aspectos claves de la civilización en las sociedades capitalistas que se materializaron, entre otras consecuencias, en un incremento de la violencia en todas sus formas. La violencia es una manifestación vinculada con distintos aspectos de la conducta humana en diferentes contextos de la sociedad y de la historia. Puede tratarse también de una manifestación clínica de un trastorno psiquiátrico mayor, de la modalidad conductual de algunas personas con trastornos de la personalidad, de una expresión sintomática de algún tipo de trastorno somático, de una acción ejercida por un individuo bajo los efectos de sustancias, como así también la reacción conductual esperable de un individuo o de un grupo a determinada situación desencadenante. Respecto de esto último, mucho podría discutirse acerca de qué se entiende por "reacción conductual esperable", pero excedería los alcances de este artículo. A manera de ejemplo, existen diferentes y variadas razones del orden de lo social que pueden facilitar y tornar comprensible un comportamiento violento: el hacinamiento, la marginalidad y la falta de sueños, proyectos u horizontes de realización personal pueden constituir hechos y circunstancias cruciales a la hora de generar, modelar o desencadenar las actitudes agresivas ejercidas por algunas personas. Porque incluso allí, como eje de debate teórico, se puede recorrer el mismo y plantear el interrogante acerca desde dónde se ejerce la violencia o contra quién. En cuanto al resultado, la violencia puede ser física y explícita, verbal y explícita o psicológica y disimulada. Pero la violencia, ya sea motivada en la maldad, en la ambición o en la necesidad, es un problema de orden mundial. Por tal motivo la ONU declaró como día Internacional de la No Violencia el 2 de octubre, aniversario del nacimiento del Mahatma Gandhi, líder del movimiento de la Independencia de la India y pionero de la filosofía y la estrategia de la no violencia (1).

Al respecto, la resolución A/RES/61/271 de la Asamblea General del 15 de junio del 2007, establece que tal fecha es una ocasión para "diseminar el mensaje de la no violencia, incluso a través de la educación y la conciencia pública". La resolución reafirma "la relevancia universal del principio de la no violencia" y el deseo de "conseguir una cultura de paz, tolerancia, comprensión y no violencia" (1).

El Diccionario de la Real Academia Española define *violencia* como la cualidad de violento, y a este último como un adjetivo que califica el *estar fuera de su natural estado, situación o modo*; agregando en su segunda acepción a la *fuerza*, en la tercera la brusquedad de su cometido y en la cuarta que la acción *se hace contra el gusto de uno mismo, por ciertos respetos o consideraciones*. Pero entre la *violencia* entendida como cualidad y *lo violento* como *estar-en-situación*, interviene la acción. Así entonces, *violentar se define como la aplicación de medios violentos a cosas o personas y a vencer su repugnancia a hacerlo*. En general se acepta que existe violencia cuando un individuo genera sufrimiento físico o psicológico en el otro a

través de su conducta o accionar *en contra de sus gustos, el respeto y consideraciones* (2).

Quizás porque el término *violencia* resulta demasiado abarcativo y complejo, en el plano de la psiquiatría clínica se utilizan las palabras *agresividad* o *impulsividad*.

Rodríguez Juan y Haro Cortés señalan que la impulsividad fue estudiada como parte de los trastornos de la voluntad principalmente durante el siglo XIX para ser luego olvidada a finales del mismo (3). El Diccionario de la Real Academia Española nuevamente, define a la *impulsividad*, como la cualidad de impulsivo y a este como *aquellos que se dice de una persona que habla o procede sin reflexión o sin pausa, dejándose llevar por la impresión del momento*. Con respecto a *impulso*, leeremos que es *el deseo a hacer de manera súbita, sin reflexionar* (2). Al respecto, Goldar rastrea las raíces del término y propone un viaje a través de sus lenguas, que invitan a una reflexión. En su ensayo *Anatomía de la mente*, dice el mencionado autor que, "los especialistas alemanes utilizan los términos *Antrieb* o *Trieb*, ambos ligados a *treiben* que significa impulsar, accionar, movilizar (el *drive* del inglés proviene del *treiben* germano)" y que el correlato en nuestro idioma se expresa como *voluntad* (la *Wille* alemana o la *will* inglesa) (4). Entonces tener voluntad es poseer impulso, "no necesariamente en el sentido de lo impulsivo o violento, sino en el sentido más básico de tener fuerza". Y así, desde la vivacidad, la prontitud y del amor y el odio, Goldar nos lleva a las bases volitivas del temperamento. Es notable, porque Goldar ubica aquí la exaltación maniaca como patología, y las modernas teorías también lo hacen en el temperamento (4, 5). También llama la atención cómo, desde el impulso, nos lleva a los trastornos de la voluntad. En cierta forma, el futuro está en el pasado.

Otra forma de utilizar el concepto de impulsividad es asimilarlo a la noción de dimensión, reconociendo una impulsividad *funcional* asociada a un rápido procesamiento de la información, que permite rápidas respuestas y adaptación al medio y otra *disfuncional*, que conduce a consecuencias perjudiciales para sí o terceros. La impulsividad así definida puede ser un estado o un rasgo de la personalidad (6).

Quizás por eso no sea tan adecuado utilizar el término *impulsividad*, al menos como sustantivo del capítulo, sino que resulte más práctico para su aplicación clínica el concepto de *agresividad* y, en todo caso, como se mencionará más adelante, se pueda adjetivar a una de sus formas como *impulsiva*. El fundamento de tal propuesta es que *agresividad* significa "tendencia a actuar o a responder violentamente", aplicando medios violentos a cosas o personas y a vencer su repugnancia a hacerlo para dañar (2). La agresividad produce siempre daño. Planteada hasta aquí la distinción entre los trastornos de los impulsos, y por lo tanto subsidiarios de una voluntad afectada de aquellos, que implican responder con agresión y violencia, resulta pertinente una sumarisima reseña entre las distintas clasificaciones de las conductas agresivas, ya que resultan útiles desde distintas perspectivas: clínicas, médico-legales y psicofarmacológicas, este último objetivo de esta revisión.

En la literatura coexisten distintas maneras de clasificar la conducta agresiva en función de su: blanco (para sí o para terceros), modo (física o verbal) o intensidad. Pero siguiendo al maestro Aníbal Goldchuk, conviene en esta materia circunscribir la clasificación al estricto ámbito de la clínica psiquiátrica “despojándola de toda connotación antropológica” y considerar que la agresividad se nos presenta bajo tres condiciones: a) la causada por algún trastorno médico (por ejemplo la liberada en un período postictal de la epilepsia), b) la agresión emocional o impulsiva, que constituye una reacción circunstancial, no prevista, desmesurada en intensidad (por ejemplo la observada en el trastorno explosivo intermitente) y c) la agresión deliberada o predatoria, consecuencia de un acto voluntario, decidido y planificado, previamente destinado a obtener beneficios predatorios (7).

El objetivo de este trabajo es revisar la bibliografía publicada acerca del tratamiento farmacológico de la agresividad emocional o impulsiva con los tres principales grupos de drogas de uso más frecuente en la práctica (antidepresivos, estabilizantes del humor y antipsicóticos) y formular un breve esquema integrador.

Tratamiento farmacológico de la agresividad

El tratamiento farmacológico de la agresividad puede ser planteado desde cuatro ángulos: 1) tratar la enfermedad de base descompensada; 2) tratar la agresividad en sí misma, considerando a la misma como emergente de un circuito neuropsicobiológico en sí mismo –debiendo resaltarse que este no es incompatible con el primero–; 3) tratar la agresividad como un problema recurrente independiente y 4) el abordaje complejo que implica la agresividad predatoria.

En un sentido integrativo, la susceptibilidad a la agresión puede manifestarse de maneras diversas, dependiendo del contexto psicopatológico en el que ocurre. Por ejemplo, si se trata de una personalidad psicopática antisocial caracterizada por falta de empatía y conducta premeditada hacia terceros, la agresión adoptará la variedad proactiva, predatoria o instrumental. En cambio, si la susceptibilidad se asocia con psicosis o deterioros cognitivos, la agresión puede adoptar la variante impulsiva “espontánea” o no, pero fundada en una distorsión de la realidad. Si coexiste con una experiencia postraumática serán las claves condicionadas las que gatillarán las reacciones agresivas y si, por su parte, la susceptibilidad asienta en una personalidad organizada alrededor de un temperamento inestable, la agresividad puede eclosionar desde sentimientos de ira o abandono, más propios de las personalidades llamadas limitrofes. Por último debe tenerse presente el impacto epidemiológico y clínico que representan el uso de sustancias con todo su potencial desinhibidor (8).

En general, las drogas que se utilizan para tratar la agresividad son los ISRS, los antipsicóticos, el litio, los anticonvulsivantes y un heterogéneo conjunto de fármacos que exceden la revisión propuesta en este artículo de psicofármacos agrupables bajo un ítem de *misceláneas* en donde se podrían incluir: beta-bloqueantes, buspirona y ácidos omega 3 y metilfenidato (9).

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS)

En general, existe consenso en la bibliografía en aceptar a la serotonina (5-HT) como un neurotransmisor relevante en la modulación del control de la impulsividad (10), considerándose a la misma como la emergencia conductual de un bajo nivel de 5-HT o de sus metabolitos (11). Esto ha brindado fundamento racional para el uso de ISRS en el tratamiento de la misma. Un estudio doble ciego controlado contra placebo mostró que la paroxetina es capaz de reducir la hostilidad en voluntarios sanos (12). Por su parte, en otro estudio que investigó los efectos de la fluoxetina sobre la agresividad en personalidades *borderline*, caracterizadas según el fenotipo de polimorfismos de alelo largo o corto para el transportador de S, se encontró que aquellos portadores del alelo largo respondían mejor que aquellos que mostraban el alelo corto, remedando los mismos hallazgos reportados para depresión (13). En una revisión sistemática de 35 estudios randomizados y controlados que incluyó: definiciones operativas de agresividad, instrumentos de medición validados y previamente publicados y poblaciones psiquiátricas de adultos se aplicó el método de *síntesis de la mejor evidencia* que pondera la información de acuerdo a su calidad, relevancia clínica y significación estadística. Se halló que la evidencia que fundamenta el uso de ISRS es débil (14, 15). De todos modos, es de resaltar que, del análisis individual de cada ISRS utilizado en el estudio fuente, cada uno de ellos mostró diferencia significativa vs. placebo: fluoxetina, sertralina, fluvoxamina y Citalopram (16, 17, 18, 19). En otras poblaciones los ISRS han mostrado efectos antiimpulsivos: el citalopram en pacientes esquizofrénicos, la fluvoxamina en autistas y en el espectro de la compulsión-impulsión en pacientes con “obsesiones sexuales” y parafilias (17, 20). Un diagnóstico de difícil abordaje es el del trastorno explosivo intermitente (TEI). Un estudio sobre fluoxetina a 14 semanas, randomizado, doble ciego, controlado contra placebo que fue llevado a cabo sobre una muestra de 100 individuos que reunían criterios diagnósticos para TEI resultó favorable para fluoxetina en la mejora de la irritabilidad y la agresión (21). Sin embargo, en un estudio que incluyó a 244 pacientes con distintos diagnósticos, admitidos en una unidad de internación, por un lapso medio de aproximadamente 12 días y con un 74% de admisiones compulsivas, se observó que aquellos que fueron medicados con antidepresivos presentaron una desmejoría en medidas de agresividad respecto de aquellos que no lo fueron, lo cual plantea un interrogante aún vigente acerca del rol exacto de la 5-HT y sus interacciones con otros neurotransmisores: ¿la 5-HT inhibe la respuesta agresiva o la facilita? (22). También debe tenerse en cuenta que este trabajo incluyó pacientes descompensados en fase aguda o reagudizada y que mostró sus mejores resultados en pacientes con diagnóstico de trastorno delusional y sus peores en adicciones, por lo que quizás debería considerarse la información desde el prisma de los dos tiempos clínicos, en los cuales uno deberá enfrentar a la agresividad como desafío del

tratamiento: un primer tiempo agudo de descompensación caracterizado por la agresividad/hostilidad impulsiva y un segundo tiempo caracterizado por el manejo de la agresividad persistente en pacientes que presentan trastornos mayores de eje I (por ej: del espectro de la esquizofrenia o del trastorno bipolar) o de pacientes no psicóticos que exhiben conductas violentas sean del tipo explosivas o de las predatorias.

Estabilizantes del ánimo

Los anticonvulsivantes (AC) y el litio, en general referidos como *estabilizantes del ánimo* (EA), han sido ampliamente reportados como drogas de utilidad en el tratamiento de la agresividad en sujetos padecientes de epilepsia y portadores de una discapacidad mental (24, 25). Más allá de la falta de evidencia concluyente acerca de la utilidad de los AC, el uso es generalizado para esta problemática en todas las geografías. Un censo reciente acerca del uso de tales drogas en poblaciones de pacientes internados en el Reino Unido mostró que hasta un tercio de ellos recibían este grupo de drogas y en el 41% de los casos la razón se fundaba en el control de la agresividad (25). Un estudio simple ciego comparando litio y placebo en una prisión de máxima seguridad mostró la eficacia del primero en reducir la agresividad, fuera esta autoreferida o expresada en sanciones disciplinarias. También el mismo autor aplicó un diseño de doble ciego en una prisión de mediana seguridad, obteniendo resultados similares (26, 27). Otro grupo, considerando el abuso infantil como una conducta agresiva, condujo un estudio de diseño abierto con 8 madres con distimia y trastorno de la personalidad, donde el litio demostró reducir las conductas abusivas, la impulsividad y la agresividad (28). Un reciente metaanálisis de estudios controlados de EA contra placebo en adultos que exhibían conductas de agresión repetida o impulsiva mostró que estos, como grupo entero, muestran mejor respuesta contra placebo pero que no todos parecen compartir tal efecto (mostró eficacia para litio) (29). Por exceder el objetivo de esta revisión no se profundiza acerca del efecto anti-suicidio de tal droga. Por su parte, existe evidencia sustancial acerca de la eficacia del uso de la carbamazepina (CMZ) y la oxcarbazepina (OXZ) en el tratamiento de una gran variedad de situaciones de agresividad en condiciones neurológicas y psiquiátricas tales como epilepsia, injurias traumáticas, ACV de la arteria cerebral media, enfermedad de Alzheimer (EAZ), ADHD, trastornos de la personalidad y esquizofrenia, entre otras (30). Sin embargo, quizás la limitación que ofrece la mayoría de estos trabajos es su diseño abierto, aunque dos estudios controlados contra placebo y doble ciego mostraron eficacia para (CMZ) en personalidades *borderline* y en EAZ (dosis promedio 820 mg/día o concentración 5,3 µg/ml (31, 32). Así mismo la OXZ, en un estudio diseñado doble ciego en dosis variables entre 1200 y 2400 mg/día resultó efectiva en el manejo de la impulsividad agresiva en una muestra de pacientes (33). En la misma dirección carbamazepina/oxcarbazepina junto a fenitoína, también mostraron eficacia contra placebo en el riguroso estudio

de metaanálisis antes citado, resultando de interés que tal efecto no es compartido por el valproato (29). Existe controversia respecto de este último y quizás los estudios mejor diseñados son aquellos en que lo exploraron junto a antipsicóticos en psicosis y bipolaridad y algunos estudios abiertos en personalidades limítrofes (30).

Antipsicóticos (AP)

El uso de antipsicóticos en el manejo de la agresividad plantea complejidades al tiempo que ofrece una variada bibliografía. Por ejemplo, en el caso concreto de la Esquizofrenia (ESQ), se reportan al menos tres tipos de etiologías: a) la agresividad secundaria a los síntomas positivos; b) la agresividad impulsiva y c) la agresividad producto de las comorbilidades con otros diagnósticos, que incluyen a los trastornos de la personalidad (34). Para el manejo de la agitación aguda, un estudio que comparó clorpromazina con haloperidol mostró resultados similares para ambas drogas, pero con mayor incidencia de efectos adversos para la primera, desaconsejándose su uso intramuscular (35, 36). Por su parte, la combinación de haloperidol con lorazepam o prometazina mostró un efecto más rápido que la utilización de haloperidol como una única dosis (37, 38). Los antipsicóticos atípicos de segunda generación también constituyen una alternativa de eficacia comparable en el manejo de la agitación con una menor incidencia de efectos extrapiramidales pero con mayor costo que los antipsicóticos típicos. La FDA ha aprobado tres formulaciones de corta acción para el tratamiento de la agitación en la esquizofrenia: ziprasidona, olanzapina y aripiprazol, con medidas de efectos comparables; y dos para su uso correspondiente en el trastorno bipolar: olanzapina y aripiprazol (37). Por su parte, se encuentra en fase de desarrollo clínico la loxapina inhalatoria, la cual a través de un dispositivo de aerosoles es conducida rápidamente hacia los pulmones y la circulación general (38). Esta preparación de eficacia comparable con respecto a las otras vías de administración no puede ser utilizada contra la voluntad del paciente, al igual que las formulaciones orales de rápida desintegración o preparaciones líquidas de eficacia comparable al resto de las formulaciones (39, 40, 41, 42). En el tratamiento de la agresividad emergente durante el mantenimiento y en la prevención de la recurrencia violenta, el uso de clozapina adquiere relevancia debido a su propiedad antiagresiva, específicamente demostrada por primera vez en un estudio retrospectivo que incluyó 223 pacientes internados, que mostró una reducción en la agresividad en los ítems de hostilidad, independientes de los otros medidos en la escala BPRS (43). Posteriormente, este hallazgo fue replicado en dos estudios controlados doble ciego (44, 45, 46). Debe considerarse la posibilidad de estrategias de aumentación que incluyan valproato, litio, carbamazepina, beta bloqueantes, clonazepam (38). Así mismo, la clozapina es efectiva en el tratamiento de la conducta agresiva de pacientes con personalidad *borderline*, reduciendo incidentes de automutilación. A manera de ejemplo, un estudio abierto, que incluyó 5 pacientes con diagnósticos heterogéneos

y una conducta persistente, mostró que la clozapina, en un rango de dosis de 50 a 275 mg/día, resultó efectiva en reducir el número de episodios violentos y la necesidad de medidas de restricción (47). En un estudio retrospectivo donde se incluyeron pacientes *borderline* y con psicosis persistente, clozapina mostró resultados alentadores en reducir también la automutilación, las medidas de reclusión y la heteroagresión (48). En relación a otros antipsicóticos, un estudio doble ciego controlado contra placebo en pacientes limítrofes demostró que la olanzapina resultaba eficaz para el tratamiento de la ira, la hostilidad y la sensibilidad (49). En otro estudio doble ciego controlado contra placebo en personalidades *borderline* tratadas con psicoterapia conductual dialéctica, fueron asignados pacientes a olanzapina o placebo, mostrando el primer grupo una mejoría apreciable en la impulsividad y agresividad (50). Resultados alentadores también se han descrito para quetiapina en una variedad de cuadros psiquiátricos y neurológicos y para la impulsividad también apreciada en estudios cognitivos (51).

Implicancias neurobiológicas para la farmacoterapia de la agresión y reflexiones finales

La agresión impulsiva puede ser vista como una disminución del umbral para la activación de las respuestas agresivas a estímulos externos sin la adecuada reflexión previa o meditación acerca de las consecuencias negativas de la conducta. De esta manera la conducta impulsiva puede ser la consecuencia de un desbalance entre estructuras cerebrales que ejercen un freno inhibitorio (*top-down*) y aquellas que ejercen una acción activadora como

los son ciertas estructuras límbicas (ej. amígdala). Por su parte, más allá de la diversidad de sistemas de neurotransmisores involucrados, existiría un rol complementario entre los receptores serotoninérgicos, donde los 5-HT_{2C} orbitofrontales ejercerían una acción de freno y los 5-HT_{2A} de liberación (8, 53). De este modo podría pensarse en una psicofarmacología basada en la facilitación del freno o en la disminución del impulso (al respecto repensar el modelo de dos esferas de la mente de Goldar). Entonces, los estabilizantes del humor actuarían disminuyendo el impulso producto de la irritabilidad límbica; los antipsicóticos atípicos disminuyendo la estimulación dopaminérgica subcortical; los ISRS aumentando el freno de la inhibición frontal, propiedad compartida con los antipsicóticos atípicos y los estimulantes (8).

En este artículo se ha discutido la evidencia sustentada en su mayoría en ensayos de diseño farmacológico estándar aunque no pudo evitarse la inclusión de reportes de casos y de aplicaciones *off-label*. La lectura atenta de los trabajos muestra que más allá de algunas precisiones respecto de algún dato en particular, no ha variado sustancialmente la información que da un fundamento conceptual o marco racional a una necesidad práctica del trabajo clínico cotidiano, si se la compara por ejemplo con el trabajo de revisión de Jufe sobre el tema previamente publicado en esta misma revista doce años atrás (52). Los psicofármacos, poderosas herramientas de la terapéutica, tienen limitaciones que el conocimiento actual no ha podido vencer quizás porque redundan alrededor de un mismo paradigma. Nuevos marcos conceptuales, aún dentro de una psiquiatría clínica que contemple el nivel biológico e investigaciones patrocinadas por estados y universidades quizás puedan arrojar nuevas luces al conocimiento en este campo ■

Referencias bibliográficas

1. ONU. A/RES/61/271 de la Asamblea General del 15 de junio del 2007. Disponible en: <http://www.un.org/es/events/non-violenceday/resolution.shtml>
2. Diccionario de la Lengua Española. Real Academia Española. Vigésima segunda edición. Editorial Espasa Calpe, 2001.
3. Rodríguez Juan y Haro Cortés. Historia de la impulsividad: arte, filosofía y psiquiatría clásica. En: Ros Montalbán S, Periz Díaz MD, García Marco R (comps.). Impulsividad. Barcelona: Editorial Ars Médica; 2005.
4. Goldar JC. Anatomía de la mente. Ensayo sobre los fundamentos neurobiológicos de la psiquiatría. Buenos Aires, Editorial Salerno, 1993.
5. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, IV. *Psychiatr Clin N Am* 1999; 22 (3): 517-34.
6. Braquehais MD, Ramos-Quiroga JA, Sher L. Impulsivity: current and future trends in pharmacological treatment. *Expert Rev Neurother* 2010; 10 (9): 1367-1369.
7. Goldchluk A. Tratamiento farmacológico de la Agresión Predatoria. En: Halsband SA (comp.). Agresividad. Manifestaciones clínicas y tratamiento psicofarmacológico. Buenos Aires: Editorial Polemos; 2008.
8. Siever LJ. Neurobiology of Aggression and Violence. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 429-44.
9. Schmidt do Prado-Lima PA. Pharmacological treatment of impulsivity and aggressive behavior. *Rev Bras Psiquiatr* 2009; 31 (Suppl II): s58-65.
10. Asberg M, Traskman L, Thoren P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid: a biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33 (10): 1193-7.
11. Findling et al. A double blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 509-16.
12. Knuston B, Wolkowitz Om, Cole SW, Chan T, Moor EA, Johnson RC, Terpstra J, Turner RA. Selective alteration of

- personality and social behavior by serotonergic intervention. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (3): 373-379.
13. Silva H, Iturra P, Solari A, Villarroel J, Jerez S, Vielma W, Montes C, Pumarino L, Roa N. Serotonin transporter polymorphism and fluoxetine effect on impulsiveness and aggression in borderline personality disorder. *Actas Esp Psiquiatr* 2007; 35 (6): 387-92.
 14. Slavin RE. Best evidence synthesis: an intelligent alternative to meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48:9-18.
 15. Laurette E, Goedhard, Stolker JJ, Heerdink E, Nijman H, Olivier B, Egberts T. Pharmacotherapy for the treatment of aggressive behavior in general adult psychiatry: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 7.
 16. Coccaro EF, Kavoussi RJ. Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1081-1088.
 17. Davidson JR, Landerman LR, Farfel GM: Characterizing the effects of sertraline in post-traumatic stress disorder. *Psychol Med* 2002; 32: 661-670.
 18. McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ. A double blind-blind, placebo controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 1001-1008.
 19. Vartiainen H, Tiihonen J, Putkonen A. Citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment of aggression in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91: 348-351.
 20. Stein DJ, Hollander E, et al. Serotonergic medications, sexual obsessions, sexual addictions and paraphilias. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 267-71.
 21. Coccaro EF, Lee RJ, Kavoussi RJ. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in patients with intermittent explosive disorder. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 (5): 653-62.
 22. Mauri MC, Rovera C, Paletta S., De Gaspari IF, Maffini M., Altamura AC. Aggression and psychopharmacological treatments in major psychosis and personality disorders Turing hospitalisation. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 1631-1635.
 23. Worrall EP, Moody JP, Naylor GJ. Lithium in non-manic-depressives: antiaggressive effect and red blood cell lithium values. *Br J Psychiatry* 1975; 136: 464-8.
 24. Dale PG. Lithium therapy in aggressive mentally subnormal patients. *Br J Psychiatry* 1980; 137: 469-74.
 25. Haw C, Stubbs J. A survey of the off-label use of mood stabilizers in a large psychiatric hospital. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 402-7.
 26. Sheard MH. Effect of lithium in human aggression. *Nature* 1971; 230: 113-4.
 27. Sheard MH, Marini JL, Bridges CI, Wagner E. The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. *Am J Psychiatry* 1976; 133 (12): 1409-13.
 28. do Prado-Lima PA, Knijnick L, Juruena M, Padilla A. Lithium reduces maternal child abuse behavior: a preliminary report. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26 (4): 279-82.
 29. Jones RM, Arlidge J, Gilham Rebecca, Reagu S, van den Bree M, Taylor PJ. Efficacy of mood stabiliser in the treatment of impulsive or repetitive aggression: a systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 93-98.
 30. do Prado A Schmidt. Pharmacological treatment of impulsivity and aggressive behavior. *Rev Bras Psiquiatr* 2009; Suppl: S58-65.
 31. Tariot PN, Erb R, Podogorski CA, Cox C, Patel S, Jakimovich L, Irvine C. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (1): 54-61.
 32. Standford MS, Helfritz LE, Conklin SM, Villemarette-Pittman NR, Grve KW, Adams D, Houston RJ. A comparison of anticonvulsants in the treatment of impulsive aggression. *Exp Clin Psychopharmacol* 2005; 13 (1): 72-7.
 33. Mattes JA. Oxcarbazepine in patients with impulsive aggression: a double-blind, placebo controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25 (6): 579-9.
 34. Volavka J, Citrome L. Heterogeneity of violence in schizophrenia and implications for long-term treatment. *Int J Clin Pract* 2008; 62 (8): 1237-45.
 35. Ahmed U, Jones H, Adams CE. Chlorpromazine for psychosis induced aggression or agitation. *Chochrane Database Syst Rev* 2010; 14 (4): CDOO7445.
 36. Man PL, Chen CH. Rapid tranquilization of acutely psychotic patients with intramuscular haloperidol and chlorpromazine. *Psychosomatics* 1973; 14 (1): 59-63.
 37. Huf G, Alexander J, Allen MH. Haloperidol plus promethazine for psychosis-induced aggression. *Cochrane Databases Syst Rev* 2009; 8 (3): CD005146.
 38. Citrome L, Volavka J. Pharmacological management of acute and persistent aggression in forensic psychiatry settings. *CNS Drugs* 2011; 25 (12): 1009-1021.
 39. Citrome L. Aerosolised antipsychotic assuages agitation: inhaled loxapine for agitation associated with schizophrenia or bipolar disorder. *Int J Clin Pract* 2011; 65 (3): 330-40.
 40. Currier GW, Chou JCY, Feifel D. Acute treatment of psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (3): 386-94.
 41. Baker RW, Kinon BJ, Maguire GA. Effectiveness of rapid initial dose escalation of up to forty milligrams per day of oral olanzapine in acute agitation. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23 (4): 342-348.
 42. Hsu WY, Huang SS, Lee BS. Comparison of intramuscular olanzapine, orally disintegrating olanzapine tablets, oral risperidone solution, and intramuscular haloperidol in the management of acute agitation in an acute care psychiatry ward in Taiwan. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30 (3): 230-4.
 43. Volavka J, Zito JM, Vitral. Clozapine effects on hostility and aggression in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13 (4): 287-9.
 44. Citrome L, Volavka J, Czobor P. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2001; 52 (11): 1510-4
 45. Volavka J, Czobor P, Nolan K. Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone or haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24 (2): 225-8.
 46. Krakowsky MI, Czobor P, Citrome L. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63 (6): 622-9.
 47. Kraus JE, Sheitman BB. Clozapine reduces violent behavior in heterogeneous diagnostic group. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17 (1): 36-44.
 48. Chengappa KN, Ebeling P, Kang JS, Levine J, Perapilly H. Clozapine reduces severe self mutilation and aggression in psychotic patients with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 477-84.
 49. Zanarini MC, Frankenburg FR. Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double blind, placebo controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (11): 849-54.
 50. Soler J, Pascual, Campins J, Barrachina J, Puigdemont D, Alvarez E, Perez V. Double-blind, placebo controlled study of dialectical behavior therapy plus olanzapine for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162 (6): 1221-4.
 51. Van den Eynde F, Snturk V, Naudts K, Vogels C, Bernagie K, Thas O, van Heeringem C, Audernaert K. Efficacy of quetiapine for impulsivity and affective symptoms in borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008; (2): 147-55.
 52. Jufe GS. Tratamiento farmacológico de la agresión impulsiva. *Vertex, Rev Arg de Psiquiatr* 2000; 11: 56-63.

Tratamiento farmacológico del trastorno esquizoafectivo, el trastorno esquizofreniforme y el trastorno psicótico breve

Federico Rebok

Médico especialista en Psiquiatría y Medicina Legal.

Jefe de Trabajos Prácticos, III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

E-mail: federicorebok@gmail.com

A modo de presentación

Tanto el trastorno esquizoafectivo como el trastorno esquizofreniforme y el trastorno psicótico breve acompañan aun a la esquizofrenia en su capítulo del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR). El primero se erige como un constructo clínico heterogéneo en el que se presentan tanto síntomas psicóticos como síntomas afectivos y que, siendo crónico, presenta, sin embargo, un curso episódico. Los dos últimos presentan sintomatología psicótica aguda breve con restitución al nivel premórbido una vez superado el episodio.

El objetivo de la presente revisión bibliográfica consiste en recorrer los diferentes tratamientos propuestos para este conjunto de psicosis que habitualmente no constituyen el foco de interés de las investigaciones farmacológicas de nuestra especialidad.

TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO

«The simplest solution is to recategorize schizoaffective disorder under "affective disorders".
But is the simplest solution also the best solution?»

Andreas Marneros, 1990*

Resumen

Se presenta, a continuación, la evidencia disponible para el tratamiento farmacológico de tres de los trastornos psicóticos que acompañan a la esquizofrenia en su capítulo; uno de ellos crónico –aunque de curso episódico– (trastorno esquizoafectivo), los otros dos de sintomatología aguda y restitución *ad integrum* (trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico breve). La controversial ubicación nosológica de estos tres trastornos explica la exígua evidencia científica de que disponemos para su tratamiento farmacológico; pese a lo cual se intentarán establecer las principales pautas terapéuticas a cumplimentar.

Palabras clave: Trastorno esquizoafectivo - Trastorno esquizofreniforme - Trastorno psicótico breve - Tratamiento farmacológico.

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF SCHIZOAFFECTIVE DISORDER, SCHIZOPHRENIFORM DISORDER AND BRIEF PSYCHOTIC DISORDER

Summary

This article reviews the available evidence for the pharmacological treatment of three of the psychotic disorders that are grouped together with schizophrenia in its chapter; one of them chronic –though episodic in its course– (schizoaffective disorder), two of them with acute symptomatology and *restitutio ad integrum* (schizophreniform disorder, brief psychotic disorder). The controversial position of these disorders in psychiatric nosology explains the scarce evidence for their pharmacological treatment. Anyhow, we shall try to establish the main therapeutical approaches to these disorders.

Key words: Schizoaffective disorder - Schizophreniform disorder - Brief psychotic disorder - Pharmacological treatment.

* Marneros A & Tsuang MT. *Affective and Schizoaffective Disorders: Similarities and Differences*. Heidelberg, Springer Verlag, 1990.

Introducción

El trastorno esquizoafectivo (TEA) es un constructo clínico heterogéneo caracterizado por la presencia concurrente y mixta de sintomatología afectiva y esquizofrénica. Esta enfermedad, que siendo crónica presenta sin embargo un curso episódico, reporta una incidencia anual del 0,3 al 1,7 por cada 100.000 habitantes (1) y una prevalencia estimada del 0,5 al 0,8% (2, 3), con una mayor proporción de mujeres afectadas (4, 5). De hecho, en el estudio de Marneros (1990), dos tercios de los pacientes esquizoafectivos fueron mujeres (6). El tipo maníaco parece ser más frecuente que el depresivo (7). La mayoría de los estudios sugieren que el TEA es menos frecuente que la esquizofrenia y el trastorno bipolar (8); sin embargo, se estima que una de cada cuatro hospitalizaciones psiquiátricas de pacientes psicóticos se deben a este trastorno (9).

La edad media de presentación del TEA es de 29,5 años, siendo mayor que el de la esquizofrenia (media de

25 años) y menor que el del trastorno bipolar (media de 35 años) (4, 6, 10).

Kasanin tiene el mérito de haber acuñado, en 1933, el término *psicosis esquizoafectivas agudas*. Bajo tal epígrafe describió un grupo de casos atípicos, característicos de individuos jóvenes con una buena integración social premórbida, que asombrosamente estallaban en una dramática psicosis en la que se presentaban síntomas esquizofrénicos y afectivos. En su serie de nueve casos –que habían recibido el diagnóstico previo de *dementia praecox*– resaltó que los pacientes gozaban de una inteligencia media a superior; que precediendo al ataque, podía hallarse una situación conflictiva que precipitaba el episodio, y que en estas formas de psicosis, tendientes a la repetición, era llamativamente sugestiva la mala adaptación sexual de los pacientes. Estos cuadros eran precedidos por una depresión latente y un cierto grado de rumiación tiempo antes que la psicosis tome curso. El regreso a un juicio crítico era rápido y completo (11) (ver Tabla 1).

Tabla 1. Características de las *psicosis esquizoafectivas agudas* de Kasanin (modificado de 12).

Psicosis esquizoafectivas agudas (Kasanin)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Edad: 20-30 años. 2. Por lo general, historia de un ataque previo durante la adolescencia. 3. Personalidad premórbida normal. 4. Buen funcionamiento social y laboral. 5. Inicio muy brusco, con labilidad emocional y con una distorsión del mundo exterior y la presencia de impresiones sensoriales falsas en algunos casos. 6. Estresor ambiental definido y específico. 7. Ausencia de cualquier tipo de pasividad o retraimiento. 8. Dura unas pocas semanas o meses y se sucede de una recuperación completa.

Sin embargo, a lo largo de las últimas seis décadas, se han ensayado más de 24 definiciones diferentes del TEA, cada una de las cuales otorga mayor peso a la sintomatología esquizofrénica (“psicótica”) o a la sintomatología afectiva (13).

El DSM I (1952) y el DSM II (1968) colocaron al TEA como un subtipo de esquizofrenia (14, 15), mientras que en el DSM III (1980) admite este término con reservas y obviando el calificativo de “agudo” (16). En ninguna de estas tres ediciones se explicitaron criterios diagnósticos para este trastorno (17).

El *Research Diagnostic Criteria* (RDC) de Spitzer y cols. (18) definió al TEA como una condición en la que los síntomas psicóticos y afectivos a veces ocurrían simultáneamente, pero en el que los síntomas psicóticos también persistían durante una semana en ausencia (relativa) de los síntomas afectivos. Se describieron dos subgrupos, según el tipo de sintomatología prevalente: cíclico o bipolar, y depresivo.

El DSM III-R (1987) intentó refinar el diagnóstico de TEA al requerir la persistencia de síntomas psicóticos

durante al menos dos semanas tras la resolución de los síntomas afectivos (19).

Actualmente, el DSM-IV y el DSM-IV-TR definen al TEA por la ocurrencia completa de un episodio depresivo, maníaco o mixto, con síntomas que cumplen criterio para esquizofrenia y la persistencia de delirios o alucinaciones durante al menos dos semanas en ausencia de síntomas afectivos (20, 21) (ver Tabla 2).

Sin embargo, esta definición no se ajusta a la elaborada por la CIE-10 (22) (ver Tabla 3) y esta discordancia entre ambos sistemas clasificatorios genera problemas a la hora de realizar o interpretar investigaciones (ver Tablas 4 y 5).

Es por ello que, a los fines de esta revisión, el lector deberá tomar en cuenta que los estudios podrán hacer mención a:

- TEA con síntomas predominantemente afectivos.
- TEA con síntomas predominantemente psicóticos o esquizofrénicos.
- TEA tipo depresivo.
- TEA tipo bipolar.
- Pacientes esquizodepresivos.

Tabla 2. Criterios diagnósticos para trastorno esquizoafectivo, según DSM-IV-TR (21).

Trastorno esquizoafectivo (DSM-IV-TR)
<p>A. Un período continuo de enfermedad durante el que se presenta en algún momento un episodio depresivo mayor, maníaco o mixto, simultáneamente con síntomas que cumplen el Criterio A para la esquizofrenia. <i>Nota:</i> El episodio depresivo mayor debe incluir el Criterio A1: estado de ánimo depresivo.</p>
<p>B. Durante el mismo período de enfermedad ha habido ideas delirantes o alucinaciones durante al menos 2 semanas en ausencia de síntomas afectivos acusados.</p>
<p>C. Los síntomas que cumplen los criterios para un episodio de alteración del estado de ánimo están presentes durante una parte sustancial del total de la duración de las fases activa y residual de la enfermedad médica.</p>
<p>Codificación basada en tipo: <i>Tipo bipolar:</i> si la alteración incluye un episodio maníaco o mixto (o un episodio maníaco o mixto y episodios depresivos mayores). <i>Tipo depresivo:</i> si la alteración solo incluye episodios depresivos mayores.</p>

Tabla 3. Criterios diagnósticos para trastorno esquizoafectivo, según CIE-10 (22).

Trastorno esquizoafectivo (CIE-10)
<p>G1. El trastorno satisface los criterios de uno de los trastornos afectivos (F30, F31, F32) de intensidad moderada o grave, como se especifica para cada subtipo.</p>
<p>G2. Deben estar claramente presentes la mayor parte del tiempo, durante un período de por lo menos 2 semanas, síntomas de por lo menos uno de los grupos enumerados a continuación:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eco, inserción, robo o difusión del pensamiento. 2. Ideas delirantes de ser controlado, de influencia o pasividad, referidas claramente al cuerpo, a los movimientos de las extremidades o a pensamientos, acciones o sensaciones específicas y percepciones delirantes. 3. Voces alucinatorias que comentan la propia actividad, que discuten entre sí acerca del enfermo u otros tipos de voces alucinatorias procedentes de alguna parte del cuerpo. 4. Ideas delirantes persistentes de otro tipo que no son propias de la cultura del individuo o que son inverosímiles, pero no únicamente de grandeza o persecución; por ejemplo, haber visitado otros mundos, poder controlar las nubes mediante la respiración, poder comunicarse con plantas y animales sin hablar, etcétera. 5. Lenguaje extremadamente irrelevante o incoherente, o uso frecuente de neologismos. 6. Aparición discontinua pero frecuente de alguno de los síntomas catatónicos, tales como catalepsia, flexibilidad cérica y negativismo.
<p>G3. Los criterios G1 y G2 deben satisfacerse durante el mismo episodio del trastorno y simultáneamente durante algún tiempo dentro del mismo episodio. Los síntomas de G1 y G2 deben ser prominentes en el cuadro clínico.</p>
<p>G4. <i>Criterio de exclusión usado con más frecuencia:</i> el trastorno no puede atribuirse a lesión orgánica cerebral o a intoxicación, dependencia o abstinencia de alcohol u otras drogas.</p>

Tabla 4. Comparación de los criterios diagnósticos para trastorno esquizoafectivo según DSM-IV-TR y CIE-10 (23).

DSM-IV-TR	CIE-10
Mayor laxitud de los síntomas psicóticos. Incluye síntomas negativos (criterio A de esquizofrenia).	Mayor especificidad de los síntomas esquizofrénicos. Suficiente con síntomas catatónicos.
Episodio afectivo sin especificar gravedad.	Episodio afectivo moderado a grave.
Simultaneidad de ambos grupos de síntomas durante algún momento del episodio.	Simultaneidad de ambos grupos de síntomas durante, al menos, parte del episodio.
Necesarias 2 semanas de alucinaciones o delirios en ausencia de síntomas afectivos <i>acusados</i> .	Posibilidad de que ambos grupos sintomáticos no coincidan en el tiempo (sin especificar).
La sintomatología afectiva ocupa una parte <i>sustancial</i> de la evolución, incluyendo la fase residual	Eje longitudinal deficitario.
Más cercana al concepto longitudinal del trastorno.	Más ajustada a la definición transversal del episodio.
Tipo bipolar, tipo depresivo.	Tipo maníaco, tipo depresivo, tipo mixto.

- En *cursiva* se señalan las expresiones o conceptos más equívocos según los datos aportados por Maj y cols., 2000.

Tabla 5. Comparación de los criterios diagnósticos para trastorno esquizoafectivo según DSM-IV y CIE-10 (modificado de 2).

Criterios diagnósticos					
	Síntomas afectivos	Síntomas psicóticos	Duración	Simultaneidad	Adicionales
DSM-IV	Depresión mayor, manía o episodio mixto.	Cumple criterio A para esquizofrenia (presencia de ≥ 2 : delirios, alucinaciones, lenguaje desorganizado, alteraciones de la conducta, o síntomas negativos).	Episodio depresivo mayor (2 semanas); episodio maniaco o mixto (1 semana); síntomas psicóticos (1 semana).	Durante el mismo período de la enfermedad.	Delirios o alucinaciones durante ≥ 2 semanas sin síntomas afectivos prominentes. Síntomas afectivos durante una cantidad sustancial de la duración de la enfermedad.
CIE-10	Síntomas maníacos, depresivos o mixtos prominentes.	Uno o preferentemente 2 de los síntomas (a)-(d) para esquizofrenia*.	Manía ≥ 1 semana; depresión ≥ 2 semanas.	Simultáneos, o a lo sumo dentro de pocos días.	

* Se incluyen los síntomas de primer rango de Kurt Schneider.

- Pacientes esquizomaniacos.

Entre estos estudios se incluirán tratamientos que se han realizado en muestras puras o en muestras mixtas (generalmente con pacientes esquizofrénicos, aunque también bipolares), extrapolaciones hechas de estudios con pacientes bipolares o esquizofrénicos con síntomas depresivos, estudios que han utilizado fármacos en monoterapia o, por el contrario, tratamientos combinados. A su vez, dichos estudios se dividirán en aquellos que se realizaron a corto plazo y aquellos que se desarrollaron a largo plazo.

Se han incluido –y el lector deberá ser crítico a este respecto– estudios históricos y recientes, de diferente nivel de evidencia, y solo se mencionará la metodología de los ensayos randomizados controlados doble ciego (RCDC).

Etiopatogenia del trastorno esquizoafectivo

Existen varias hipótesis acerca de la etiopatogenia del TEA, a saber:

1. El TEA constituye una tercera psicosis funcional independiente, no relacionada a la esquizofrenia ni al trastorno bipolar (24).
2. El TEA es una variante de la esquizofrenia con síntomas afectivos (25).
3. El TEA es una variante de un trastorno afectivo con síntomas psicóticos (26).
4. El TEA es un trastorno heterogéneo que incluye a pacientes esquizofrénicos, pacientes afectivos y quizás un tercer subgrupo de pacientes puros (23).
5. El TEA es el resultado de la presentación comórbida de la esquizofrenia y un trastorno afectivo (27).
6. El TEA es una forma intermedia de un *continuum* que va de la esquizofrenia a los trastornos afectivos (28, 29).

Tratamiento farmacológico del trastorno esquizoafectivo

Por ser una patología psiquiátrica de diagnóstico controversial, se dispone de escasos estudios que cuenten con una muestra exclusiva de pacientes esquizoafectivos; la mayoría de las investigaciones incluyen poblaciones mixtas –con pacientes esquizofrénicos o afectivos– (30); por otro lado, y a diferencia de lo que ocurre con la esquizofrenia o el trastorno bipolar, no existen guías sólidas para el tratamiento del TEA (2, 30, 31). Es por ello que, en general, se instrumentan estrategias terapéuticas que apuntan a las dos grandes dimensiones sintomáticas: la afectiva y la psicótica (30).

Antipsicóticos de primera generación

Los antipsicóticos de primera generación, típicos, neurolépticos o convencionales (APG) parecen ser isoeficaces al litio en estos pacientes (32, 33). Sin embargo, en pacientes agitados o altamente activos, la clorpromazina parece ser superior al ión (34, 35).

A su vez, la flufenazina mostró ser superior al litio en el tratamiento de pacientes con TEA que presentan síntomas predominantemente esquizofrénicos (36).

Antipsicóticos de segunda generación

Risperidona

En un estudio RCDC, la risperidona (dosis promedio de 6,9 mg/día) mostró una eficacia similar a una combinación de haloperidol y amitriptilina (dosis promedio de 9 mg/día y 180 mg/día, respectivamente) en pacientes esquizodepresivos (37). Esto último es consistente con un estudio abierto en el que se detectó una moderada

a marcada respuesta en la mayoría de los pacientes con subtipo depresivo de TEA tratados con risperidona (38).

En otro estudio RCDC se observaron resultados comparables entre la risperidona (2 a 20 mg/d) y el haloperidol (2 a 20 mg/d) en una muestra mixta de pacientes esquizoafectivos y esquizofrénicos (39).

En un tercer estudio RCDC se encontraron resultados equiparables entre la risperidona (hasta 10 mg/día) y el haloperidol (hasta 20 mg/día) excepto para los pacientes con síntomas depresivos más graves, en los que fue significativamente más eficaz el tratamiento con risperidona. Además, el antipsicótico de segunda generación (ASG) fue mejor tolerado que el haloperidol, pues produjo menos efectos extrapiramidales. No se encontraron diferencias entre la risperidona y el haloperidol en la reducción de los síntomas psicóticos y maníacos (40).

Finalmente, en otro estudio RCDC se encontró una disminución significativa del riesgo de recaída en los pacientes con TEA que recibieron tratamiento con risperidona al menos 1 año, en comparación con los asignados al grupo de haloperidol. Además, los pacientes tratados con risperidona presentaron una reducción mayor en la severidad de los síntomas psicóticos y de los efectos adversos extrapiramidales (41).

Olanzapina

En el análisis *post hoc* de 177 pacientes con TEA (tipo bipolar) de un estudio RCDC, se demostró que la olanzapina fue más eficaz que el haloperidol en reducir los síntomas depresivos y en mejorar los síntomas cognitivos en esquizoafectivos bipolares; aunque sin diferencias respecto del haloperidol en cuanto a la mejoría de los síntomas de la manía (42).

En otro estudio RCDC se comparó la eficacia de la olanzapina con la del haloperidol. Tanto en la población general de TEA como en el grupo que padecía el tipo bipolar de la enfermedad, los pacientes tratados con olanzapina mostraron una mejoría estadísticamente más significativa en la mayoría de las medidas de eficacia (incluyendo respuesta clínica) que los pacientes que recibieron tratamiento con haloperidol; no así el grupo de pacientes con subtipo depresivo (43).

La olanzapina y la risperidona resultaron ser superiores al haloperidol en el tratamiento de los episodios agudos del TEA (40, 42).

Quetiapina

En una muestra de 145 pacientes consecutivos con diagnóstico de trastorno bipolar (tipo maníaco, mixto o depresivo), depresión mayor con síntomas psicóticos, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo (tipo bipolar o depresivo), trastorno delirante o trastorno psicótico no especificado, se observó que aquellos que presentaban diagnóstico de trastorno bipolar (tipo maníaco, mixto o depresivo) y trastorno esquizoafectivo (tipo bipolar) presentaron una tasa de respuesta mayor a la quetiapina (> 74%) en comparación con los pacientes esquizofrénicos, aunque sin alcanzar significación estadística, motivo por el cual Zárate y cols. propugnan la utilización de este ASG en pacientes bipolares y esquizoafectivos (44).

Aripiprazol

El aripiprazol es más eficaz que el haloperidol en revertir los síntomas depresivos del TEA y este efecto podría explicarse por su actividad neuromoduladora sobre los sistemas de dopamina-serotonina. También parece ser eficaz –a largo plazo– en mejorar los déficit neurocognitivos (aprendizaje verbal, memoria de trabajo y resolución de problemas) asociados al TEA crónico (45).

En el análisis *post hoc* de dos ensayos en los que se estudió la eficacia, seguridad y tolerabilidad de dosis fijas de aripiprazol (15 y 30 mg/d, 20 y 30 mg/d) versus placebo (uno de los cuales es el mencionado *ut supra*), Glick y cols. encontraron una mejoría significativa en los pacientes que recibieron el antipsicótico. La mejoría psicopatológica fue medida mediante el uso de la escala PANSS. Asimismo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las cifras de colesterol total, glucemia y peso de los pacientes que recibieron el ASG y aquellos que recibieron placebo. Sí se encontró un descenso estadísticamente significativo en los niveles de prolactina de los pacientes que recibieron aripiprazol (46).

Ziprasidona

En un estudio RCDC se estudió la eficacia de la ziprasidona en el TEA. Se asignó a un total de 115 pacientes hospitalizados por un episodio agudo de TEA a dosis fijas de ziprasidona (40 mg/d; 80 mg/d; 120 mg/d; 160 mg/d) o placebo durante el lapso de 4 a 6 semanas. La ziprasidona parece ser superior al placebo en el tratamiento, tanto de síntomas afectivos como síntomas psicóticos, con una baja incidencia de efectos colaterales. La mejoría parece acentuarse con el incremento en la dosis de este ASG (47).

Se ha demostrado la utilidad de la ziprasidona en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia y el TEA, pues es capaz de controlar los síntomas positivos y ejerce un efecto terapéutico directo sobre los síntomas negativos; además, reduce el riesgo de recidivas (48).

Paliperidona

La paliperidona es el único antipsicótico que se ha ensayado en un estudio RCDC en una muestra específica de pacientes con trastorno esquizoafectivo. En este estudio se evaluó la eficacia y tolerabilidad de la paliperidona de liberación extendida como monoterapia, en dos rangos de dosis (6 y 12 mg/d), en 316 pacientes con sintomatología aguda de TEA, durante el lapso de 6 semanas. La paliperidona de liberación extendida mostró ser eficaz en mejorar los síntomas psicóticos y afectivos de este grupo de pacientes. Además, también mostró ser eficaz en combinación con estabilizadores del ánimo o antidepresivos según los sujetos presentarían sintomatología maníaca, depresiva o mixta al inicio del estudio (49).

Clozapina

La clozapina parece ser una droga especialmente útil en pacientes con TEA, esté o no asociada con estabilizadores del ánimo (50). Además, está indicada en la esquizofrenia y el TEA para reducir el riesgo de recurrencia

de la conducta suicida en los pacientes que se considera están en riesgo crónico de presentarla (51).

Estabilizadores del ánimo

Litio

El litio reduce el número de episodios de TEA (52, 53). Además, parece ser más eficaz en pacientes con TEA que en pacientes esquizofrénicos (54).

Los primeros estudios en los que se utilizó el litio demostraron que este ión presentaba una eficacia similar a la de la clorpromazina en el tratamiento del TEA (32, 33) excepto en los pacientes esquizoafectivos “agitados” o “altamente activos”, en los que el litio resultó inferior que dicho antipsicótico (34, 35). Es decir, que el litio podría ser la opción terapéutica en el episodio maníaco agudo del TEA siempre y cuando los pacientes no se encuentren demasiado excitados (55).

Parece ser más eficaz en pacientes con TEA con síntomas principalmente afectivos esquizomaniacos y menos en pacientes esquizodepresivos (32, 56, 57) o con elevado número de episodios previos (53) y el tiempo de respuesta es considerablemente mayor (el doble) en los esquizomaniacos que en la manía bipolar (57).

Extrapolando los datos obtenidos para el trastorno bipolar, Baethge (55) considera que el litio puede ser particularmente útil en el TEA afectivo con historia familiar de trastorno bipolar y con un curso episódico de la enfermedad (58). También en pacientes con alto riesgo de suicidio (59, 60).

Un metaanálisis de ensayos aleatorizados indica una reducción a largo plazo del riesgo de suicidio, de conductas autolesivas y de la mortalidad global en pacientes afectivos y con TEA en tratamiento con litio (61).

Antidepresivos

Kramer y cols. encontraron que en pacientes esquizodepresivos el agregado de desipramina o amitriptilina al haloperidol producía peores resultados que la monoterapia con el antipsicótico (62).

Además, ciertos autores no acuerdan con el uso de antidepresivos en pacientes con TEA, dadas las propiedades estabilizantes del ánimo de los ASG (63, 64).

Anticonvulsivantes

Carbamazepina

Dos estudios controlados indican que tanto la carbamazepina como el litio se mostraron eficaces en prevenir recurrencias en pacientes esquizomaniacos; sin embargo, la carbamazepina parece ser más eficaz que el litio en la prevención de recurrencias en pacientes esquizodepresivos (65, 66). En este mismo estudio, los pacientes se sintieron subjetivamente más satisfechos con la carbamazepina que con el litio.

Okuma (67), por su parte, no encontró mayor eficacia en el empleo de la combinación de antipsicóticos y carbamazepina que en la combinación de antipsicóticos y placebo.

No existe suficiente evidencia de que la carbamazepina –en monoterapia o en combinación– sea eficaz en el tratamiento de la fase aguda del TEA (68).

Ácido valproico

El ácido valproico es útil en el tratamiento del TEA, aunque resulta mejor para los síntomas maníacos que para los depresivos. También puede ser útil para el tratamiento de la agresión en este tipo de pacientes. Sin embargo, aún no se han establecido tratamientos a largo plazo con este estabilizador (54).

De hecho, Basan (69) no encontró suficiente información que avale el uso de ácido valproico en esquizofrenia y psicosis símil-esquizofrénica tal como se lo utiliza en el tratamiento de la manía aguda y Flynn (70) cuestiona el uso de este estabilizador en el tratamiento agudo del TEA.

Lamotrigina

La lamotrigina podría ser útil en el tratamiento agudo de pacientes esquizodepresivos, pero no se cuenta aún con estudios controlados (63).

Criterios generales para el tratamiento farmacológico del trastorno esquizoafectivo

El *SAD Working Group* (Grupo de Trabajo en TEA –por SAD, su sigla en inglés: *Schizoaffective Disorder*) ha establecido, entre sus puntos de consenso, que el tratamiento agudo de los síntomas psicóticos del TEA debe incluir la administración de un antipsicótico (2, 71).

Sin embargo, el subtipo de TEA debe guiar el tratamiento de mantenimiento. Este grupo de trabajo recomienda el agregado de un estabilizador del ánimo para el TEA tipo bipolar, al menos cuando los síntomas maníacos no responden adecuadamente a la monoterapia con el antipsicótico (2).

En pacientes con TEA tipo depresivo, la adherencia al tratamiento antipsicótico puede ayudar a alcanzar el control sintomático, estabilizando el humor y limitando la frecuencia y severidad de los episodios psicóticos. Sin embargo, el agregado de antidepresivos parece ser sensato si los síntomas depresivos persisten aun cuando los síntomas psicóticos se han estabilizado. Si el antidepresivo produce un viraje de los síntomas depresivos a los síntomas maníacos en un paciente con TEA, entonces se deberá cambiar el diagnóstico a un TEA tipo bipolar (2).

Tratamiento en la etapa aguda

El primer objetivo del tratamiento farmacológico es alcanzar el control sintomático. Los antipsicóticos constituyen la primera línea en el tratamiento del TEA, particularmente durante los episodios agudos (2, 63, 71, 72, 73).

La selección del antipsicótico dependerá del subtipo de TEA, de la sintomatología, de las comorbilidades psiquiátricas y clínicas y de la adherencia al tratamiento (2). No se deberá descartar la eficacia del tratamiento antipsicótico antes de transcurridas 8 a 12 semanas de alcanzada la dosis óptima del mismo (30).

Los resultados de ensayos clínicos randomizados apoyan el uso de haloperidol, risperidona, olanzapina, aripiprazol, ziprasidona y clozapina en la fase aguda del TEA (30).

De entre los antipsicóticos disponibles, se prefiere optar por los ASG por su mejor perfil de tolerabilidad, incluyendo la menor incidencia de efectos extrapiramidales agudos y crónicos asociados a su uso (30).

Además, la información disponible sugiere que los ASG son útiles para el tratamiento de los síntomas psicóticos pero que también poseen propiedades estabilizantes del ánimo –sin importar si los síntomas son maníacos o depresivos– y que la risperidona, la olanzapina y la quetiapina podrían ser suficientes para permitir una monoterapia con estos agentes al menos en un grupo de pacientes con TEA (63, 74, 75).

Por otra parte, los ensayos RCDC de ASG utilizados en monoterapia en muestras mixtas de esquizofrénicos y esquizoafectivos muestran que estos pacientes presentan mejorías significativas en los síntomas, rehabilitación social y calidad de vida cuando se los compara con pacientes que han recibido tratamiento con APG (2, 63, 76).

Algunos ASG (olanzapina, risperidona y ziprasidona) podrían producir una mejoría en la cognición en pacientes con TEA (77, 78).

Finalmente, diremos que en un estudio observacional de seguimiento realizado en Finlandia, Tiihonen y cols. (79) encontraron que existen diferencias en la efectividad de estos fármacos cuando se utilizan en una población amplia de sujetos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. En comparación con los pacientes que recibieron haloperidol, tomado como fármaco de referencia, solo los pacientes tratados con perfenazina de acción prolongada, clozapina u olanzapina a las dosis estándar recomendadas presentaron menor riesgo de interrupción del tratamiento y de rehospitalización.

Los antipsicóticos más estudiados para el tratamiento del TEA son la risperidona y la olanzapina. Sin embargo, la paliperidona constituye el único ASG que ha sido estudiado en un ensayo RCDC que incluía una muestra pura de pacientes esquizoafectivos; y es el único ASG que se encuentra específicamente aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA, por su sigla en inglés) para el tratamiento del TEA (2, 49).

En el **tratamiento agudo de la esquizomanía** resulta más importante el antipsicótico que el estabilizador del ánimo, aunque de cara al tratamiento de mantenimiento es útil prescribir este último desde la fase aguda, especialmente en los casos más graves. La respuesta de estos pacientes al estabilizador es, por lo general, más lenta y menos satisfactoria (72).

En el **tratamiento agudo del TEA tipo depresivo** se debe apuntar, en primera instancia, a la adherencia al tratamiento antipsicótico, ya que en muchos casos, los síntomas depresivos mejoran con el tratamiento antipsicótico, sin necesidad del agregado de otros fármacos (80).

Sin embargo, muchos autores defienden el uso de antipsicóticos y antidepresivos, en este caso preferentemente antidepresivos tricíclicos (ADTC), pero otros abogan por el uso de antipsicóticos y antiparkinsonianos exclusivamente (3).

En estos pacientes, el litio o los antiepilépticos no parecen ser útiles aunque sí podría serlo la lamotrigina asociada a antipsicóticos (81); mientras que la terapia electroconvulsiva es probablemente uno de los tratamientos más eficaces (82).

Ha de notarse que el patrón de respuesta al tratamiento de estos pacientes (TEA tipo depresivo) es un factor más que indica su mayor proximidad nosológica a la esquizofrenia que a la depresión, hecho que no ocurre con los esquizoafectivos bipolares (80).

El **TEA bipolar en fase depresiva** se trata de forma similar a la depresión bipolar con síntomas psicóticos, es decir, con estabilizadores del ánimo, antidepresivos y antipsicóticos. Si es posible deben evitarse los ADTC por el riesgo de inducción de ciclos rápidos (80).

En el **tratamiento de los episodios mixtos**, se utilizan antipsicóticos atípicos en combinación con ácido valproico o incluso carbamazepina. La terapia electroconvulsiva también debe ser tenida en cuenta (80).

Tratamiento de mantenimiento

El mejor tratamiento de mantenimiento es la continuación del administrado durante la fase aguda, si este ha sido efectivo. Por ser un trastorno crónico, el tratamiento debe ser contemplado a largo plazo (80).

Los estudios a largo plazo respaldan el uso de litio o carbamazepina como fármacos estabilizadores del ánimo de primera elección en el tratamiento de mantenimiento del TEA, ya sea en monoterapia o añadidos al tratamiento antipsicótico (30).

En los pacientes con TEA tipo bipolar que han superado los síntomas maníacos se puede reducir la dosis del antipsicótico, pero sin retirarlo completamente, a la vez que se mantiene el estabilizador del ánimo (80).

Los pacientes con TEA tipo depresivo que hayan respondido a la combinación de antipsicóticos y antidepresivos deberán continuar con ambos fármacos a largo plazo.

La carbamazepina podría ser más eficaz que el litio en la prevención de episodios depresivos en pacientes con TEA tipo depresivo (65, 66).

En pacientes con escasa adherencia a la medicación, se plantea la posibilidad de utilizar risperidona de depósito cada dos semanas (83).

Tratamiento de los pacientes refractarios

La clozapina parece ser el fármaco de elección en distintas poblaciones de pacientes psicóticos que presentan resistencia al tratamiento con otros antipsicóticos (30).

Además, en un estudio RCDC, la terapia combinada de litio y clozapina demostró ser segura y eficaz en pacientes esquizoafectivos refractarios a la monoterapia con clozapina (56).

TRASTORNO ESQUIZOFRENIFORME

Introducción

Los “estados esquizofreniformes” fueron descriptos por Langfeldt en 1939. Tras la introducción de los tratamientos somáticos (terapia electroconvulsiva, shock insulínico, shock cardiazólico) en la década de 1940, se comenzó a observar que algunos casos de “esquizofrenia” respondían favorablemente a estos tratamientos, mientras que otros no mostraban respuesta favorable alguna. Langfeldt asumió que los resultados terapéuticos contradictorios se debían a la falta de homogeneidad de lo que se llamaba “esquizofrenia”. Se propuso, entonces, diferenciar un grupo nuclear de esquizofrénicos con pronóstico desfavorable de un grupo de *psicosis esquizofreniformes* que presentaban un pronóstico mucho mejor. Entre los criterios que utilizó Langfeldt para describir a estas psicosis esquizofreniformes, se encuentran: (i) inicio agudo, generalmente en relación a un factor precipitante; (ii) presencia de confusión durante el episodio agudo; (iii) ausencia de personalidad esquizoide; (iv) constitución corporal pícnica (84).

Como se puede apreciar, y tal como ocurrió con las psicosis esquizoafectivas agudas de Kasanin, esta definición

de Langfeldt no fue respetada en las sucesivas ediciones del DSM. Este manual, en su cuarta edición revisada (DSM-IV-TR), define al trastorno esquizofreniforme por la presencia de síntomas que cumplen el criterio A para esquizofrenia; sin embargo, la duración del trastorno –incluyendo las fases prodrómica, activa y residual– debe ser mayor a un mes pero menor a seis meses (21). Vale decir que, virtualmente, la única diferencia entre el diagnóstico de esquizofrenia y el de trastorno esquizofreniforme es la duración mayor a seis meses de la primera. Por lo demás, ambas comparten la presencia de síntomas positivos, mientras que en el manual, las “características de buen pronóstico” (ver Tabla 6) figuran como especificadores aunque sin ser esenciales para realizar el diagnóstico clínico (84).

Es por esta convivencia diagnóstica de pacientes con y sin características de buen pronóstico que en muchos trabajos se postula que este trastorno constituye una categoría heterogénea y que muchos pacientes con trastorno esquizofreniforme cumplirían más tarde criterios diagnósticos para esquizofrenia (85, 86). Zárate (87), por ejemplo, encontró una rotación diagnóstica a esquizofrenia luego de transcurridos dos años del episodio índice. Sin embargo, otros autores han encontrado una evolución más favorable para este tipo de pacientes (86, 88).

Tabla 6. Criterios diagnósticos para trastorno esquizofreniforme, según DSM-IV-TR (21).

Trastorno esquizofreniforme (DSM-IV-TR)
<p>A. Se cumplen los criterios A, D y E para la esquizofrenia.</p> <p>B. Un episodio del trastorno (incluidas las fases prodrómica, activa y residual) dura al menos 1 mes, pero menos de 6 meses (cuando el diagnóstico debe hacerse sin esperar a la remisión, se calificará como “provisional”).</p> <p>Especificar si:</p> <p>Sin características de buen pronóstico</p> <p>Con características de buen pronóstico: indicadas por dos (o más) de los siguientes ítems:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inicio de síntomas psicóticos acusados dentro de las primeras 4 semanas del primer cambio importante en el comportamiento o en la actividad habitual. 2. Confusión o perplejidad a lo largo del episodio psicótico. 3. Buena actividad social y laboral premórbida. 4. Ausencia de aplanamiento o embotamiento afectivos.

Tratamiento

Los antipsicóticos constituyen el tratamiento de elección. McCue y cols. demostraron una mayor eficacia del haloperidol, risperidona y olanzapina que el aripiprazol, quetiapina y la ziprasidona en pacientes con psicosis aguda (esquizofrenia, TEA, trastorno esquizofreniforme) (89).

El tratamiento agudo del trastorno esquizofreniforme es idéntico al que se emplea en cualquier psicosis aguda o en el momento agudo de exacerbación de la sintomatología esquizofrénica (brote). Su objetivo es alcanzar el control sintomático de la nutrida sintomatología psicótica: síntomas positivos (alucinaciones e ideas delirantes), insomnio, agitación y hostilidad (54).

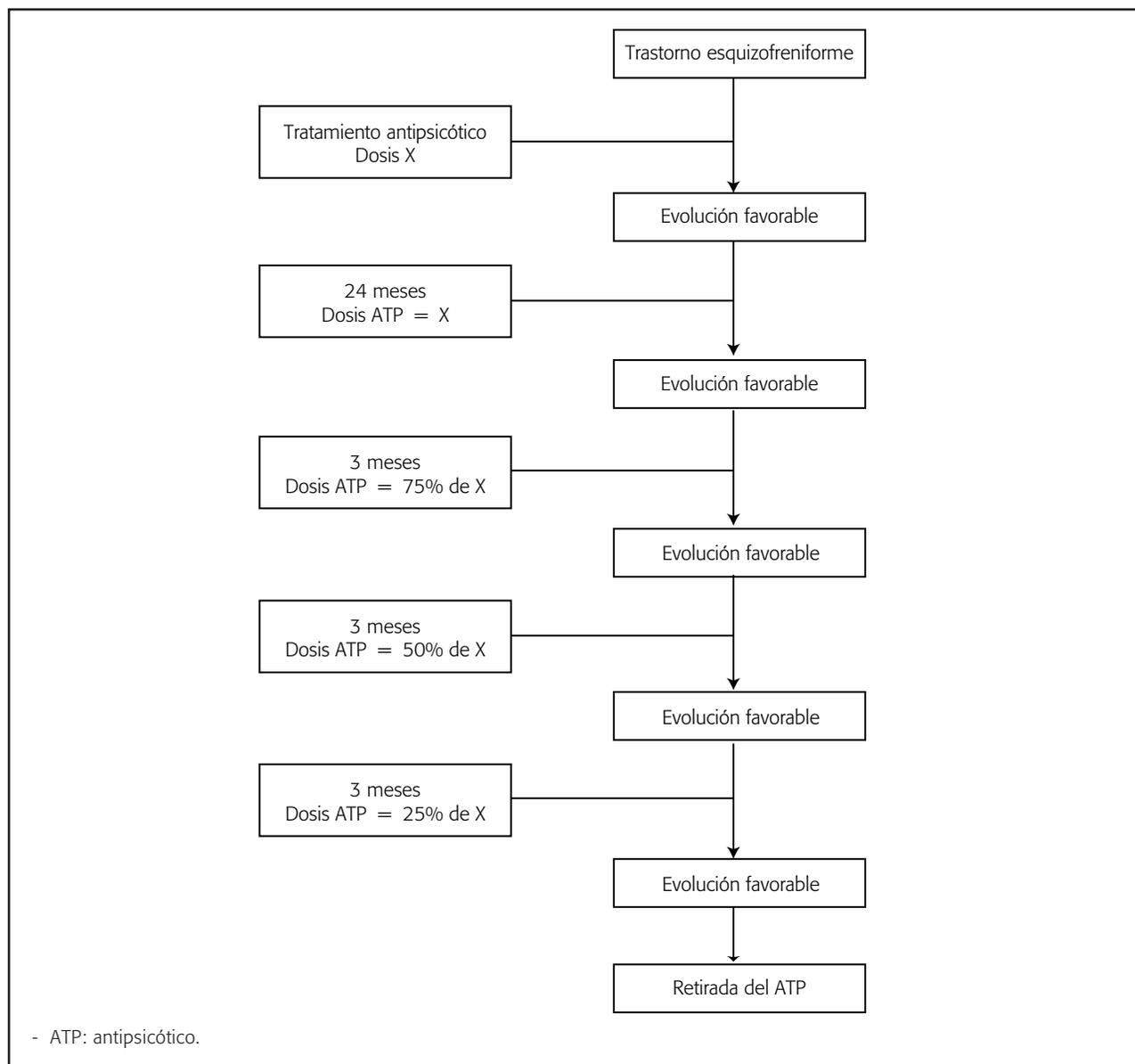
Los ASG constituyen el tratamiento de primera línea, y las dosis antipsicóticas que se utilizan son: risperidona (4-6 mg/d), paliperidona (6 mg/d), olanzapi-

na (10-20 mg/d), quetiapina (600 mg/d), ziprasidona (160 mg/d) o aripiprazol (15 mg/d). Si existe un control inadecuado de la agitación, se recomienda añadir una benzodiacepina como medicación coadyuvante. El lorazepam, en una dosis de 1 a 2 mg –vía oral o intramuscular– cada 2 h, según necesidad, es la benzodiacepina de elección por su vida media corta, la ausencia de metabolitos activos y su buena absorción intramuscular. Luego se la puede utilizar en dosis de 1 a 2 mg cada 4 a 6 h, durante una semana. El agregado de un APG (ej. haloperidol) debería reservarse solamente para pacientes cuyos síntomas no logran ser controlados por las otras dos medicaciones (54).

Tal como se mencionara *ut supra*, algunos estudios de seguimiento de pacientes han mostrado una tasa de evolución de los mismos hacia la esquizofrenia, motivo por el cual se ha cuestionado la conveniencia de retirar

el tratamiento a los 6 meses. Hoy algunos autores recomiendan mantener el tratamiento con antipsicóticos al menos durante 2 años y solo entonces retirar lentamente el fármaco (90) (ver Figura 1).

Figura 1. Tratamiento antipsicótico en el trastorno esquizofreniforme (modificado de 90).



TRASTORNO PSICÓTICO BREVE

Introducción

El trastorno psicótico breve tiene su origen en la psiquiatría centroeuropea y escandinava, aunque también con representantes nipones y norteamericanos. Traduce la homogeneización de varios conceptos nacionales, a saber: (i) *bouffée délirante* (Francia); psicosis cicloides (Alemania); psicosis psicogénicas, constitucionales o reactivas (países escandinavos); esquizofrenias agudas curables (Suiza); esquizofrenias remitentes (EE.UU.); entre otros (84).

El rasgo distintivo de este tercer grupo de psicosis funcionales (no esquizofrénicas, no maniaco-depresivas) se desprenden del concepto de *reacción genuina* acuñado por

Jaspers (1913). Para este autor, eran característicos de estos episodios psicóticos breves los siguientes postulados: (i) la existencia de una experiencia traumática; (ii) la relación temporal estrecha entre estado reactivo con dicha experiencia traumática (por lo cual los síntomas resultaban “comprensibles”); (iii) conexión significativa del contenido de la experiencia traumática y el contenido de la reacción anormal; (iv) tendencia a la recuperación total, tras la resolución del trauma. Este último postulado fue modificado por otras escuelas, pues se vio que estos cuadros tendían a remitir en días a semanas, con restitución *ad íntegram*, aun no habiéndose solucionado el trauma en cuestión (91).

El concepto escandinavo de psicosis reactiva logró su lugar en la nosología norteamericana a través de los trabajos que realizó el estadounidense Mc Cabe en dicha península.

En el DSM-III-R se incluyó el diagnóstico de psicosis reactiva *breve* pero debido a la presencia de episodios psicóticos agudos con restitución y sin presencia de desencadenantes, este diagnóstico fue sustituido en el DSM-IV y DSM-IV-TR por el de trastorno psicótico breve (20, 21).

Para el manual norteamericano, el trastorno psicótico breve se caracteriza por la aparición súbita de al menos uno de los siguientes síntomas psicóticos: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, o comportamiento catatónico o gravemente desorganizado. El trastorno debe

durar al menos un día pero menos de un mes, y el paciente deber retornar a su nivel de funcionamiento premórbido (21). Nuevamente, y al igual que en el trastorno esquizofreniforme, se prioriza, por un lado, la presencia de síntomas positivos y por el otro, la duración. Y nuevamente, la codificación de la presencia o la ausencia de desencadenantes graves y la especificación de su inicio en el posparto, ya no resultan imprescindibles para un correcto delineamiento diagnóstico (21) (ver Tabla 7).

Tabla 7. Criterios diagnósticos para trastorno psicótico breve, según DSM-IV-TR (21).

Trastorno psicótico breve (DSM-IV-TR)
<p>A. Presencia de uno (o más) de los síntomas siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ideas delirantes, 2. alucinaciones, 3. lenguaje desorganizado (p. ej., disperso o incoherente), 4. comportamiento catatónico o gravemente desorganizado. <p>- Nota: no incluir un síntoma si es un patrón de respuesta culturalmente admitido.</p> <p>B. La duración de un episodio de la alteración es de al menos 1 día, pero inferior a 1 mes, con retorno completo al nivel premórbido de actividad.</p> <p>C. La alteración no es atribuible a un trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos, a un trastorno esquizoafectivo o a esquizofrenia y no es debido a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej. una droga, un medicamento) o de una enfermedad médica.</p> <p><i>Codificación basada en tipos:</i></p> <p>Con desencadenante(s) grave(s) (psicosis reactiva breve): si los síntomas psicóticos se presentan poco después y en aparente respuesta a uno o más acontecimientos que, solos o en conjunto, serían claramente estresantes para cualquier persona en circunstancias parecidas y en el mismo contexto cultural.</p> <p>Sin desencadenante(s) grave(s): si los síntomas psicóticos no se presentan poco después o no parecen una respuesta a acontecimientos que serían claramente estresantes para cualquier persona en circunstancias parecidas y en el mismo contexto cultural.</p> <p><i>Especificar si:</i></p> <p>De inicio en el posparto: si el inicio se produce en las primeras 4 semanas del posparto.</p>

Tratamiento

Se utilizan antipsicóticos en dosis similares a las utilizadas en el tratamiento agudo de la esquizofrenia, tal como se mencionó al abordar el tratamiento farmacológico del trastorno esquizofreniforme (ver arriba) (54).

El antipsicótico debe ser retirado a los 3 meses de producida la remisión clínica y solo reintroducir el tratamiento

ante la ocurrencia de un nuevo episodio psicótico (90).

Sin embargo, estudios recientes han encontrado una tasa de recurrencia de este trastorno cercana al 80% y una evolución hacia la esquizofrenia del 25 al 40%, motivo por el cual, tal como postulan Gil López y Huete Antón (90), no resulta raro que se proponga, en un futuro próximo, una estrategia terapéutica similar a la del trastorno esquizofreniforme (ver Figura 1) ■

Referencias bibliográficas

1. Brockington IF, Leff JP. Schizo-affective psychosis: definitions and incidence. *Psychol Med* 1979; 9 (1): 91-9.
2. Nasrallah HA, Goldberg JF, Correll CU. Differential diagnosis and therapeutic management of schizoaffective disorder. *Current Psychiatry* 2010; 9 (10): S1-S12.
3. Siris SG, Lavin MR. Schizoaffective disorder, schizophreniform disorder, and brief psychotic disorder. En: Kaplan HI, Sadock BJ (eds.). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995. p. 1019-1030.
4. Angst J, Felder W, Lohmeyer B. Course of schizoaffective psychoses: Results of a follow-up study. *Schizophrenia Bull* 1980; 6 (4): 579-585.
5. Lenz G, Simhandl C, Thau K, et al. Temporal stability of diagnostic criteria for functional psychoses. Results from the Vienna follow-up study. *Psychopathology* 1991; 24 (5): 328-335.
6. Marneros A, Deister A, Rohde A. Sociodemographic and pre-

- morbid features of schizophrenic, schizoaffective and affective psychoses. En: Marneros A & Tsuang MT. *Affective and Schizoaffective Disorders: Similarities and Differences*. Heidelberg: Springer Verlag; 1990. p. 23-33.
7. Berner P, Lenz G. Definitions of Schizoaffective Psychosis: mutual concordance and relationship to schizophrenia and affective disorder. En: Marneros A & Tsuang MT (eds.). *Schizoaffective Disorder*. Berlin: Springer-Verlag; 1986. p. 31-49.
 8. Abrams DJ, Arciniegas DB. Schizoaffective disorder. En: Fujii D & Ahmed I (eds.). *The Spectrum of Psychotic Disorders*. Neurobiology, etiology and pathogenesis. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 78-95.
 9. Kent S, Fogarty M, Yellowlees P. Heavy utilization of inpatient and outpatient services in a public mental health service. *Psychiatr Serv* 1995; 46 (12): 1254-1257.
 10. Dell'Osso L, Akiskal HS, Freer P, et al. Psychotic and nonpsychotic bipolar mixed states: Comparisons with manic and Schizoaffective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 243 (2): 75-81.
 11. Kasanin J. The acute schizoaffective psychoses. *Am J Psychiatry* 1933; 13: 97-126.
 12. Berner P, Gabriel E, Katschnig H, Kieffer W, Koehler K, Lenz G, Nutzinger D, Schanda H, Simhandl C. Diagnostic criteria for functional psychoses. 2^a ed. Cambridge University Press, 1992.
 13. Winokur A, Black DW, Nasrallah A. The schizoaffective continuum. En: Marneros A & Tsuang MT (eds.). *Affective and Schizoaffective Disorders: Similarities and Differences*. Heidelberg: Springer Verlag; 1990. p. 23-33.
 14. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington DC, American Psychiatric Association, 1952.
 15. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 2da ed. Washington DC, American Psychiatric Association, 1968.
 16. Monclús EG. Evolución histórica del concepto de trastorno esquizoafectivo. En: Benabarre A (ed.). *Trastornos esquizoafectivos*. Barcelona: Espaxs; 2007. p. 15-21.
 17. Strakowski SM. Schizoaffective disorder. Which symptoms should be treated first? *Current Psychiatry* 2003; 2 (1): 22-30.
 18. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria: Rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35 (6): 773-782.
 19. Kaplan HI, Sadock BJ. *Psiquiatría Clínica*. Editorial Médica Hispanoamericana, 1990.
 20. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4ta ed. Washington DC, American Psychiatric Association, 1994.
 21. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4ta ed, text rev. Washington DC, American Psychiatric Association, 2000.
 22. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva, World Health Organization, 1993.
 23. Horga G, Benabarre A. Manifestaciones clínicas, evolución y pronóstico del trastorno esquizoafectivo. En: Benabarre A (ed.). *Trastornos esquizoafectivos*. Barcelona: Espaxs; 2007. p. 33-57.
 24. Tsuang MT. Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first-degree relatives of patients with schizoaffective disorders. *Br J Psychiatry* 1991; 158 (2): 165-170.
 25. Evans JD, Heaton RK, Paulsen JS, et al. Schizoaffective disorder: a form of schizophrenia or affective disorder? *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (12): 874-882.
 26. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16 (2 Suppl 1): 4S-14S.
 27. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, et al. Examining the validity of DSM-III-R schizoaffective disorder and its putative subtypes in the Roscommon Family Study. *Am J Psychiatry* 1995; 152 (5): 755-764.
 28. Crow TJ. Nature of the genetic contribution to psychotic illness – a continuum viewpoint. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81 (5): 401-408.
 29. Cheniaux E, Landeira-Fernández J, Lessa Telles L, et al. Does schizoaffective disorder really exist? A systematic review of the studies that compared schizoaffective disorder with schizophrenia or mood disorders. *J Affect Disord* 2008; 106 (3): 209-217.
 30. Benabarre A, Horga G. Tratamiento de los trastornos esquizoafectivos. En: Benabarre A (ed.). *Trastornos esquizoafectivos*. Barcelona: Espaxs; 2007. p. 121-167.
 31. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorders, 2005. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Aust NZ J Psychiatry* 2005; 39 (1-2): 1-30.
 32. Alexander PE, van Kammen DP, Bunney WE. Antipsychotic effects of lithium in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 283-287.
 33. Brockington IF, Kendell RE, Kellet JM, Curry H, Wainwright S. Trials of lithium, chlorpromazine and amitriptyline in schizoaffective patients. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 162-8.
 34. Johnson G, Gershon S, Burdock EI, Floyd A, Hekimian L. Comparative effects of lithium and chlorpromazine in the treatment of acute manic states. *Br J Psychiatry* 1971; 119: 267-276.
 35. Prien RF, Caffey EM Jr, Klett CJ. A comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of excited schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27: 182-9.
 36. Mattes JA, Nayak D. Lithium versus fluphenazine for prophylaxis in mainly schizophrenic schizo-affectives. *Biol Psychiatry* 1984; 19: 445-9.
 37. Muller-Siecheneder F, Muller MJ, Hillert A, Szegedi A, Wetzel H, Benkert O. Risperidone versus haloperidol and amitriptyline in the treatment of patients with a combined psychotic and depressive syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18 (2): 111-120.
 38. Keck PE Jr, Wilson DR, Strakowski SM, McElroy SL, Kizer DL, Balisteri TM, et al. Clinical predictors of acute risperidone response in schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (10): 466-470.
 39. Ceskova E, Svestka J. Double-blind comparison of risperidone and haloperidol in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Pharmacopsychiatry* 1993; 26 (4): 121-124.
 40. Janicak PG, Keck PE Jr, Davis JM, Kasckow JW, Tugrul K, Dowd SM, et al. A double-blind, randomized, prospective evaluation of the efficacy and safety of risperidone versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21 (4): 360-368.
 41. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Eng J Med* 2002; 346 (1): 16-22.
 42. Tohen M, Zhang F, Keck PE, Feldman PD, Rissler RC, Tran PV, Breier A. Olanzapine versus haloperidol in schizoaffective disorder, bipolar type. *J Affect Disord* 2001; 67 (1-3): 133-140.
 43. Tran PV, Tollefson GD, Sanger TM, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. *Br J Psychiatry* 1999; 4: 15-22.
 44. Zárate CA Jr, Rothschild A, Fletcher KE, Madrid A, Zapatel J. Clinical predictors of acute response with quetiapine in psychotic mood disorders. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (3): 185-189.
 45. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60 (7): 681-690.
 46. Glick ID, Mankoski R, Eudicone JM, Marcus RN, Tran QV, Assunção-Talbott S. The efficacy, safety, and tolerability of aripiprazole for the treatment of schizoaffective disorder: results from a pooled analysis of a sub-population of subjects from two randomized, double-blind, placebo-controlled, pivotal trials. *J Affect Disord* 2009; 115 (1-2): 18-26.
 47. Keck PE Jr, Reeves KR, Harrigan EP, Ziprasidone Study Group. Ziprasidone in the short-term treatment of patients with schizoaffective disorder: results from two double-blind, placebo-controlled, multicenter studies. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21 (1): 27-35.
 48. Gunasekara NS, Spencer CM, Keating GM. Ziprasidone: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder.

- Drugs* 2002; 62 (8): 1217-1251.
49. Canuso CM, Lindenmayer JP, Kosik-González C, Turkoz I, Carothers J, Bossie CA, Schooler NR. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of 2 dose ranges of paliperidone extended-release in the treatment of subjects with schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2010; 71 (5): 587-598.
 50. Zárate CA Jr, Tohen M, Baldessarini RJ. Clozapine in severe mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (9): 411-417.
 51. Virani AS, Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ (eds.). Clinical handbook of psychotropic drugs. 18th rev. ed. Hogrefe & Huber Publishers, 2009.
 52. Baastrop PC, Schou M. Lithium as a prophylaxis agent. *Arch Gen Psychiatry* 1967; 16: 162-172.
 53. Angst J, Weis P, Grof P, Baastrop C, Schou M. Lithium prophylaxis in recurrent affective disorders. *Br J Psychiatry* 1970; 116: 604-613.
 54. Labbate LA, Fava M, Rosenbaum JF, Arana GW. Handbook of psychiatric drug therapy. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
 55. Baethge C. Biological treatment of schizoaffective disorders. En: Marneros A, Akiskal HS (eds.). The overlap of affective and schizophrenic spectra. New York: Cambridge University Press; 2007. p. 248-263.
 56. Small JG, Klapper MH, Malloy FW, Steadman TM. Tolerability and efficacy of clozapine combined with lithium in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 223-228.
 57. Goodnick PJ, Meltzer HY. Treatment of schizoaffective disorders. *Schizophr Bull* 1984; 10: 30-48.
 58. Passmore MJ, Garnham J, Duffy A, et al. Phenotypic spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disord* 2003; 5: 110-114.
 59. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 5): 44-52.
 60. Müller-Oerlinghausen B, Felber W, Berghöfer A, Lauterbach E, Ahrens B. The impact of lithium long-term medication on suicidal behavior and mortality of bipolar patients. *Arch Suicide Res* 2005; 9: 307-319.
 61. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005; 162 (10): 1805-1819.
 62. Kramer MS, Vogel WH, DiJohnson C, et al. Antidepressants in "depressed" schizophrenic inpatients: a controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 922-928.
 63. Levinson DF, Umopathy C, Musthaq M. Treatment of schizoaffective disorder and schizophrenia with mood symptoms. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (8): 1138-1148.
 64. Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (4): 509-516.
 65. Bellaire W, Demisch K, Stoll KD. Carbamazepin vs. Lithium. *Munich Medicalische Wissenschaft* 1990; 132 (Suppl 1): S82-6. En: Marneros A, Akiskal HS (eds.). The overlap of affective and schizophrenic spectra. New York: Cambridge University Press; 2007.
 66. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, et al. Lithium vs. carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder: a randomized study. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 1997; 247: 42-50.
 67. Okuma T, Yamashita I, Takahashi R, et al. A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenic and schizoaffective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80: 250-259.
 68. Leucht S, McGrath J, White P, Kissling W. Carbamazepine for schizophrenia and schizoaffective psychoses. Cochrane Database of Systematic Reviews (Online) 2003; 3: CD001258.
 69. Basan A, Leucht S. Valproate for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews (Online) 2004; 1: CD004028.
 70. Flynn J, Grieger T, Benedek DM. Pharmacologic treatment of hospitalized patients with schizoaffective disorder. *Psychiatr Serv* 2002; 53: 94-96.
 71. Jager M, Becker T, Weinmann S, et al. Treatment of schizoaffective disorder – a challenge for evidence-based psychiatry. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 121 (1): 22-32.
 72. McElroy SL, Keck PE Jr, Strakowski SM. An overview of the treatment of schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl 5): 16-21.
 73. Mensink GJ, Slooff CJ, Novel antipsychotics in bipolar and schizoaffective mania. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109 (6): 405-419.
 74. Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24 (2): 192-208.
 75. Baethge C, Gruschka P, Berghofer A, et al. Prophylaxis of schizoaffective disorder with lithium or carbamazepine: Outcome after a long-term follow-up. *J Affect Disord* 2004; 79 (1-3): 43-50.
 76. Golubovic B, Misic-Pavkov G, Gajic Z, et al. Evaluation of quality of life for patients with schizophrenic and schizoaffective disorders related to the use of antipsychotic therapy. *Med Arh* 2010; 64 (1): 37-40.
 77. Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (6): 1018-1028.
 78. Harvey PD, Siu CO, Romano S. Randomized, controlled, double-blind, multicenter comparison of the cognitive effects of ziprasidone versus olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychopharmacol (Berl)* 2004; 172 (3): 324-332.
 79. Tiihonen J, Walhbeck K, Lonnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JP, Volavka J, Haukka J. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalization due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* 2006; 333 (7561): 224.
 80. Vieta E. Trastornos bipolares y esquizoafectivos. En: Vallejo Rullola J. Introducción a la Psicopatología y la Psiquiatría. 7^{ma} ed. Barcelona: Masson; 2011. p. 258-285.
 81. Stahl SM. Anticonvulsants as mood stabilizers and adjuncts to antipsychotics: valproate, lamotrigine, carbamazepine, and oxcarbazepine and actions at voltage-gated sodium channels. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 738-739.
 82. Rojo JE, Morales L, Miró E. Indicaciones y eficacia de la TEC. En: Rojo JE, Vallejo J (eds.). Terapia electroconvulsiva. Barcelona: Masson-Salvat Medicina; 1994. p. 143-165.
 83. Lasser R, Bossie CA, Gharabawi G, et al. Efficacy and safety of long-acting risperidone in stable patients with schizoaffective disorder. *J Affect Disord* 2004; 83: 263-275.
 84. Marneros A, Pillmann F. Acute and transient psychoses. Cambridge, Cambridge University Press, 2004.
 85. Strakowski SM. Diagnostic validity of schizophreniform disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 815-824.
 86. Zhang-Wong J, Beiser M, Bean G, Iacono WG. Five-year course of schizophreniform disorder. *Psychiatr Res* 1995; 59: 109-117.
 87. Zárate CA, Tohen M, Land ML. First-episode schizophreniform disorder: comparisons with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2000; 46: 31-34.
 88. Möller HJ, Hohe-Schramm M, Cording-Tommel C, et al. The classification of functional psychoses and its implications for prognosis. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 467-472.
 89. McCue RE, Waheed R, Urcuyo L, Orendain G, Joseph MD, Charles R, Hasan SM. Comparative effectiveness of second-generation antipsychotics and haloperidol in acute schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 433-40.
 90. Gil López P, Huete Antón B. Antagonistas del receptor de la dopamina. Antipsicóticos de primera generación. En: Salazar M, Peralta C, Pastor FJ (eds.). Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica. 2^{da} ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.
 91. Jaspers K. *Psicopatología General*. México, Fondo de Cultura Económica, 1996.

Farmacogenética en psiquiatría: ¿qué tan lejos estamos de su aplicación clínica?

Federico Manuel Daray

*Médico especialista en Psiquiatría. Consultorios Externos, Hospital "Braulio A. Moyano".
Docente Autorizado, III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.
Investigador asistente, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).
E-mail: fdaray@hotmail.com*

Paulo César Maffia

*Laboratorio de Microbiología Molecular, Universidad Nacional de Quilmes (UNQ).
Investigador asistente, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).*

Rodolfo Pedro Rothlin

Profesor Titular Plenario, III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Andrea Emilse Errasti

*Docente autorizada, III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.
Investigadora adjunta, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).*

Resumen

La farmacogenética estudia cómo la variabilidad genética influye en la respuesta de los pacientes a los fármacos. Esta disciplina tendría mayor impacto en la práctica de aquellas especialidades médicas que tratan enfermedades complejas en las que la respuesta terapéutica es insuficiente y/o tiene elevados costos como es el caso de la psiquiatría. La presente es una revisión narrativa en la que se analizan los principales resultados de los estudios de farmacogenética realizados con los grupos de psicofármacos más relevantes y se analiza que falta para la incorporación de estos avances a nuestra práctica cotidiana. Se concluye que, a pesar de los notables progresos en el campo de la farmacogenética en los últimos 10 años, los estudios en psiquiatría no han sido concluyentes y que la utilización clínica de las pruebas de farmacogenética es aún muy limitada. No obstante, hay ciertos elementos alentadores acerca de la posibilidad de aplicación de estas herramientas para optimizar los tratamientos psiquiátricos.

Palabras clave: Farmacogenética - Farmacogenómica - Psiquiatría - Antipsicóticos - Antidepresivos - Estabilizadores del ánimo - Medicina personalizada.

PHARMACOGENETICS IN PSYCHIATRY: HOW FAR ARE WE FROM CLINICAL APPLICATION?

Summary

Pharmacogenetics studies how genetic variation influences the response of patients to drugs. This discipline has a greater impact in those medical specialties that treat complex diseases in which the therapeutic response is insufficient and/or have high costs such as psychiatry. This is a narrative review in which we analyze the main results of pharmacogenetic studies performed with the most relevant groups of psychoactive drugs and discusses missing for incorporating these advances into our daily practice. We conclude that despite the remarkable progress in the field of Pharmacogenetics in the last 10 years, studies in psychiatry have been inconclusive and the clinical use of pharmacogenetic testing is still limited. However, there are some encouraging elements about the applicability of these tools for the improvement of psychiatric treatments.

Key words: Pharmacogenetics - Pharmacogenomics - Psychiatry - Antipsychotics - Antidepressants - Mood Stabilizers - Personalized medicine.

1. Introducción

En el ejercicio de la psiquiatría es común observar que la respuesta individual de los pacientes a la misma droga administrada con un mismo esquema posológico varía considerablemente. Que las respuestas sean tan variables de un individuo a otro es función de una serie de factores, entre ellos los genéticos. La rama de la farmacología que estudia cómo la variabilidad genética influye en la respuesta de los pacientes a los fármacos se denomina farmacogenética (1).

Si bien el término farmacogenética fue empleado por primera vez por Vogel en 1959 (2), ya hacia fines de la década del 30 se habían reportado algunas observaciones aisladas que mostraban la ocurrencia de respuestas inusuales a drogas, dependiendo de factores innatos tal es el caso de los reportes de la porfiria inducida por drogas (3) y las variaciones en la actividad de las colinesterasas en conejos (4). Uno de los puntos relevantes en el desarrollo de la farmacogenética fue el caso del Dr. Smith, que marcó la relevancia clínica que podían tener los aportes de esta disciplina. Este caso ocurrió en mayo del año 1975, cuando cinco residentes del St. Mary's Hospital Medical School en Inglaterra tomaron parte como voluntarios en un estudio donde se evaluaba el efecto de la debrisoquina, un fármaco antihipertensivo de uso en esa época. Luego de que cada voluntario tomara una única dosis oral de 40 mg, se procedió a evaluar la presión y a recolectar la orina. Después de una hora sin incidentes, uno de los voluntarios, un farmacólogo llamado Robert Smith, comenzó a sentirse mareado e incapaz de mantenerse en pie. Su presión arterial descendió bruscamente (70/50 mmHg) y tuvo que permanecer acostado para evitar un síncope. Luego, se resuelven gradualmente los síntomas, pero con efectos que continúan durante dos días. Por el contrario, los demás voluntarios se sintieron bien durante toda la observación (5). Años más tarde, se reconoció que la enzima que metabolizaba la debrisoquina (en aquel momento llamada debrisoquina hidroxilasa, hoy denominada citocromo P450 2D6) es una enzima altamente polimórfica y que este polimorfismo da lugar, entre otros, a fenotipos de metabolización pobre (o deficientes como el del Dr. Smith) y abrieron el camino para el fundamento genómico de la farmacogenética (5). Otro hito relevante en el desarrollo de la farmacogenética fue cuando se describió que las variaciones en las respuestas a los fármacos no solo se observaban entre individuos de una misma población, sino también entre poblaciones (6). Finalmente, el más reciente impulsor de esta disciplina fue el proyecto genoma humano; desde entonces los avances en nuestros conocimientos y en las técnicas genéticas nos permitieron pasar de estudiar las variaciones a nivel de un gen a estudiar las variaciones del genoma en forma completa.

Esto último también ha llevado a algunos cambios en la nomenclatura. Los términos farmacogenética y farmacogenómica suelen emplearse indistintamente y así serán empleados a lo largo de esta revisión. Sin embargo, entre ellos existen algunas diferencias que tiene sentido aclarar por una cuestión conceptual. La farmacogenética usa información existente y conceptos basados en hipótesis

sobre el mecanismo de las enfermedades para la selección de "genes candidatos" que serán evaluados luego para ver qué relación guardan con el fenotipo estudiado. Mientras que, los estudios de farmacogenómica, no se focalizan en un gen sino en el estudio de la variabilidad a nivel del genoma completo. Es decir, la diferencia entre ambas está dada por su objeto de estudio y, consecuentemente, en las técnicas empleadas. La importancia para la psiquiatría es que muchas veces no conocemos con exactitud ni la fisiopatología de las enfermedades mentales ni los mecanismos de acción de las drogas. Esto hace que la selección de un "gen candidato" sea compleja o sesgada. Es ahí donde el estudio del genoma en forma completa, sin estar basados en conocimientos previos o hipótesis específicas, puede dar resultados novedosos (7). En general, los estudios suelen emplear una u otra estrategia pero ambas son complementarias y podrían aplicarse a la misma cohorte de pacientes. El único inconveniente es que con cohortes pequeñas no se debe emplear los estudios de genoma completo ya que arrojarían muchos falsos positivos, estos estudios necesitan un gran número de pacientes (>1000).

El empleo de la farmacogenética cobra particular importancia en aquellas especialidades médicas que tratan enfermedades complejas en las que la respuesta terapéutica es insuficiente y/o tiene elevados costos, como es el caso de la psiquiatría (7). La variabilidad individual en la respuesta a los psicofármacos es un problema grave en el tratamiento de los pacientes con enfermedades mentales. Esto queda reflejado en los últimos y más grandes estudios de eficacia de psicofármacos financiados por el *National Institute of Mental Health* (NIMH). Tal es el caso del *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR*D), en el que pacientes con depresión mayor no psicótica fueron tratados secuencialmente con diferentes esquemas de tratamiento por 6 años. Este estudio demostró que solo el 37 % de los pacientes alcanzaron remisión con el empleo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS, fármacos de primera línea) y un 16% abandonó el tratamiento por intolerancia a la medicación (8). Peor todavía son los resultados del *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE), en el que pacientes con diagnóstico de esquizofrenia fueron tratados con una serie de antipsicóticos por 18 meses, en un escenario que reflejaría la práctica en el mundo real. Este estudio mostró que un 74 % de los pacientes abandonaron el tratamiento por la falta de eficacia o intolerancia (9). Por último, el *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder* (STEP-BD) obtuvo resultados similares en términos de falta de eficacia o intolerancia. En el mismo se evaluaba el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar con estabilizadores del ánimo y antidepresivos, mostrando que hasta un 75% de los pacientes presentaron síntomas de recaída en algún momento de su seguimiento. En síntesis, si bien un grupo pequeño de pacientes presenta remisión completa de los síntomas con los psicofármacos disponibles actualmente, la gran mayoría tiene una respuesta subóptima y, lo que es peor, muchos de ellos presentan efectos adversos que en varios casos son molestos y en otros ponen en juego la vida del paciente (10).

Actualmente, al prescribir un psicofármaco el médico, se basa en el método de prueba y error (11). Por esto, el esfuerzo en encontrar predictores de respuesta a los psicofármacos es muy importante y, en este contexto, la farmacogenética se proyecta como una alternativa (10).

Al momento de buscar predictores genéticos de respuesta a fármacos, una primera aproximación son los estudios que buscan la asociación entre “genes candidatos” y respuesta (eficacia o toxicidad). Los genes candidatos son aquellos genes que codifican para determinadas proteínas involucradas tanto en procesos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y excreción) como farmacodinámicos (variaciones en el sitio blanco de acción de la droga o en algún punto de las cascada de señalización intracelular). Esto, sin embargo, acarrea algunos problemas ya que muchas veces el efecto de las drogas depende de ambos en forma combinada y además, para gran parte de los psicofármacos no se conoce con exactitud el mecanismo de acción, por lo que la identificación de un gen candidato se torna compleja.

El objetivo de este trabajo es, en primer lugar, realizar una revisión narrativa de los principales resultados de los estudios de farmacogenética en relación con los grupos de psicofármacos más relevantes y, en segundo lugar, analizar qué tan lejos estamos de la incorporación de estos avances a nuestra práctica cotidiana. En el Anexo 1 se enumera un glosario de palabras relacionadas con el tema en cuestión y su significado.

2. Antidepresivos

Los primeros grupos farmacológicos empleados para el tratamiento de los Trastornos Depresivos fueron los Antidepresivos Tricíclicos (ATC) y los Inhibidores de la Monoamino Oxigenasa (IMAO). Si bien la eficacia de estos fármacos ha sido ampliamente demostrada, los mismos se asocian a numerosos efectos adversos, muchos de ellos de gravedad. Esto último impulsó el desarrollo de nuevas moléculas y llevó a que, hacia finales de la década de 1980, aparecieran una nueva clase de antidepresivos, los ISRS. Los fármacos de este grupo presentan una efica-

cia similar a la de los ATC o los IMAO pero con un perfil de efectos adversos más favorable, lo que hizo que ganaran popularidad y que su uso se extendiera rápidamente. Hoy son los fármacos de primera línea para el tratamiento de la Depresión Mayor (DM) y para otros trastornos psiquiátricos. A pesar de esto, los ISRS solo son efectivos en un subgrupo de pacientes y, si bien la aparición de efectos adversos de gravedad con estos fármacos es baja, un alto porcentaje de pacientes tiene efectos adversos de baja gravedad pero que llevan a la discontinuación del tratamiento, como los efectos adversos sexuales (12). En los últimos años, se han incorporado nuevos fármacos antidepresivos con diferentes mecanismos de acción. Dentro de estos se incluye a los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS), a los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND), a los inhibidores de la recaptación de noradrenalina (IRN), a los moduladores de la serotonina y a los moduladores de la serotonina y noradrenalina. En líneas generales, estos nuevos antidepresivos se asocian con la misma eficacia que los ISRS, pero con un perfil de efectos adversos diferente.

Se han publicado no menos de 120 artículos acerca de la farmacogenética de los antidepresivos. De todos los grupos farmacológicos, el más estudiado es el de los ISRS (13). Se revisarán los resultados más relevantes.

2.1. Estudios de farmacocinética

La gran mayoría de los estudios de farmacogenética y antidepresivos se han llevado a cabo para encontrar una asociación entre los genes que codifican para los CYP (enzimas que metabolizan a la mayoría de los antidepresivos) y la respuesta a los ISRS.

Los citocromos P450 (CYP) son una familia de hemoproteínas que se denominan de esta manera porque absorben la luz a una longitud de onda de 450 nm. Son las responsables de las reacciones de oxidación de fase I de la metabolización de los antidepresivos. Hay cerca de 50 variantes de estas enzimas, que han sido clasificadas en familias y subfamilias. Dentro de estas variantes, la más importante en la metabolización de los antidepresivos es el CYP 2D6 (Tabla 1) (14).

Tabla 1. Relevancia del CYP 2D6 en el metabolismo de los antidepresivos*.

Antidepresivos metabolizados exclusivamente por el CYP 2D6	Antidepresivos metabolizados principalmente por el CYP 2D6	Antidepresivos metabolizados mínimamente por el CYP 2D6
Desipramina	Amitriptilina	Citalopram
Doxepina	Bupropion	Escitalopram
Nortriptilina	Duloxetina	Fluvoxamina
Paroxetina	Imipramina	Sertralina
Venlafaxina	Mirtazapina	
	Trazodona	

* Tomado de Mrazek (14).

El CYP2D6 tiene la particularidad de ser una enzima que se expresa en forma constitutiva en el hígado. Debido a que esta enzima es constitutiva y no inducible, sus variantes genéticas y los inhibidores ambientales o xenobióticos son los únicos factores que pueden modificar su funcionamiento (13), motivo por el cual este citocromo es un buen candidato para realizar estudios farmacogenéticos.

El gen que codifica para el CYP 2D6 se encuentra en el cromosoma 22, en la región 22q13 y posee nueve exones. Es un gen altamente polimórfico, se han detectado cerca de 130 variantes alélicas, la base de datos con las variantes de esta enzima se actualiza continuamente y puede ser consultada en: <http://www.cypalleles.ki.se/> (14).

La mayoría de los individuos tienen 2 copias del CYP 2D6. Su genotipo se define en función de las características de estas dos copias (alelos). Las dos copias pueden corresponder a variantes alélicas activas. También puede ocurrir que una o las dos copias correspondan a variantes alélicas no funcionales o inactivas (no es necesario una copia activa del CYP 2D6 para vivir). Por otro lado, también puede ocurrir que un individuo tenga más de dos copias activas del gen para el CYP 2D6. Todo esto hace que existan una gran cantidad de genotipos posibles. Estos genotipos pueden dar lugar a una gran variedad de fenotipos. De hecho, una de las características más interesantes de este CYP es que existe una buena correlación entre el genotipo y fenotipo (la actividad metabólica de la enzima). Hoy podemos diferenciar cuatro fenotipos dependiendo de la combinación de alelos presentes en un individuo. Estos fenotipos son:

I. Metabolizador pobre (MP) o deficiente

Este fenotipo tiene un metabolismo más lento de lo normal y está representado por aquellos individuos que no hayan heredado ninguna copia activa del gen para el CYP 2D6. Puede ser que tengan dos copias de una enzima con una actividad disminuida o que posean una copia con actividad disminuida y la otra copia corresponda a un alelo no funcional o incluso que carezcan en absoluto de copias activas del gen (ambas copias no funcionales) (15). Este es el fenotipo que se asociaría clínicamente con menor metabolización, mayores concentraciones plasmáticas y mayor riesgo de aparición de efectos adversos.

II. Metabolizador intermedio (MI)

Es uno de los fenotipos más amplios y discutidos. Algunos denominan MI a aquellos individuos con una copia inactiva y otra con actividad reducida; mientras que, otros reservan este término para aquellos con una única copia activa del gen. Se considera que esta categoría posee interés únicamente a nivel experimental, ya que fenotípicamente los MI no parece que se distingan de los ME, es decir el funcionamiento enzimático en ambos grupos no tendría un impacto clínico relevante como si lo tienen los MP o los MU. Por esto, los fenotipos MI y los ME suelen agruparse cuando se realiza un genotipado orientado a la clínica.

III. Metabolizador extensivo (ME)

Los individuos que posean de una a dos copias activas del gen, tendrán un metabolismo normal. La mayor parte de la población muestra este genotipo.

IV. Metabolizador ultrarrápido (MU)

Este fenotipo está representado por aquellos individuos que tienen más de dos copias activas del gen. No todos los alelos parecen ser susceptibles de duplicación; se han detectado en los alelos *1, *2, *4, *10 y *35. De ellos, únicamente son activos los alelos *1, *2 y *35, mientras que *10 implica una actividad enzimática reducida y *4 codifica un enzima totalmente inactiva. Un individuo con más de dos copias de un alelo funcional expresará mayor cantidad de enzima, lo cual incrementará el metabolismo de toda sustancia que utilice esa enzima y por lo tanto menores concentraciones plasmáticas. En estos individuos, no se puede obtener un efecto terapéutico con la dosis estándar.

En síntesis, por un lado, los individuos con múltiples copias de genes activos serían MU y no alcanzarán niveles plasmáticos en el rango terapéutico con los esquemas de dosificación habituales. Mientras que, por otro lado, los individuos con copias no funcionales o inactivas que presentan un fenotipo MP, tendrían niveles plasmáticos elevados de los antidepresivos que son sustratos de estas enzimas y aumentando el riesgo de que desarrollen efectos adversos.

Por todo esto, genotipificar a los pacientes ayudaría a predecir mejor los niveles plasmáticos de los ISRS y ajustar las dosis según el caso. Sin embargo, los resultados de los estudios en los que se evaluaron la asociación entre los polimorfismos del CYP 2D6 y la respuesta a los antidepresivos son muy contradictorios y no permiten sacar una conclusión unívoca. Algunos estudios han reportado una asociación positiva entre las variantes del CYP 2D6 y los efectos terapéuticos (16-17) o los efectos adversos (16, 18-19); otros no han podido encontrar ninguna asociación (20-23). De todos los estudios realizados, el más importante, por el tamaño de su muestra, es el STAR*D. Este incluyó la genotipificación de 1877 sujetos y no pudo encontrar una asociación entre las variantes del CYP 2D6 y la eficacia o la tolerabilidad de los antidepresivos (24). Algunos autores explican las discrepancias por la heterogeneidad de las muestras (25).

Además de los genes que codifican para el CYP 2D6, otros genes candidatos que codifican para otras enzimas relacionadas con el metabolismo de los antidepresivos como el CYP 2C9, el CYP 2C19 y el CYP3A4 han sido estudiados con menor evidencia disponible (26).

2.2. Estudios farmacodinámicos

El mecanismo de acción de los ISRS está mediado principalmente por su acción sobre la neurotransmisión serotoninérgica. Por esto, diferentes eslabones de la neurotransmisión serotoninérgica han sido empleados como genes candidatos en estudios de farmacogenética.

El más estudiado ha sido el gen que codifica para el transportador de serotonina (SLC6A4) también llamado 5HTT o SERT. Este gen da origen a una proteína de mem-

brana que se comporta como un transportador activo de alta afinidad que, mediante la recaptación de la serotonina, modula su acción farmacológica (14).

El gen que codifica este transportador se ubica en el cromosoma 17 en la región 17q11.1-q12. El polimorfismo más frecuente del SCL6A4 es una variante localizada en su región promotora (5HTTLPR, *serotonin transporter gene promoter polymorphism*). La misma depende de una inserción/delección de 44 pares de bases que ha sido exhaustivamente estudiada desde el punto de vista farmacogenético. Este polimorfismo no afecta a la estructura proteica del transportador, lo que modifica es la actividad transcripcional del gen. Estas variantes polimórficas han sido clasificadas en dos categorías denominadas corta y larga. El alelo que lleva la delección es denominado alelo "s" (short en inglés) y es una variante con una reducida eficacia transcripcional, lo que determina una menor expresión de la proteína del recaptador. El alelo que lleva la inserción es denominado alelo "l" (long en inglés) y es una variante con una elevada eficacia transcripcional, lo que determina una mayor expresión de la proteína del recaptador (14).

Varios trabajos de farmacogenética han estudiado cómo estas variantes polimórficas influyen tanto en la eficacia como en la toxicidad de los ISRS.

En relación con los estudios de eficacia, Serretti y col. realizaron un metaanálisis en el que se exploraba la asociación entre el 5HTTLPR y la respuesta a los antidepresivos en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor o Trastorno Bipolar según DSM IV. En este trabajo, incluyeron los resultados de 15 estudios y un total de 1435 pacientes. Concluyeron que la presencia de la variante larga ("l") del 5HTTLPR se asociaba con mejores tasas de respuesta y remisión a los antidepresivos y que este efecto parecía ser independiente de factores étnicos (27).

Estos resultados alentadores se vieron opacados por los datos obtenidos del STAR*D, que no encontró asociación entre ninguno de los polimorfismos del 5HTT y la respuesta a los antidepresivos, a pesar de contar con una muestra de 1914 pacientes (28).

En relación con los estudios de toxicidad, Popp y col. describieron, en una muestra de 109 individuos internados por depresión, que los que presentaban una o dos copias del alelo "s" del 5HTTLPR tenían mayor frecuencia de efectos adversos (29). En este sentido, también ha sido descripto que individuos homocigotas para la variante "l" del 5HTTLPR presentaban con menor frecuencia efectos adversos gastrointestinales (30).

Otro de los efectos adversos asociados al uso de ISRS es el riesgo de aparición de manía inducida por antidepresivo (MIA). Nuestro metaanálisis, en relación con este tema, analizó 6 estudios con un total de 768 pacientes y mostró que existía una asociación moderada entre la variante "s" del 5HTTLPR y la MIA (Riesgo Relativo (RR) = 1,38; 95 % IC 0,98 – 1,93, p = 0.06) (31).

Otros genes candidatos, además del 5HTT, han sido evaluados. Un metaanálisis, evaluó la posible asociación entre la respuesta a antidepresivos y 16 variantes de genes candidatos (seleccionados por su papel en la farmacodinamia de los antidepresivos). De todos estos,

4 genes han demostrado asociarse con la respuesta a los antidepresivos: el gen para los receptores de serotonina 5HT1A y 5HT2A, el gen para la enzima triptófano hidroxilasa (TPH1) y el gen que codifica para el factor neurotrófico derivado del cerebro (*Brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) (32). En esta misma línea, es interesante remarcar que la asociación entre los polimorfismos del receptor 5HT2A y la respuesta antidepresiva también fue observada y reportada como uno de los resultados farmacogenéticos más alentadores del STAR*D (33).

3. Estabilizadores del ánimo

En concordancia con Ghaemi, consideramos que un estabilizador del ánimo es un fármaco que ha demostrado eficacia, en monoterapia, para el tratamiento de al menos 2 de las 3 fases del Trastorno Bipolar (manía aguda, depresión aguda y profilaxis de la manía o de la depresión) (34). Los fármacos que actualmente cumplen con este criterio son: el litio, los anticonvulsivantes: ácido valproico, la carbamacepina y la lamotrigina y alguno de los antipsicóticos atípicos (la farmacogenética de estos últimos será abordada en el próximo apartado).

En comparación con otros grupos farmacológicos, hay muy pocos trabajos publicados sobre la farmacogenética de los estabilizadores del ánimo. La gran mayoría se han centrado en el litio y su farmacodinamia; no se encontraron trabajos de relevancia sobre la farmacocinética de los estabilizadores del ánimo.

3.1. Estudios farmacodinámicos

Las dificultades que aparecen al estudiar la farmacogenética en relación al litio es que su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, lo que hace difícil la búsqueda de genes candidatos (35).

Las teorías actuales acerca de la farmacodinamia del litio consideran que el mecanismo de acción involucra una serie de pasos que son desencadenados por la inhibición de una serie de enzimas. De estas enzimas, las asociadas con la vía del inositol y la glicógeno sintasa quinasa-3 β (GSK-3 β) serían las más relevantes (36). Por lo que, los genes que codifican para estas enzimas fueron utilizados como genes candidatos en estudios de asociación. Dimitrova y col. no encontraron asociación entre 8 diferentes SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*, Anexo 1) de la mio-inositol monofosfatasa 2 (IMPA2) y la respuesta al litio en pacientes bipolares (37). En relación con la GSK-3 β , se ha descripto que uno de sus polimorfismos (-50 T/C) está asociado con una buena profiláctica del litio en una muestra de 88 pacientes bipolares (38). Sin embargo, estos resultados no han podido ser confirmados en otros estudios (39).

También se han explorado otros genes candidatos con resultados contradictorios. Entre ellos, podemos mencionar al gen para el BDNF y el 5HTTLPR. En relación con el primero, un estudio retrospectivo de 88 pacientes encontró que la variante Val/Met del gen para el BDNF se encuentra con mayor frecuencia en individuos de "excelente" respuesta al litio (40). Dos estudios posteriores no pudieron confirmar esta asociación (41-42). En relación

con el 5HTTLPR, en un pequeño estudio, Rybakowski y col. encontraron que la frecuencia del alelo "s" era significativamente mayor en pacientes no respondedores al litio en relación con aquellos pacientes que tenían una buena respuesta o una respuesta parcial (43). Este resultado no pudo ser replicado por Michelon y col., que empleando una muestra más grande de pacientes bipolares, no pudieron encontrar asociación entre los polimorfismos del 5HTTLPR y la respuesta al litio (42). Por todo esto, los resultados no son concluyentes.

Como se mencionó en la introducción, los avances técnicos en el campo de la genética permiten estudiar un extenso número de SNP sobre grandes áreas del genoma (*wide-genome studies*). Este tipo de estudios son importantes en psiquiatría, sobre todo para estudiar aquellas drogas cuyo mecanismo de acción no es conocido, dificultándose encontrar un gen candidato a rastrear en estudios de asociación. Estos avances se han aplicado a la farmacogenética del litio. Recientemente se publicaron los resultados de un estudio con 458 pacientes de la cohorte de pacientes bipolares del STEP-BD que fueron tratados con litio. El tiempo, hasta la recurrencia de un episodio afectivo, fue correlacionado con el genotipo de los pacientes. Si bien ninguno de los 1.4 millones de SNPs evaluados en el estudio cumplieron con los criterios estadísticos de asociación requeridos por el estudio, tres genes mostraron una tendencia a la asociación y se plantean como candidatos importantes para futuros estudios (44). Estos fueron los genes para el *Syndecan-2* (SDC-2), el *human homologue of Drosophila odd Oz (odz)-4* (ODZ4) y el gen que codifica para el receptor *glutamate/alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionate* AMPA (GRIA2). El SDC-2 codifica para un proteoglicano de la superficie celular que desempeña un papel central en la formación de las dendritas en el hipocampo, el ODZ4 está implicado en la morfogénesis cerebral y el GRIA2 es el que codifica para una subunidad del receptor ionotrópico para glutamato, cuya expresión estaría regulada por el litio (44).

4. Antipsicóticos

En la década de 1950, se empleó por primera vez la clorpromazina para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico, este hito marcó la aparición del primer tra-

tamiento farmacológico efectivo para la esquizofrenia. Luego, fueron surgiendo otros antipsicóticos, siendo el más representativo del grupo el haloperidol, sintetizado por Paul Janssen en 1958 (45). Este grupo de fármacos, actualmente denominados *antipsicóticos típicos* o antipsicóticos de primera generación (APG), es efectivo para el tratamiento de los síntomas psicóticos (en particular delirios y las alucinaciones), pero se asocia con una alta frecuencia de efectos adversos motores e hiperprolactinemia. En un intento por desarrollar antipsicóticos con mayor eficacia y tolerabilidad surge la clozapina y con ella un nuevo grupo de antipsicóticos denominados actualmente *antipsicóticos atípicos* o antipsicóticos de segunda generación (ASG). Este grupo tiene mayor eficacia sobre los síntomas negativos, afectivos y cognitivos de la esquizofrenia y son mejor tolerados. Su uso se ha generalizado en los últimos años y con el empleo de los mismos en tratamientos prolongados se comenzó a detectar la asociación con el síndrome metabólico y el consecuente riesgo cardiovascular (46).

Se han publicado al menos 280 estudios de farmacogenética buscando genes candidatos para el tratamiento con antipsicóticos. Se revisarán los resultados más relevantes.

I. Farmacocinética

Como en el caso de los antidepresivos, los CYP tienen un papel fundamental en la farmacocinética de los antipsicóticos. La mayoría de los fármacos de este grupo son metabolizados por el CYP 2D6, CYP 1A2 o CYP 3A4.

Una gran cantidad de estudios han evaluado la asociación entre variantes polimórficas del CYP 2D6 y la presencia de efectos adversos por antipsicóticos. Estos estudios han sido realizados con risperidona y haloperidol, que, junto con la tioridazina y la clorpromazina (estas últimas menos empleadas en la práctica), son los antipsicóticos metabolizados exclusivamente por esta enzima (Tabla 2).

Ha sido demostrado que los pacientes con un fenotipo MP, presentaban una mayor incidencia de efectos adversos con risperidona cuando seguían un régimen de dosificación estándar (47). También se ha demostrado que los MP tienen un riesgo aumentado de hiperprolactinemia cuando son tratados con risperidona. Uno de los efectos adversos más importante en el tratamiento con antipsicóticos es la aparición de disquinesias tar-

Tabla 2. Relevancia del CYP 2D6 en el metabolismo de los antipsicóticos*.

Antipsicóticos metabolizados exclusivamente por el CYP 2D6	Antidepresivos metabolizados principalmente por el CYP 2D6	Antidepresivos metabolizados mínimamente por el CYP 2D6
Clorpromazina	Aripiprazol	Clozapina
Haloperidol	Olanzapina	Quetiapina
Risperidona		Ziprasidona
Tioridazina		

* Tomado de Mrazek (14).

días (DT). Un metaanálisis evaluó si había una asociación entre los alelos del CYP2D6 y la aparición de DT en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos. Este estudio demostró que los alelos no funcionales del CYP 2D6 se asocian con un riesgo incrementado de DT (OR = 1,43; 95% IC 1,06-1,93, $p = 0.021$) (48).

A pesar de todo lo mencionado, una publicación reciente derivada del estudio CATIE, en la que se evaluaron 750 pacientes con esquizofrenia crónica tratados con 5 antipsicóticos (olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona y perfenazina), no encontró asociación entre 25 polimorfismos de los CYP 450 involucrados en el metabolismo de estos fármacos y la dosis, eficacia, seguridad o DT (49).

II. Farmacodinamia

Todos los fármacos antipsicóticos, pese a la heterogeneidad de su naturaleza química, poseen un mecanismo de acción común bloqueando los receptores dopaminérgicos de tipo D₂, modificando de esta forma la neurotransmisión dopaminérgica en la porción anterior del encéfalo. Este mecanismo es la base de su acción antipsicótica. Por esto, los genes que codifican para los receptores dopaminérgicos se han transformado en genes candidatos en los estudios de farmacogenética.

Hay 5 subtipos de receptores dopaminérgicos: D₁-D₂-D₃-D₄-D₅. El más evaluado en estudios de farmacogenética es el D₂. El gen que codifica para este subtipo se encuentra ubicado en el cromosoma 11 en la posición 11q23 (14). Presenta varios polimorfismos, de los cuales 3 han sido evaluados en estudios de asociación.

Uno de estos es el polimorfismo 2139C/T (Taq1A). Los primeros estudios realizados, sugerían que ser heterocigota para el alelo Taq1A del gen que codifica para el receptor D₂ se asociaba con una respuesta terapéutica favorable al haloperidol en pacientes con un cuadro de psicosis aguda (50). Otro de los polimorfismos, el -241A/G, ha sido estudiado en 125 pacientes chinos con esquizofrenia tratados con risperidona. Este estudio encontró que aquellos pacientes con el genotipo -241A, tenían una respuesta más rápida a la risperidona (51). El tercer polimorfismo, también estudiado en la población china, fue el 932C/G. Los pacientes con una guanina (G), respondían más rápido a la risperidona que los pacientes homocigotas que tenían una citosina (C) (52). Estos resultados no han sido replicados, por lo que aún no se puede establecer una asociación definitiva entre estos polimorfismos y la respuesta a los antipsicóticos.

En relación con los polimorfismos del receptor D₂ y los efectos adversos de los antipsicóticos, un metaanálisis encontró que la variante A1 del polimorfismo Taq1A se asociaba con la presencia de DT en pacientes esquizofrénicos (OR = 1,30; 95% IC 1,03 - 1,65, $p = 0.026$) (53).

Los ASG, además de bloquear receptores dopaminérgicos, incorporan a su mecanismo de acción el bloqueo de receptores serotoninérgicos. Existen 7 tipos de receptores serotoninérgicos (5HT₁ - 5HT₇); de gran interés han sido los polimorfismos de los subtipos 5HT_{2A} y 5HT_{2C}, evaluados tanto en estudios de eficacia como de toxicidad.

El gen para el receptor 5HT_{2A} se encuentra en el cro-

mosoma 13, ubicado en la posición 11q14-q21 (14). En relación con los estudios de eficacia, un metaanálisis que ha examinado la relación entre los polimorfismos del gen que codifica para el receptor 5HT_{2A} y la respuesta a la clozapina ha encontrado una asociación positiva entre el polimorfismo 102-T/C y la buena respuesta a este antipsicótico (54).

El gen para el receptor 5HT_{2C} se encuentra en el cromosoma X, la localización exacta de este gen es Xq24 (14). Este receptor ha sido involucrado en el aumento de peso por ASG (55). Se ha descrito que el gen para el receptor serotoninérgico 5HT_{2C} presenta variantes polimórficas en su región promotora y que estas están relacionadas con la obesidad y la diabetes (56). Uno de estos polimorfismos, el 759C/T ha sido evaluado en estudios de asociación entre el tratamiento con ASG y el aumento de peso. Algunos de estos estudios han detectado que los individuos con el alelo T del receptor 5HT_{2C} tienen menor aumento de peso durante el tratamiento con ASG (57-61). Otros, no han reproducido este resultado (62-64). Varias son las posibles causas para esta discrepancia: definición del fenotipo (primeros episodios psicóticos vs. casos refractarios), diferencias étnicas en las poblaciones estudiadas, uso de diferentes antipsicóticos, etc.(65).

Otro de los aspectos relevantes, en relación a los efectos adversos asociados al uso de los antipsicóticos atípicos, es la agranulocitosis por clozapina. Este es un efecto adverso poco frecuente pero grave y limita el uso de este antipsicótico. Estudios de farmacogenética han encontrado una asociación entre polimorfismos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-DBQ1*0201, HLA-B38, HLA-DBQ1*0502) y la agranulocitosis inducida por clozapina (66-68).

5. Conclusiones

A pesar del gran número de psicofármacos de los que disponemos actualmente, un gran porcentaje de los pacientes no responden en forma adecuada al tratamiento, ya sea por falta de eficacia o por intolerancia a los efectos adversos. Ante este escenario, una de las alternativas es desarrollar nuevas moléculas con mecanismos de acción distintos a los que actualmente existen; la otra es mejorar la respuesta a los fármacos que tenemos disponibles. En esta última, sería de utilidad la farmacogenética.

Sin embargo, al ser aplicada al campo de la psiquiatría, la farmacogenética ha encontrado determinadas dificultades. Una de las principales es que no existe un gen candidato con alto valor predictivo. De hecho, como se describió a lo largo de la revisión, por cada estudio de asociación positivo hay uno negativo. Esto hace que casi ninguno de los datos sea concluyente y sea difícil extraer conclusiones para la práctica clínica. Son varios los posibles motivos para esta variabilidad. El primero tiene que ver con las enfermedades psiquiátricas. Para la mayoría de estas el componente hereditario es poligénico, por lo que la aproximación mediante el estudio individual de genes candidatos no parece la más adecuada. El segundo tiene que ver con los psicofármacos. En general, desconocemos con precisión el mecanismo de acción de

la mayoría de las drogas, por lo tanto identificar genes candidatos es complejo y especulativo. El tercero tiene que ver con los diseños experimentales. Al momento de diseñar estudios de farmacogenética se presentan algunas dificultades, una de ellas es que, en la práctica, la gran mayoría de los pacientes que reciben psicofármacos están polimedcados, complejizando aun más el análisis de los resultados. Además, la mayoría de los estudios abarca un número bajo de pacientes (menor a 100) y los seguimientos son a corto plazo.

Ahora bien, más allá de estas dificultades, la pregunta sería ¿qué tan lejos estamos de incorporar estos conocimientos a nuestra práctica cotidiana?

De todos los polimorfismos mencionados, los que parecen más próximos a emplearse cotidianamente en la práctica clínica son los polimorfismos del CYP 2D6. Este polimorfismo es solo un predictor del metabolismo de los psicofármacos, es decir, no necesariamente va a predecir eficacia terapéutica o toxicidad. Pero que sea el más cercano a emplearse no solo se debe a su relevancia clínica sino a la existencia de un test aprobado por la FDA para su uso clínico en psiquiatría (69). Para el resto de los genes candidatos, las técnicas de detección son aún de tipo experimental. El test disponible se denomina AmpliChip CYP 450, es comercializado por Roche Molecular Systems y permite detectar 20 alelos del CYP2D6, 7 duplicaciones del CYP2D6 y 3 alelos del CYP2C19. El test incluye un software que permite predecir, en función de los alelos que el individuo presenta, qué tipo de fenotipo metabolizador posee: MP, MI, ME o MU (69).

La indicación de uso de este chip es muy general, no se refiere al uso para prescribir una droga en particular. De hecho, la FDA lo aprobó para su comercialización sin una indicación determinada. Por esto, el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) comisionó un panel independiente para evaluar la validez analítica (capacidad del test para detectar diferentes alelos con precisión), la validez clínica (capacidad de predecir resultados clínicamente significativos) y la utilidad clínica (proveer información que mejore la relación riesgo beneficio del tratamiento clínico). Este panel independiente realizó una revisión concluyendo que hay una sólida evidencia sobre la validez analítica del test, solo hay evidencia marginal de su validez clínica y no hay evidencia de su utilidad clínica de este test diagnóstico para pacientes con depresión tratados con ISRS. Por esto, concluyó que aún no hay evidencia suficiente para

indicar la genotipificación con el AmpliChip antes de recibir un ISRS (70). La metodología empleada por esta comisión ha sido criticada por otros autores, principalmente porque los criterios empleados para seleccionar los artículos a revisar se basaron en guías para la evaluación de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECCA) que evalúan la eficacia de medicación, lo que hizo que, de 1200 artículos, sean seleccionados solo 37, dejando de lado mucha información valiosa (14).

Hasta el momento, no se han publicado ECCA que evalúen el efecto de la genotipificación en el ajuste de dosis de los psicofármacos. Esto probablemente se deba a que para la mayoría de los psicofármacos no hay una correlación entre los niveles plasmáticos y la eficacia terapéutica (71).

Otro aspecto importante para la implementación de la farmacogenética es el entrenamiento de los psiquiatras en estos temas. Para esto es fundamental la incorporación de conceptos farmacogenéticos en la currícula de los profesionales en formación y en los cursos de actualización.

Finalmente, para la aplicación de la farmacogenética a la práctica cotidiana, es importante evaluar sus costos. No hay mucha información acerca de este punto, solo un trabajo publicado recientemente por Olgati y col. en el que realizaron un estudio de costo-utilidad, con una cohorte simulada de pacientes depresivos, demostrando que la realización de un test genético (detección de variantes alélicas del 5HTTLPR) antes de elegir el tratamiento antidepresivo (en este caso citalopram o bupropión) sería favorable desde el análisis de costo efectividad en países de altos ingresos (72). No hay datos sobre los costos en nuestro medio.

A pesar de los notables progresos en farmacogenética en los últimos 10 años, la promesa de una medicina molecular individualizada para pacientes psiquiátricos aún está lejos de cumplirse. No obstante, se puede concluir que hay ciertos elementos alentadores acerca de la posibilidad de aplicar herramientas genéticas para la mejoría de los tratamientos psiquiátricos. Se espera que para la próxima década exista una mayor aplicabilidad de los conocimientos como consecuencia del desarrollo tecnológico, la accesibilidad a los métodos diagnósticos y la reducción de sus costos. Sin dejar de lado la complejidad de las enfermedades mentales y teniendo en claro que la farmacogenética es solo una más de las herramientas que pueden emplearse para mejorar los resultados de los tratamientos en estos pacientes ■

Anexo 1. Glosario

Alelo	Una de las diferentes formas alternativas de un gen en un determinado locus.
Exón	Segmento del gen que contiene secuencias codificantes para aminoácidos.
Farmacogenética	Disciplina que estudia cómo los genes o sus variantes alélicas influyen en la respuesta de los pacientes a los fármacos. Para esto analiza el fenotipo y busca la asociación con un gen que lo explique.
Farmacogenómica	Disciplina que estudia la relación entre el genoma de un individuo y la respuesta a fármacos. Para esto evalúa variaciones a nivel genómico, como los polimorfismos en las secuencias de ADN y patrones de expresión de ARN mensajero, a partir de los cuales se pueda predecir la respuesta de un individuo a los fármacos.
Farmacodinamia	Rama de la farmacología que estudia los mecanismos de acción de las drogas.
Farmacocinética	Rama de la farmacología que estudia los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo.
Fenotipos	Es el resultado de la expresión de los genes y su interacción con el ambiente.
Gen	Secuencia lineal de nucleótidos codificada en la molécula de ADN, que contiene la información necesaria para la síntesis de un polipéptido o proteína.
Genoma	Contenido total de ADN de un organismo.
Genotipo	El genotipo de un individuo está determinado por los alelos presentes en cada locus.
Heterocigota	Individuo que presenta alelos diferentes en un determinado locus.
Homocigota	Individuo que presenta alelos idénticos en un determinado locus.
Intrón	Segmento del gen que no contiene secuencias codificantes para aminoácidos.
Locus	La ubicación de un gen o marcador genético dentro del genoma. Dado que el genoma está por duplicado (diploide), un individuo tiene dos copias en un locus.
Mutaciones	Cambios que ocurren en la secuencia del ADN. Estas pueden ser de dos tipos en función de su magnitud: - Grandes: pérdida o translocación de regiones cromosómicas. - Pequeñas: sustitución de nucleótidos, inserciones, deleciones o duplicaciones.
Polimorfismo	Variación de un gen como consecuencia de las mutaciones que ocurren en la población con una frecuencia igual o mayor al 1%.
Polimorfismos de base única (Single Nucleotide Polimorphism, SNP)	Sustitución de un único nucleótido por otro generado por mutación del ADN.
Promotor	Región de un gen que controla la iniciación de la síntesis del ARN mensajero.

Referencias bibliográficas

- Weinshilboum RM, Wang L. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: development, science, and translation. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006;7:223-45.
- Kalow W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: origin, status, and the hope for personalized medicine. *Pharmacogenomics J.* 2006 May-Jun;6(3):162-5.
- Waldenstrom J. Studien uber porphyrie. *Acta Med Scand.* 1937;82:254-8.
- Sawin PB, Glick D. Atropinesterase, a Genetically Determined Enzyme in the Rabbit. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1943 Feb;29(2):55-9.
- Smith RL. The Paton Prize Award. The discovery of the debrisoquine hydroxylation polymorphism: scientific and clinical impact and consequences. *Toxicology.* 2001 Nov 1;168(1):11-9.
- Kalow W. Ethnic differences in drug metabolism. *Clin Pharmacokinet.* 1982 Sep-Oct;7(5):373-400.
- Arranz MJ, Kapur S. Pharmacogenetics in psychiatry: are we ready for widespread clinical use? *Schizophr Bull.* 2008 Nov;34(6):1130-44.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006 Nov;163(11):1905-17.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005 Sep 22;353(12):1209-23.
- Malhotra AK, Murphy GM, Jr., Kennedy JL. Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am J Psychiatry.* 2004 May;161(5):780-96.
- Evans BJ. Finding a liability-free space in which personalized medicine can bloom. *Clin Pharmacol Ther.* 2007 Oct;82(4):461-5.
- Daray FM, Pérez Roldán ML, Rebok F. Efectos adversos sexuales inducidos por antidepresivos: detección y manejo. *Alcmeón* 2012;17(3):213-26.
- Zandi PP, Judy JT. The promise and reality of pharmacogenetics in psychiatry. *Psychiatr Clin North Am.* 2010 Mar;33(1):181-224.
- Mrazek D. Psychiatric pharmacogenomics. New York: Oxford University Press; 2010.
- Griese EU, Zanger UM, Brudermanns U, Gaedigk A, Mikus G, Morike K, et al. Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population. *Pharmacogenetics.* 1998 Feb;8(1):15-26.
- Rau T, Wohlleben G, Wuttke H, Thuerauf N, Lunkenheimer J, Lanczik M, et al. CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants—a pilot study. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 May;75(5):386-93.
- Tsai MH, Lin KM, Hsiao MC, Shen WW, Lu ML, Tang HS, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response. *Pharmacogenomics.* 2010 Apr;11(4):537-46.
- Shams ME, Arneth B, Hiemke C, Dragicevic A, Muller MJ, Kaiser R, et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther.* 2006 Oct;31(5):493-502.
- Suzuki Y, Sawamura K, Someya T. Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and CytochromeP4502D6 genes synergistically predict fluvoxamine-induced side effects in Japanese depressed patients. *Neuropsychopharmacology.* 2006 Apr;31(4):825-31.
- Grasmader K, Verwohlt PL, Rietschel M, Dragicevic A, Muller M, Hiemke C, et al. Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004 Jul;60(5):329-36.
- Murphy GM, Jr., Hollander SB, Rodrigues HE, Kremer C, Schatzberg AF. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 Nov;61(11):1163-9.
- Serretti A, Calati R, Massat I, Linotte S, Kasper S, Lecrubier Y, et al. Cytochrome P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 genes are not associated with response and remission in a sample of depressive patients. *Int Clin Psychopharmacol.* 2009 Sep;24(5):250-6.
- Murata Y, Kobayashi D, Imuta N, Haraguchi K, Ieiri I, Nishimura R, et al. Effects of the serotonin 1A, 2A, 2C, 3A, and 3B and serotonin transporter gene polymorphisms on the occurrence of paroxetine discontinuation syndrome. *J Clin Psychopharmacol.* 2010 Feb;30(1):11-7.
- Peters EJ, Slager SL, Kraft JB, Jenkins GD, Reinalda MS, McGrath PJ, et al. Pharmacokinetic genes do not influence response or tolerance to citalopram in the STAR*D sample. *PLoS One.* 2008;3(4):e1872.
- Crisafulli C, Fabbri C, Porcelli S, Drago A, Spina E, De Ronchi D, et al. Pharmacogenetics of antidepressants. *Front Pharmacol.* 2011;2:6.
- Porcelli S, Drago A, Fabbri C, Gibiino S, Calati R, Serretti A. Pharmacogenetics of antidepressant response. *J Psychiatry Neurosci.* 2011 Mar;36(2):87-113.
- Serretti A, Kato M, De Ronchi D, Kinoshita T. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry.* 2007 Mar;12(3):247-57.
- Kraft JB, Peters EJ, Slager SL, Jenkins GD, Reinalda MS, McGrath PJ, et al. Analysis of association between the serotonin transporter and antidepressant response in a large clinical sample. *Biol Psychiatry.* 2007 Mar 15;61(6):734-42.
- Popp J, Leucht S, Heres S, Steimer W. Serotonin transporter polymorphisms and side effects in antidepressant therapy—a pilot study. *Pharmacogenomics.* 2006 Mar;7(2):159-66.
- Hu XZ, Rush AJ, Charney D, Wilson AF, Sorant AJ, Papanicolaou GJ, et al. Association between a functional serotonin transporter promoter polymorphism and citalopram treatment in adult outpatients with major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2007 Jul;64(7):783-92.
- Daray FM, Thommi SB, Ghaemi SN. The pharmacogenetics of antidepressant-induced mania: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord.* 2010 Nov;12(7):702-6.
- Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2008 Nov 4.
- McMahon FJ, Buervenich S, Charney D, Lipsky R, Rush AJ, Wilson AF, et al. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *Am J Hum Genet.* 2006 May;78(5):804-14.
- Ghaemi SN. Mood disorders: a practical guide. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Smith DJ, Evans R, Craddock N. Predicting response to lithium in bipolar disorder: a critical review of pharmacogenetic studies. *J Ment Health.* 2010 Apr;19(2):142-56.
- Serretti A, Drago A. Pharmacogenetics of lithium long-term treatment: focus on initiation and adaptation mechanisms. *Neuropsychobiology.* 2010;62(1):61-71.
- Dimitrova A, Milanova V, Krastev S, Nikolov I, Toncheva D, Owen MJ, et al. Association study of myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2) polymorphisms with bipolar affective disorder and response to lithium treatment. *Pharmacogenomics J.* 2005;5(1):35-41.
- Benedetti F, Serretti A, Pontiggia A, Bernasconi A, Lorenzi C, Colombo C, et al. Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta -50 T/C SNP. *Neurosci Lett.* 2005 Mar 7;376(1):51-5.
- Szczepankiewicz A, Rybakowski JK, Suwalska A, Skibinska M, Leszczynska-Rodziewicz A, Dmistrz-Weglarz M, et al. Association study of the glycogen synthase kinase-3beta gene polymorphism with prophylactic lithium response in bipolar

- patients. *World J Biol Psychiatry*. 2006;7(3):158-61.
40. Rybakowski JK, Suwalska A, Skibinska M, Szczepankiewicz A, Leszczynska-Rodziewicz A, Permoda A, et al. Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Pharmacopsychiatry*. 2005 Jul;38(4):166-70.
 41. Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, et al. Lithium response and Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene in Japanese patients with bipolar disorder. *Psychiatr Genet*. 2006 Apr;16(2):49-50.
 42. Michelon L, Meira-Lima I, Cordeiro Q, Miguita K, Breen G, Collier D, et al. Association study of the INPP1, 5HTT, BDNF, AP-2beta and GSK-3beta GENE variants and retrospectively scored response to lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Neurosci Lett*. 2006 Aug 7;403(3):288-93.
 43. Rybakowski JK, Suwalska A, Czernski PM, Dmitrzak-Weglaz M, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J. Prophylactic effect of lithium in bipolar affective illness may be related to serotonin transporter genotype. *Pharmacol Rep*. 2005 Jan-Feb;57(1):124-7.
 44. Perlis RH, Smoller JW, Ferreira MA, McQuillin A, Bass N, Lawrence J, et al. A genomewide association study of response to lithium for prevention of recurrence in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2009 Jun;166(6):718-25.
 45. Salazar Vallejo M, Peralta Rodrigo C, Pastor Ruiz J. Tratado de psicofarmacología : bases y aplicación clínica. 2a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2009.
 46. Daray FM, Pérez Roldán ML, Rebok F. Antipsicóticos de segunda generación y efectos adversos metabólicos. *Psicofarmacología*. 2011;69:33-9.
 47. de Leon J, Susce MT, Pan RM, Fairchild M, Koch WH, Wedlund PJ. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry*. 2005 Jan;66(1):15-27.
 48. Patsopoulos NA, Ntzani EE, Zintzaras E, Ioannidis JP. CYP2D6 polymorphisms and the risk of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2005 Mar;15(3):151-8.
 49. Grossman I, Sullivan PF, Walley N, Liu Y, Dawson JR, Gumbs C, et al. Genetic determinants of variable metabolism have little impact on the clinical use of leading antipsychotics in the CATIE study. *Genet Med*. 2008 Oct;10(10):720-9.
 50. Schafer M, Rujescu D, Giegling I, Guntermann A, Erfurth A, Bondy B, et al. Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D(2) receptor gene. *Am J Psychiatry*. 2001 May;158(5):802-4.
 51. Xing Q, Qian X, Li H, Wong S, Wu S, Feng G, et al. The relationship between the therapeutic response to risperidone and the dopamine D2 receptor polymorphism in Chinese schizophrenia patients. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007 Oct;10(5):631-7.
 52. Lane HY, Lee CC, Chang YC, Lu CT, Huang CH, Chang WH. Effects of dopamine D2 receptor Ser311Cys polymorphism and clinical factors on risperidone efficacy for positive and negative symptoms and social function. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004 Dec;7(4):461-70.
 53. Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Mol Psychiatry*. 2008 May;13(5):544-56.
 54. Arranz MJ, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray RM, Collier DA, et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophr Res*. 1998 Jul 27;32(2):93-9.
 55. Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2009 Jan;119(1):4-14.
 56. Yuan X, Yamada K, Ishiyama-Shigemoto S, Koyama W, Nonaka K. Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5-HT2C receptor gene and their association with obesity and type II diabetes. *Diabetologia*. 2000 Mar;43(3):373-6.
 57. Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism. *Lancet*. 2002 Jun 15;359(9323):2086-7.
 58. Reynolds GP, Zhang Z, Zhang X. Polymorphism of the promoter region of the serotonin 5-HT(2C) receptor gene and clozapine-induced weight gain. *Am J Psychiatry*. 2003 Apr;160(4):677-9.
 59. Miller DD, Ellingrod VL, Holman TL, Buckley PF, Arndt S. Clozapine-induced weight gain associated with the 5HT2C receptor -759C/T polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005 Feb 5;133B(1):97-100.
 60. Ellingrod VL, Perry PJ, Ringold JC, Lund BC, Bever-Stille K, Fleming F, et al. Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT2C receptor and olanzapine. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005 Apr 5;134B(1):76-8.
 61. Ryu S, Cho EY, Park T, Oh S, Jang WS, Kim SK, et al. -759 C/T polymorphism of 5-HT2C receptor gene and early phase weight gain associated with antipsychotic drug treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Apr 13;31(3):673-7.
 62. Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Lin CH. -759C/T genetic variation of 5HT(2C) receptor and clozapine-induced weight gain. *Lancet*. 2002 Nov 30;360(9347):1790.
 63. Basile VS, Masellis M, De Luca V, Meltzer HY, Kennedy JL. 759C/T genetic variation of 5HT(2C) receptor and clozapine-induced weight gain. *Lancet*. 2002 Nov 30;360(9347):1790-1.
 64. Park YM, Cho JH, Kang SG, Choi JE, Lee SH, Kim L, et al. Lack of association between the -759C/T polymorphism of the 5-HT2C receptor gene and olanzapine-induced weight gain among Korean schizophrenic patients. *J Clin Pharm Ther*. 2008 Feb;33(1):55-60.
 65. Lett TA, Wallace TJ, Chowdhury NI, Tiwari AK, Kennedy JL, Muller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications. *Mol Psychiatry*. 2012 Mar;17(3):242-66.
 66. Athanasiou MC, Dettling M, Cascorbi I, Mosyagin I, Salisbury BA, Pierz KA, et al. Candidate gene analysis identifies a polymorphism in HLA-DQB1 associated with clozapine-induced agranulocytosis. *J Clin Psychiatry*. 2011 Apr;72(4):458-63.
 67. Valevski A, Klein T, Gazit E, Meged S, Stein D, Elizur A, et al. HLA-B38 and clozapine-induced agranulocytosis in Israeli Jewish schizophrenic patients. *Eur J Immunogenet*. 1998 Feb;25(1):11-3.
 68. Dettling M, Schaub RT, Mueller-Oerlinghausen B, Roots I, Cascorbi I. Further evidence of human leukocyte antigen-encoded susceptibility to clozapine-induced agranulocytosis independent of ancestry. *Pharmacogenetics*. 2001 Mar;11(2):135-41.
 69. de Leon J. AmpliChip CYP450 test: personalized medicine has arrived in psychiatry. *Expert Rev Mol Diagn*. 2006 May;6(3):277-86.
 70. Recommendations from the EGAPP Working Group: testing for cytochrome P450 polymorphisms in adults with nonpsychotic depression treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Genet Med*. 2007 Dec;9(12):819-25.
 71. Kirchheiner J, Seeringer A, Viviani R. Pharmacogenetics in psychiatry--a useful clinical tool or wishful thinking for the future? *Curr Pharm Des*. 2010;16(2):136-44.
 72. Olgiati P, Bajo E, Bigelli M, De Ronchi D, Serretti A. Should pharmacogenetics be incorporated in major depression treatment? Economic evaluation in high- and middle-income European countries. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012 Jan 10;36(1):147-54.

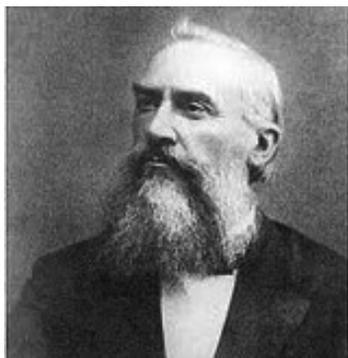
el rescate y la memoria



Karl Ludwig Kahlbaum

La Catatonía o locura de tensión Die Katatonie oder das Spannungsirresein (1874)

Norberto Aldo Conti



Karl Kahlbaum (1828-1899)

Karl Ludwig Kahlbaum nace el 28 de diciembre de 1828 en Dresden, Neumark, territorio alemán actualmente perteneciente a Polonia. Estudia matemáticas, ciencias naturales y posteriormente medicina en Königsberg, Würzburg y Leipzig. Obtiene su doctorado en octubre de 1855, en Berlín. Al año siguiente comienza a trabajar como segundo médico del asilo Provinzial-Irrenanstalt Allenberg, en Wehlau, dependiente del gobierno del distrito de Königsberg en Prusia Oriental; posteriormente es nombrado Privatdozent también en Königsberg, donde fue profesor de 1863 a 1866. Desde 1867 se aleja de la vida académica y pasa a trabajar en un sanatorio privado: el Reimer Sanatorium Psiquiátrico de Görlitz, Silesia, en el extremo oriental de Alemania, en donde llega a ser Director y también Consejero de Salud Regional. Allí fallece el 15 de abril de 1899.

Pensamiento

Kahlbaum encarna, en Alemania, el inicio de una nueva mirada sobre la locura, la llegada a su fin del modelo de la *alienación mental* y el comienzo de las *enfermedades mentales* que traen consigo la necesidad de la descripción evolutiva como concepto fundamental para la construcción de una nueva clínica. En este proceso de pasaje de una clínica sincrónica a otra diacrónica se desarrolla el pensamiento de Kahlbaum, que podemos seguir desde su trabajo de 1863 sobre las clasificaciones de las enfermedades mentales (*Die Gruppierung der psychischen Krankheiten und die Einteilung der Seelenstörungen. Danzig*), pasando por la catatonía de 1874 (*Die Katatonie. Eine neue, klinische Krankheitsform. Berlin, A. Hirschwald*) y la ciclotimia de 1882 (*Über zyklisches Irresein. Der Irrenfreund, Paderborn*; 10), por citar solo sus trabajos más relevantes. En todos ellos vemos una tensión intelectual entre el modelo de la psicosis única, primer esbozo de una clínica diacrónica que no acepta aún la pérdida de la

unidad de la locura, como puede evidenciarse en Griesinger, maestro de Kahlbaum, y el pasaje a una visión plural de *enfermedades mentales* discretas. Esta tensión a la que hacemos referencia se expresa en las dos categorías fundamentales en que nuestro autor diferencia la patología mental: las *vesanías*, en las cuales están afectados todos los aspectos de la personalidad (cognitivos, afectivos y volitivos) y que evolutivamente corresponden al ciclo de la psicosis única que incluye sucesivamente melancolía, manía, confusión y demencia, y las *vecordías*, en las cuales la lesión es parcial, circunscrita a un solo aspecto y que no evoluciona hacia el deterioro y la dementización; esta diferencia queda bien establecida en su *Clasificación de las Enfermedades Mentales* (1863) cuando afirma:

“...en las dos palabras vecordia y vesanía existe una diferencia etimológica (...) En el término vesanía se señala una modificación de la salud en general, mientras que en la palabra vecordia se ha aprovechado una expresión que señala

una parte individual del cuerpo (corazón) pero que, al mismo tiempo, ha encontrado una utilización psíquica en distintas lenguas, y esto siempre de manera parcial (...) y solo adquiere importancia como factor de diagnóstico para una forma particular de enfermedad si otros trastornos de la vida anímica o física faltan totalmente...”

Podemos ver en esta tensión, entre estos dos modelos de enfermar propuestos por Kahlbaum, el momento de pasaje de una mirada a otra en el relevo de paradigmas acontecido desde la mitad del siglo XIX; tensión que quedará definitivamente superada en el pensamiento maduro de Kraepelin hacia fines del mencionado siglo.

Sobre la Catatonía o Locura de Tensión

El texto del cual presentamos un fragmento en esta oportunidad fue publicado en 1874, nueve años después de la *Clasificación de las enfermedades mentales* y cuatro años antes de *Sobre los puntos de vista que se ofrecen para el diagnóstico clínico en la psicopatología*, artículo en el cual se bosqueja más claramente el modelo desde el cual organiza Kahlbaum su mirada de la psicopatología y que hemos publicado anteriormente en esta sección (De la alienación a las enfermedades mentales en Alemania: Karl Kahlbaum, un pensamiento de cambio, VERTEX Revista Argentina de Psiquiatría 2008, Vol. XIX: 228 – 237).

Podemos, entonces, decir que esta monografía, de 1874, presenta en su aspecto doctrinal esa tensión entre modelos que hemos señalado más arriba. En efecto, antes de pasar a describir la sintomatología de la afección propuesta, Kahlbaum necesita colocarla en la perspectiva diacrónica con la cual ha comenzado a escrutar la clínica:

“Como los síntomas de los diferentes cuadros de estados psíquicos son evidentemente muy distintos, es pues necesario, antes de describir los diferentes síntomas, establecer primero indicaciones sobre la sucesión de los diferentes estados, es decir, sobre la evolución”.

Pero aún no puede referirse a la evolución sobre entidades discretas, sino a la sucesión de estados sindrómicos en la gran entidad propuesta por Neumann, Spielman, Guislain, Zeller y Griesinger: la monopsicosis.

“La mayoría de los casos de afección mental comienzan con una distimia afectiva que, en sí, debería ser llamada melancolía y que comienza a menudo de manera totalmente inaparente. Luego, después de pasar por la manía, en la que se reconoce el grado más elevado de alteración psíquica, estos casos presentan el cuadro de la confusión, cuadro en el que una vez que desaparecen las manifestaciones irritativas maniacas, las funciones psíquicas se desdibujan una tras otra, y se llega a la estupidez, en la que el proceso mórbido mismo se ha apagado y donde se manifiesta únicamente la deficiencia de los órganos psíquicos”.

Y sobre este surco, el de la gran psicosis entendida como vesanía, coloca su propuesta nosográfica acerca de la catatonía al decir:

“El modo de evolución de la catatonía puede ser fácilmente asociado a este esquema (...) La catatonía es una enfermedad cerebral con un curso cíclico alternante, en el que los síntomas mentales son, consecutivamente, melancolía, manía, estupor, confusión y eventualmente demencia.”

Para luego terminar afirmando:

“...se deberá precisamente reconocer que es el carácter cíclico del conjunto lo que constituye el elemento unitario y que las diferencias variadas de un caso a otro representan variantes más o menos individuales y contingentes del esquema de base.”

Recién después de dejar sentados estos principios organizativos de la clínica se adentrará en la famosa descripción de la atonidad y su relación con la *melancholía attonita* y el lugar de la misma en la evolución y el diagnóstico de esta nueva afección que ahora invitamos al lector a disfrutar ■

Referencias bibliográficas

- Bercherie P. Les fondements de la clinique: histoire et structure du savoir psychiatrique. Seuil, Paris, 1980 [versión en castellano: Los fundamentos de la clínica, Manantial, Buenos Aires, 1982].
- Berrios, GE. Historia de los síntomas mentales, FCE., México, 2010
- Conti NA. “Mente y Cerebro en la psiquiatría de Wilhem Griesinger”, en *Temas de Historia de la Psiquiatría Argentina*, N. 22, Marzo 2005
- Conti NA. “Trastorno Bipolar: desarrollo histórico y conceptual”, en *Trastornos Bipolares*, Akiskal, Cetkovich-Bakmas, García Boneto, Strejilevich y Vazquez (comp.), Ed. Panamericana, Bs. As., 2006
- Conti NA. De la Alienación a las Enfermedades Mentales en Alemania: Karl Kahlbaum, un pensamiento de cambio, *Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría* 2008, XIX, (80).
- Griesinger W. Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten, 1ra. ed. alemana, Leipzig, 1845; 2da. ed. alemana, Berlín, 1861 y 1ra. ed. francesa, París, 1865; 3ra. ed. alemana, Berlín, 1871 [Versión castellana de la 2da. ed. alemana Patología y terapéutica de las enfermedades mentales, T. I y II. Polemos, Buenos Aires, 1997].
- Kahlbaum K. Die Gruppierung der psychischen Krankheiten und die Eintheilung der Seelenstörungen. Verlag von AW Kafemann, Danzig, 1863 (Versión española Clasificación de las enfermedades psíquicas, Dor, Madrid, 1995.)
- Kahlbaum K. Die Katatonie oder das Spannungsirresein, Berlín, 1874 (Versión española Kraepelin, Kahlbaum, Hecker, La Locura Maníaco-Depresiva, La Catatonía, La Hebefrenia, Ed. Polemos, Buenos Aires, 1996.)
- Lanteri LG. Essai sur les paradigmes de la psychiatrie moderne. Fayard, Paris, 2000. (Versión en castellano, Ensayo sobre los paradigmas de la psiquiatría moderna, Triacastela, Madrid, 2000)
- Stagnaro JC. La catatonía, Presentación, en *La Locura Maníaco-Depresiva, La Catatonía, La Hebefrenia*, Ed. Polemos, Buenos Aires, 1996.

La Catatonía o Locura de Tensión¹

“Die Katatonie oder das Spannungsirresein” (1874)

Karl Kahlbaum

Capítulo II Sintomatología

Si consideramos en primer lugar el cuadro de conjunto psíquico general que se presenta en la catatonía, ya hemos mencionado que los principales tipos de las diferentes formas de estados psíquicos pueden, todos ellos, aparecer en el transcurso de su evolución, a saber, en el siguiente orden: las formas de melancolía, de manía, de estupor, de confusión y de estupidez. La duración de la presencia de las diferentes formas de estados puede ser muy variable, y no es raro tampoco observar una alternancia múltiple de estados de depresión y de exaltación. Precisar este punto no tiene aquí un interés capital, con tal que se haya comprendido y admitido que -además de la melancolía- la manía, la confusión y la estupidez pueden constituir también durante un tiempo el hábito general de este tipo mórbido, así como sucede en la perturbación mental parálitica, y en consecuencia se podría clasificarlas en cada una de las viejas categorías. De todos modos, hay que admitir que un humor melancólico y, más generalmente, manifestaciones mentales depresivas se observan con frecuencia y de manera preponderantes tanto en el conjunto de los casos mórbidos, cuanto en un caso dado, antes del paso a la estupidez terminal. Pero la gran frecuencia con la que la manía aparece en el transcurso de la evolución de la locura tónica, incluso en otros lugares de observación distintos que el nuestro, tiene ya que ver con el hecho de que en las observaciones publicadas en la literatura con suficientes detalles, generalmente se trata, también, a la manía en el transcurso de la evolución de estos casos. Esto ocurre con Burrows

(Comentarios, 1828), Kelp (Cuadernos de correspondencia para la psiquiatría, 1864, p. 322), Baillarger (Anales médico-psicológicos, 1853, p. 262, etc.). Y Griesinger dice textualmente en la segunda edición de su Manual (1867, p. 254): “La forma melancólica con estupor se constituye a veces de manera primaria; pero a veces se presenta también luego de las crisis epilépticas o luego del frenesí y alternando con él”.

Como los síntomas de los diferentes cuadros de estados psíquicos son evidentemente muy distintos, es pues necesario, antes de describir los diferentes síntomas, establecer primero indicaciones sobre la sucesión de los diferentes estados, es decir, sobre la evolución.

Así como en el Caso de las enfermedades somáticas se distinguen con el nombre de enfermedades cíclicas aquellas en las que la evolución del proceso mórbido presenta cierta alternancia y, en esta alternancia, cierta regularidad y un desarrollo con un fin determinado de las enfermedades en las que la evolución queda más uniforme y más simple, así también podemos distinguir, en el campo psíquico, formas mórbidas con evolución alternante y cíclica y otras con evolución regular. Haciendo abstracción de las particularidades especiales, siempre podremos y deberemos admitir dos fases principales en cada modalidad evolutiva de los procesos mórbidos somáticos: la fase o periodo de comienzo o de crecimiento del proceso mórbido (*stadium crescendi*, *stadium incrementi*), y la fase de decrecimiento y de regresión (*stadium decrescendi*, *stadium decrementi*). Luego, según

¹ Traducción de la versión francesa de Alain Viillard realizada por Clara Maranzano. Supervisión técnica J. C. Stagnaro para Vertex, Rev. Arg. de Psiquiatría

la diversidad de las manifestaciones, se dividen otra vez estas fases principales en estadios más pequeños: stadium prodromorum, stadium evolutionis, etc. También es necesario individualizar el estadio de más alto desarrollo de la enfermedad stadium acmes. Estas fases principales no podrán tampoco faltar en los procesos mórbidos psíquicos, con tal que estos presenten una alternancia en sus síntomas, y el tipo más frecuente de aparición de estados psíquicos diferentes unos tras otros en un mismo enfermo puede justamente clasificarse con facilidad en este esquema. La mayoría de los casos de afección mental comienzan con una distimia afectiva que, en sí, debería ser llamada melancolía y que comienza a menudo de manera totalmente inaparente. Luego, después de pasar por la manía, en la que se reconoce el grado más elevado de alteración psíquica, estos casos presentan el cuadro de la confusión, cuadro en el que una vez que desaparecen las manifestaciones irritativas maníacas, las funciones psíquicas se desdibujan una tras otra, y se llega a la estupidez, en la que el proceso mórbido mismo se ha apagado y donde se manifiesta únicamente la deficiencia de los órganos psíquicos. Es así como la melancolía constituye, de manera muy significativa, el stadium evolutionis, la manía el Stadium acmés, la confusión el stadium decrementi y la estupidez el stadium defecti. Mientras que las enfermedades somáticas evolucionan en un breve periodo, generalmente algunos días o semanas, y que sus estadios no pueden pues tener más que una duración igualmente breve, las enfermedades psíquicas evolucionan generalmente en periodos mucho más largos, que se miden en meses e incluso años. Es por ello que, sus estadios evolutivos tienen también una duración tan larga que llaman la atención cada uno por su lado y que, hasta hace muy poco, se consideraban a estas formas de estadio como formas propias de enfermedad, aunque se sabía desde hace tiempo que estas formas pasan a menudo de una a la otra. Recientemente, la observación de esta pertenencia común de las formas de enfermedad psíquica condujo a la teoría según la cual no existirían formas de enfermedad psíquica propiamente dichas, sino solo formas de estadio, y se clasificó a estas formas de estadio en primarias y secundarias según formarían parte de la fase de crecimiento del proceso mórbido o de su fase de decrecimiento. Se llamaba melancolía y manía a las formas preferentemente primarias, y perturbación, confusión y estupidez a las formas preferentemente secundarias. No es este el lugar apropiado para extendernos sobre la insuficiencia de esta concepción. Solo es importante rendir cuenta de la concepción que se tenía habitualmente hasta ahora, del estado de hecho representado por la evolución alternante y por su tipo más frecuente.

El modo de evolución de la catatonía puede ser fácilmente asociado a este esquema. También en esta forma de enfermedad podemos comprobar al inicio, en la mayoría de los casos, una distimia afectiva que puede presentarse primeramente como perfectamente motivada, de manera que la enfermedad no es percibida por

los demás. Pero luego, su contenido cambia a una serie de anomalías del sentimiento y del pensamiento, o bien llama la atención por su tenacidad y finalmente se transforma en los otros estados. En general es solo entonces que los demás admiten que se trata de una perturbación mental, la distimia afectiva melancólica inicial constituye pues el stadium evolutionis, y como tal, se encuentra en la mayoría de los casos. En un cierto número de casos, un estado maniaco evidente y de poca duración sucede a esta melancolía inicial, y solo más tarde aparece el cuadro mórbido que dio lugar a la denominación de melancolía attonita. Por el momento es imposible discernir cual es el caso más frecuente, es decir si es más frecuente observar la atonidad luego de la melancolía inicial o si esta es más a menudo separada por un estadio de manía. Según mis apuntes personales, los casos en los que no se pudo observar ningún trazo de manía son sin duda menos frecuentes que los que presentan, en la frontera entre melancolía y atonidad, la aparición de la manía, frenesí, furor, o cualquiera sea la denominación que se elija para este estado.

Hay que destacar que, entre los casos en los que falta el estadio de acme maniaco, muchos conocieron, en años anteriores, accesos de lo que llamamos manía. En casos muy raros, el conjunto de la evolución de la enfermedad parece poder comenzar también por el cuadro de atonidad, lo que generalmente ha sido el caso luego de lesiones mentales y corporales muy graves, tales como un gran miedo o, como en un caso sacado de la literatura, un intento de ahorcamiento.

Este caso altamente interesante en lo que concierne a la catatonía, no solo por su evolución aguda y por su desencadenante, sino también y particularmente a causa de su patogenia transparente, merece sin duda ser comunicado en detalle y puede ser presentado aquí porque ofrece al mismo tiempo un cuadro muy panorámico y concentrado a la vez, de la sintomatología catatónica (caso 10).

Este caso, así como otros de un tipo análogo publicados desde entonces, ha sido clasificado hasta ahora como demencia y distinguido, con el nombre de estupidez primaria (Spielmann) o de demencia aguda (Albers), de las otras formas de estupidez. Pero qué ganamos con poner a todos los casos de disminución o de abolición de la capacidad psíquica de rendimiento en un depósito sintomatológico, sin considerar su duración o su tipo causal? Cuánto más claro se vuelve el cuadro de este caso mórbido si podemos, al clasificarlo como catatonía, considerar sus síntomas fugaces y pasajeros como representantes de estados de larga duración observados en casos mórbidos análogos, y cuánto se aclara y confirma por su lado la patogenia de la catatonía. Luego de una agresión a la que se le puede casi acordar el valor de una experiencia cerebral exacta -la de una hemostasia transitoria de los vasos del cuello- vemos primero un corto estadio preliminar de comportamiento calmo y aparentemente lucido, luego una fase de depresión afectiva, de corta duración también, y surge el cuadro completo de atonidad, acompa-

² Se crea el neologismo *atonidad*.

ñado al comienzo por manifestaciones irritativas, y preferentemente en la mitad superior del cuerpo. Al cabo de pocas semanas aparece entonces una reparación, con este síntoma particular que es la pausa de conciencia.

En ocasiones, luego de un breve periodo de atonidad, aparece otra vez una excitación maniaca o un estado de melancolía pronunciada a la que sigue inmediatamente la atonidad o la manía seguida por atonidad, lo que podemos entonces considerar como un recrudescimiento del proceso mórbido. A veces también la atonidad solo aparece transitoriamente, ciertos días, durante varias semanas o meses marcados de manera muy preponderante, en el conjunto, por el sello de la manía. En casos más raros, la atonidad alterna con otro estado que se califica de confusión secundaria. Y finalmente, si la cura o la muerte no han dado fin a la evolución de la enfermedad, el estado de atonidad se transforma en un debilitamiento apático, con una pobreza mental tan pronunciada que nos vemos obligados a calificarla de estupidez (estupidez terminal).

Junto a las variedades de los modos evolutivos de los casos mórbidos que se deben clasificar como la catatonía que acabamos de citar, es necesario mencionar ahora casos que se constituyen a partir de un estado de irritación nerviosa o de vagas quejas hipocondriacas generales, y donde el estadio inicial melancólico o bien está totalmente ausente; o presenta una fachada de hipocondría, pero no de enfermedad mental. En la mayoría de los casos, la atonidad supera en duración a todos los casos precedentes. Es cierto en parte que esto puede ser sostenido solo porque el paso de la atonidad a la demencia terminal no puede ser precisado con certeza, pero, por variado que parezca según todo esto también el modo de constitución y de evolución, no es sin embargo difícil verificar en todos los casos el carácter cíclico de la evolución de conjunto; y, dada la imposibilidad absoluta de hablar en los casos que tienen varias fases de desarrollo, de enfermedades diferentes sucediéndose y pasando de una a la otra, se deberá precisamente reconocer que es el carácter cíclico del conjunto lo que constituye el elemento unitario, y que las diferencias variadas de un caso a otro representan variantes más o menos individuales y contingentes del esquema de base. En la gran mayoría de los casos, la enfermedad comienza con ligeros síntomas inaparentes, luego presenta un crecimiento del proceso mórbido hasta cierto nivel, con multiplicación y aumento de intensidad de los síntomas, y a partir de un cierto momento la intensidad y el número de las manifestaciones mórbidas decrecen otra vez hasta caer en la monotonía y la indiferenciación de la demencia; mientras que es evidente que en este ciclo de tres fases principales la melancolía ocupa el primer grado, el del desarrollo ascendente, y que la manía constituye el acme, podríamos preguntarnos cual es el lugar de la atonidad. Para esto es necesaria considerar como decisivo, por un lado el hecho de que, en ciertos casos, se constituye a partir del estado de atonidad muda y antes de que la estupidez completa aparezca, un estado de confusión llamada secundaria o general, y por otro lado el que, en los casos que comprenden estados maniaco, estos están estrechamente ligados a la melancolía inicial, separándola de la atonidad. En función de ello, no podremos vacilar en

considerar a la atonidad como representante del inicio del stadium decrementi, es decir clasificarla entre las formas secundarias, pero por otro lado no podremos tampoco vacilar en separarla sin duda de la demencia a la que se la relacionaba anteriormente.

En lo que atañe ahora a los síntomas psíquicos específicos, no podemos decir gran cosa en particular sobre los elementos que pertenecen a la melancolía inicial. Estos se identifican fácilmente como síntomas afectivos depresivos, y según las observaciones hechas hasta el momento, no presentan nada que difiera de manera característica de los síntomas iniciales de otras formas de enfermedad. Es cierto que hay que admitir, a propósito de esta ausencia eventual de elemento diferenciador característico, que los síntomas de inicio han sido muy poco observados, en parte porque los síntomas mórbidos provienen a veces de humores afectivos totalmente normales, y en parte porque al comienzo no se piensa en absoluto en una enfermedad y que, por ello, no se presta la atención necesaria a los diversos sentimientos psíquicos. Los especialistas tienen muy rara vez acceso a la observación del comienzo de los trastornos mentales. La catatonía sucede habitualmente a la pena y la preocupación, y más generalmente a un humor y afectos depresivos contra sí mismo. La pena amorosa y los auto-reproches a causa de pecados sexuales secretos representan un número particularmente importante, sobre los que volveremos a hablar expresamente en el número sobre la etiología. Luego le siguen las preocupaciones financieras y el honor herido (vergüenza) como contenido de los síntomas iniciales. Tampoco es raro poder observar hipocondría y mal humor dirigidos contra el mundo exterior -despecho, susceptibilidad, irritación- y todos los síntomas melancólicos habituales se hacen también presentes- temor de ser envenenado, idea delirante de persecución, delirio de culpabilidad religiosa, etc.

Más específicas son las características que constituyen los elementos de la exaltación o del estadio maniaco. Vistos desde la óptica del cuadro de conjunto, los síntomas de este estadio presentan ya sea el cuadro de la melancolía agitada, ya el de la agitación alegre, ya el de un delirio relativamente fijo. En el primer caso, las manifestaciones melancólicas del comienzo crecen hasta un alto grado de desesperanza y una agitación corporal general sobre los cuales nacen luego otros trastornos de la inteligencia (tales como el delirio del juicio, trastornos de la conciencia, ideas delirantes, alucinaciones), o trastornos de la actividad y de la voluntad (pulsiones mórbidas de todas clases, actos de destrucción y de violencia). El delirio se presenta tanto con un aumento como con una disminución de la conciencia de sí, y no es raro que haya una fuga de ideas, una actitud arrogante y una agitación alegre.

Los distintos elementos de este estado maniaco son, en parte, los mismos que los del estadio maniaco de otros procesos mórbidos. Pero algunos de ellos se distinguen, en la catatonía, por su aparición particularmente frecuente y más durable y pueden, por ello, ser ya utilizados como criterios de diagnóstico diferencial desde antes del estadio de atonidad, si se presentan en número y duración lo bastante importantes en un caso dado. Entre

estos elementos hay que mencionar en primer lugar algo singularmente patético en el comportamiento de los enfermos, síntoma que aparece ora con la forma de exaltación teatral, ora más bien con la de éxtasis religioso trágico, y que constituye en cierta medida la tonalidad expansiva del humor que, en muchos catatónicos, marca el conjunto del lenguaje, comportamiento y actitud. En los parálisis generales, se observa un orgullo egoísta en lugar de esta tonalidad expansiva del humor; en la vesania típica, se trata de una euforia sensual general, y en otros estados maniácos se trata de un humor alegre, un placer por hacer payasadas, aunque esta diferenciación de las tonalidades maniácas del humor no permite establecer más que caracteres no específicos y que no siempre son exactos. Este humor patético particular a la catatonía se expresa en ciertos enfermos con declamación y recitado permanentes con gran gesticulación, y luego conduce a veces a la intención de hacerse actor o a la idea de serlo ya. En otras ocasiones, estos enfermos, u otros, dicen banalidades con una expresión sumamente afectada, como si se tratara de los intereses más elevados de la humanidad; algunos hablan en efecto de tales problemas, con seriedad, en medio de su instinto destructor o de su modo de vida más inadecuado, o bien en un plano más general, se manifiesta una predilección por hablar de grandes cosas serias que no corresponden a la situación existencial específica, o bien aun los enfermos, sin tener por otro lado delirios de grandeza propiamente dichos, se imaginan que el público o la sociedad están particularmente interesados por los pequeños acontecimientos que atañen a su persona. En el enfermo Benjamín S. (1a observación), ya se notaba en la época anterior a su entrada al asilo, el patos durante el recitado. La enferma Adolfinia M. (4a observación) es descripta principalmente como exaltada y declamativa, y se distingue también por hablar mucho citando continuamente versículos, etc., incluso en periodos donde el contenido intelectual de su discurso no estaba perturbado en sí, (caso 11). Si hacemos abstracción de los otros síntomas dignos de ser considerados y a los cuales deberemos volver en otro momento, la exageración singular del sentimiento de su propio valor que el paciente ha presentado durante toda su enfermedad, sin que un delirio de grandeza propiamente dicho fuera la base, sigue siendo muy asombrosa. El enfermo escribe con seriedad solemne un tratado sobre el onanismo cuando debe redactar algunas notas biográficas, luego piensa dar su confesión al público. Durante el periodo en que lo invaden a veces accesos de confusión y de furor, la exaltación subjetiva parece siempre haber alcanzado cierto grado, más elevado, poco antes de la eclosión del acceso “piensa en la eternidad”, y es así como reconoce la proximidad del acceso. Agrega a su propia afirmación según la cual sufre de una abulia global: “cuando el Principio es destruido, se vive al revés”. Una vez respondió a la pregunta sobre si aún se masturbaba: “Creo que el Todo se disolverá en el Todo”. Como anteriormente decía ser simbólicamente la desdicha, el tifus, más tarde se hizo ideas a este respecto: era verdaderamente una criatura de fatalidad”, o era una Grandeza”, un misterio lo perseguía, pero el no podía develarlo a cualquiera, sería demasiado terrible. Su

padre estaba implicado, y tenía relación con la historia mundial”. Finalmente, el gran misterio resulta ser la idea de que el es el hijo de su padre y de la hermana de su padre. En 1a época en la que estaba menos misterioso, silencioso y taciturno, le gustaba hablarse a sí mismo de manera teatral y declamatoria o interpretar escenas, y este humor patético le hace pensar que le habrían dicho en su infancia que debería ser actor -pero que también podría pintar o esculpir.

Cuán diferente es la exaltación afectiva del delirio de grandeza de la parálisis general, donde la felicidad se traduce en el conjunto del comportamiento del paciente, o bien reposa sobre la suposición de una grandeza real.

A propósito de otro caso de catatonía, diré solamente que el paciente cayó enfermo en la época en que se había trasladado a Berlín para formarse como actor, y que no era inverosímil que la enfermedad afectiva durara desde cierto tiempo que la idea de ser actor haya sido mórbida.

Creo que hay que considerar el síntoma de patos mórbido como una tonalidad afectiva que acompaña la exaltación maniaca; sería pues un síntoma de afectividad mórbida con un carácter irritativo.

En cuanto a la inteligencia, hoy en día, esta se asocia inmediatamente a estos síntomas de la esfera afectiva, la pulsión a hablar mucho, y en especial a leer o recitar en voz alta y a declamar (logorrea), que aparece de manera muy fuerte en la catatonía, en el estadio de excitación, y que se distingue en general fácilmente de la pulsión a gritar y a hablar de las manías de otras formas de enfermedad. Encontramos ejemplos en los casos citados a propósito del síntoma de patetismo. Pero lo que es completamente particular, es una variante sorprendente de la logorrea que es, al parecer, propia de la catatonía, mientras que la logorrea en general puede también encontrarse en otras formas de enfermedad. Esta variante consiste en la repetición frecuente de ciertas palabras o frases con tono oratorio. En el estadio de acme, esta variante no llama tanto la atención porque se puede, si es necesario, encontrarle un motivo en la importancia que el enfermo quiere conferir precisamente al contenido en cuestión de su discurso. Pero este síntoma se vuelve muy extraño en el transcurso de la evolución ulterior donde conduce a la repetición de ciertas palabras o sonidos a menudo totalmente desprovistos de sentido.

Así es como se menciona a propósito del enfermo Peter W. (7a. observación), desde su llegada al asilo y cuando la influencia de las ilusiones probaban claramente que el procesos mórbido se encontraba aun en el estadio de acme, que el enfermo repetía a menudo ciertas palabras (por ejemplo: “perro, perro, perro...” al oír un perro ladrar en la calle). Y era este mismo enfermo quien, como lo mencionara más arriba, fue dominado largo tiempo por la impulsión de repetir de manera totalmente insensata las palabras “comer vaca a las brasas es asunto mío”, aisladamente o en combinación con frases del tipo “cantar embellece la existencia”.

El enfermo Julius G. (2a. observación) repetía ciertas palabras de orden religioso, como Dios, Amor, Hosannah, etc., ya sea gritándolas, ya murmurándolas dulcemente. Durante estas repeticiones, ciertas palabras se transforman a veces en palabras inventadas o en sonidos

puros. He observado en Allenberg un caso muy interesante al respecto (13er. caso). Sin embargo, el enfermo no era en absoluto estúpido fuera de esto y no hacia más que dar esta expresión poco razonable a la inervación quizás individual de sus nervios del lenguaje: en efecto, se encontraba aun en el estadio de excitación maniaca, en el que alternaban con frecuencia atonidad y agitación maniaca, y podía hacerse comprender muy bien y hablar razonablemente de sus sufrimientos y de sus necesidades durante los periodos más calmos, en especial cuando se quejaba de males físicos.

Esta manera de hablar se asemeja en mucho a la escritura del enfermo del 3er. caso citado. El caso de Bruno T., citado más adelante a propósito del síntoma siguiente, es muy interesante desde la perspectiva de este síntoma también. También vemos este síntoma en la literatura, a propósito de casos que pertenecen a la catatonía: (Kelp, Ccorresp. Bl. 1863, p: 357 y Kelp. Corresp. Bl. 1864, p. 322) El enfermó habla alemán del norte con patetismo pero de manera incomprensible... p. 323: el enfermo habla mucho de una judía que habría asesinado, repite las palabras: Schuss, Nuss, Nuss, Stuss". Y si bien en los casos ordinarios donde los enfermos habían cesado, se impone ya el paralelo según el cual la logorrea sería el resultado de un espasmo de los nervios de la palabra, o más bien de un centro cerebral de los órganos del lenguaje, no hay duda de que en el caso de la manifestación que es tan precisamente desarrollada en un cierto número de los casos que acabamos de describir, se trata en realidad de una suerte de espasmo coordinado de las vías, y nervios centrales o de la palabra, sobre todo porque, en esta enfermedad, se observa con tanta frecuencia estados espásticos de los otros órganos motores. Quizás sería recomendable tener una denominación apropiada para este síntoma preciso que, por más que saque conclusiones según las observaciones de las que dispongo hasta ahora, forma parte de la catatonía. Propongo el término *verbigeración* (14a. W; observación).

La verbigeración es pues una manifestación psicopatológica en la que el enfermo emite de manera repetitiva palabras y oraciones desprovistas de significado o incoherentes, que tienen la apariencia de un discurso. Las palabras son tomadas ya sea de la vida cotidiana, bajo una impulsión fortuita, ya de un área particular de interés humano, y a menudo, en especial, del ámbito religioso. En ocasiones estas palabras se forman de manera totalmente arbitraria pero según las características de una lengua cualquiera, y tales palabras son con frecuencia repetidas también. El carácter aparente de un discurso, es decir de una palabra dirigida a otros, de una palabra con un objetivo preciso y que tiene que ver con un humor preciso, proviene tanto de ciertos pasajes de lo que se dice cuanto del ardor que manifiesta el que habla con sus mímicas y en el conjunto de su comportamiento. Así vemos a estas personas repetir a menudo las mismas frases; ya sea cuando están totalmente solos como cuando están con alguien, no se dejan llevar por la impresión que sus palabras puedan causar en el que escucha, y en general no se dejan interrumpir por lo que uno les puede decir cuando ellos están hablando. Este síntoma tiene

cierta analogía con lo que ocurre durante la memorización de un recitado, donde ciertas frases y ciertos pasajes o incluso ciertas palabras se repiten frecuentemente también, de manera que alguien que escuchara sin querer tal repetición en voz alta podría igualmente no llegar a percibir el contenido razonable y la coherencia de las palabras que escucha. La verbigeración es muy fácil de distinguir de la repetición y parloteo de un confundido y de un débil mental en razón del contenido banal de estos últimos síntomas, aun si su propio contenido no está precisamente forzado o cargado de sentido. Pero es necesario diferenciarla también del síntoma logorrea simple que tiene por su lado un contenido totalmente denso y que debe poder ser comprendido a partir del humor del enfermo. Lo que llamamos fuga de ideas y que puede ser también comparado a la verbigeración, se distingue de esta última por el carácter progresivo del contenido de lo dicho, haciendo abstracción de los otros elementos que el enfermo presenta en el momento considerado. La confabulación difiere de la verbigeración por su contenido fantástico y productivo. A veces, en el transcurso de la progresión de la enfermedad, la verbigeración puede también transformarse en uno de los otros síntomas que acabamos de citar.

El síntoma que acabamos de presentar es tanto más sorprendente y extraño cuanto una manifestación que parece ser su contrario exacto aparece en la misma forma de enfermedad y en los mismos casos, quisiera abordar ese síntoma ya conocido y del que se ha hablado tanto, el mutismo, principal síntoma del estado de atonidad. Este síntoma ("mutismo" de los franceses) es o bien completo y absoluto, o bien solo relativo, parcial e intermitente. El grado más ligero de esta manifestación consiste en que el enfermo habla muy bajo y de manera a penas perceptible, o que no pronuncia más que algunas breves palabras en respuesta a las preguntas insistentes y trata de evitar responder, contentándose con gesticular. Pero en el grado más elevado existe justamente un mutismo absoluto durante meses, incluso años. En general no se puede entonces hacer que el enfermo hable, por ningún medio, ni siquiera con los peores sufrimientos. Aquí es donde puede encontrar su lugar la historia de la enfermedad de un catatónico que, luego de guardar silencio durante dos años, con interrupciones, presento durante cinco años un mutismo completo y obstinado y solo volvió a hablar mediante la *galvanización* (14a. observación).

Si consideramos este caso, encontramos en el también un stadium incrementi de melancolía inicial al que le sucedió un periodo de alternancias frecuentes de atonidad, de excitación y agitación ligeras, de confusión delirante y de depresión melancólica que finalmente dio lugar a una debilidad mental confinando al enfermo a la demencia terminal, con restos de los estados anteriores. No se hace ninguna mención de accesos espásticos en el estadio de inicio. Pero las posiciones y actitudes contorsionadas y los movimientos de tipo espasmódico ocuparon luego el primer lugar. Además de esto, los síntomas de verbigeración, de negación, y finalmente la duración particularmente larga del mutismo son notables. Lo que resulta muy interesante en cuanto a este último síntoma

ma, es que el enfermo parece haber sido forzado contra su voluntad, que intentaba en un primer momento con gran alegría hacerse comprender por gesticulaciones y señalando palabras escritas, y que en última instancia acepta con la más viva satisfacción las manipulaciones dolorosas que deben devolverle el uso del habla. En ciertos casos, los enfermos que despertaron, por así decir, de este estado bajo la orden de una voz (una "voz" interior o bien una voz perceptible por ellos como sonido, por ende, alucinatoria), mientras que en otros casos los enfermos se quejaron de la ausencia de todo pensamiento y de su incapacidad de concentrarse. En otros casos, no podían decir nada a este respecto. Según la primera de estas alegaciones, se podría considerar al mutismo como algo voluntario, mientras que en los otros casos podríamos pensar en una suerte de parálisis en el interior de las vías nerviosas de la palabra. Pero también podemos pensar en una interpretación según la cual se trataría, en ambos casos, de un estado de tipo espasmódico que provocaría secundariamente estas alucinaciones consensuales por un reflejo de las vías acústicas, y esta concepción permitiría asociar ambos síntomas, la logorrea y el mutismo, a la misma alteración de la inervación. La logorrea y la verbigeración deberían entonces ser comparadas al espasmo clónico, y el mutismo al espasmo tónico.

Los síntomas que hemos tratado en particular hasta aquí pertenecen al grupo de los trastornos formales. Es preciso mencionar en este grupo el síntoma que llamamos fuga de ideas y que, en el estadio de manía de la catatonía, se presenta de igual modo que en la manía de las otras formas de enfermedad psíquica; más tarde mencionaremos la particularidad sintomática que consiste en usar a menudo y con predilección los diminutivos. Haciendo abstracción de otros casos no comunicados aquí, sugiero volver, en lo que concierne a este síntoma, a la observación citada el número de pronóstico, de Sigmund X., enfermo en el que se había desarrollado de manera muy fuerte; citaré también las palabras de otro enfermo de catatonía (15a. observación) que expreso primero, durante cierto tiempo, su impresión de ser muy pequeño, y al que se oía repetir con frecuencia: (21 de diciembre de 1872); "Tengo manitos tan pequeñas y tan pequeños piecitos", "Doctor, usted es tan pequeño!"; (5 de enero de 1873): "Ah! Soy tan pequeño y en dos minutos estaré muertito"; (5 de abril): "Soy tan pequeño y tan debilucho"; (14 de abril): *fhora* por momentos soy tan grandecito"; (14 de mayo) *fhora* debo morir un poquito, todos los hombres muertitos, debo llorar un poquito!".

Finalmente, hay que mencionar el anideismo subjetivo o el cese del pensamiento, síntomas que, según los mismos enfermos, están a menudo presentes en el estado de atonidad. Así como lo demuestra el caso 12, este síntoma aparece sin que la atonidad sea realmente aguda.

Considerados desde la perspectiva de su contenido, los trastornos de la inteligencia representan un medio de diferenciación de otras formas de enfermedades psíquicas menos característica que los síntomas formales. Así como en la esfera de la afectividad son los humores y sentimientos depresivos los predominantes, en la

de la inteligencia son las alucinaciones, representaciones e ideas depresivas. No es raro que el diablo tenga un rol en las visiones y alucinaciones auditivas, así como otras representaciones que pertenecen al mismo campo de ideas (abismo, fuego, etc.). Con frecuencia aparecen ideas basadas en la culpabilidad de haber cometido ciertos actos criminales, en si mismas no son características de la catatonía, y podemos consultar los capítulos de "melancholia attonita" de los manuales para conocerlas mejor. Pero en la mayoría de estas publicaciones se comete el error de decir que en los casos mórbidos calificados de melancholia attonita (o melancholia con stupore, melancholia stupida), solo se trata de sentimientos depresivos y de representaciones depresivas. En primer lugar, los casos con estadio maníaco presentan no solo todos los otros caracteres de la manía, tales como fuga de ideas, agitación, etc., sino también, bastante a menudo, humor alegre hasta la petulancia, exageración del sentimiento de su propio valor, y representaciones delirantes de contenido expansivo que va hasta rasgos de ese delirio de grandeza perteneciente sobre todo a la parálisis general. Con frecuencia constaté que los pacientes catatónicos tienen la idea de no ser hijos de sus padres sino que dicen tener una ascendencia más elevada (príncipes, princesas, etc.), y solo atribuían a sus padres el rol de los que les dan el alimento. Encontré esta idea no solo en personas jóvenes, cuya fantasía poética exaltada hubiera alcanzado en cierta medida a producir tales ideas en límites fisiológicos, sino también en un consejero de Estado que había contraído catatonía a una edad relativamente avanzada, y que estaba además dominado por humores y representaciones depresivas. Pero humores y delirios mórbidamente alegres aparecen no solo en el estadio maníaco, sino también en el transcurso de la atonidad. Los rostros de estos enfermos se ven a veces iluminados por una sonrisa franca, o incluso por una risa audible, tanto a propósito de acontecimientos que ocurren en su entorno, cuanto en ausencia de ellos, y por lo que dicen después se nota que de cuando en cuando los asaltaba un sentimiento de alegría sin motivo. También encontramos este sentimiento de delirio alegre en la literatura. Así Brosius dice expresamente: En algunos casos de melancholia attonita la mímica no expresa ningún sentimiento doloroso; hay incluso enfermos que rien mucho y cuyo estupor se interrumpe por accesos de loca alegría y picardía". Es así como el término de melancholia no se adapta al estadio de atonidad, mientras que es totalmente inapropiado para describir de manera justa el conjunto de la evolución de la enfermedad a través de sus diversos estadios.

La aparición de representaciones de la esfera religiosa merece ser mencionada como un síntoma relativamente frecuente, lo que es tanto más digno de mención cuanto se observa aquí muy a menudo la hiperexcitación sexual asociada a la predominancia de representaciones religiosas. En cuanto a los síntomas de la esfera de la actividad y voluntad, la tendencia a las negaciones, que alcanza su paroxismo y su carácter más pronunciado en el transcurso del estado de atonidad, es notable ya desde un estadio precoz. Mientras que la manía de

otras formas de enfermedad psíquica se distingue no solo por el gran número de declaraciones y de acciones voluntarias sino también por una gran naturalidad y una gran labilidad en el querer y en el actuar, encontramos en la catatonía una monotonía muy marcada del comportamiento maniaco y, a pesar de toda la violencia y la plenitud del actuar, una preponderancia de propósitos y acciones voluntarias negativos. Tanto el maniaco de la parálisis general como el de la forma simple de la locura global típica, son fáciles de interrumpir en sus acciones si se les da alimento suficiente para su pulsión al cambio y a la actividad, con la condición, en ciertos casos, de tomar también en consideración su individualidad. Por el contrario, el maniaco catatónico se obstina de modo muy consecuente en su superproducción en la forma en la que la comenzó en un principio, y opone una resistencia obstinada a todas las tentativas de llevarlo a otro modo de actividad (por ejemplo salir de la habitación, ir a pasear, etc.). Pero a estas negaciones consecutivas a motivos externos se agregan también otras enraizadas en la conciencia misma y particulares a esta forma de enfermedad. Los casos más fuertes son representados por los síntomas de clinofilia y de rechazo de alimentos que, por singular que sea su contraste aparente con el carácter de la manía en general, diferencian a la manía catatónica de las manías de las otras formas mórbidas de una manera tan característica como este contraste mismo. Es así como la enferma Adolfa M (4a. Observación), en la que el *stadium incrementi* duró de agosto de 1863 a agosto de 1864 con oscilaciones moderadas y en la cual el paso de la manía a la atonidad parece haberse operado de cierta manera con varias interferencias entre estos dos estados, se distingue, desde el comienzo, en el estadio maniaco, una predilección por la crítica despreciativa, una propensión a quedarse en la cama y un rechazo a los alimentos. Pero estos mismos síntomas son en particular pronunciados en el estadio que sigue a la manía, tanto en lo que atañe a la atonidad completamente constituida cuanto a lo que incumbe a las formas intermedias o de transición entre la manía y la atonidad.

No existe caso alguno en el que estos síntomas de tendencia a la negación no estarían presentes de un modo u otro, de un modo ya pasivo, ya activo. Así pues, hay una frecuente aversión en particular a los cambios de lugar. Los enfermos se quedan en la cama no por una necesidad que puedan justificar, aunque más no fuera de manera incomprensible y mórbida, sino por aversión contra el movimiento o incluso por gustar de la contradicción; Si están fuera de la cama, no quieren vestirse o dejarse vestir. Fuera de la cama, se mantienen en un lugar, rehusando sentarse o salir de su rincón; generalmente alejado y oculto. O bien no quieren aceptar un cambio de habitación, etc. (La 14 observación citada, Bruno von T., es particularmente interesante en cuanto a estos elementos sintomáticos.) Es justamente en esta forma de enfermedad, la catatonía, que el síntoma de rechazo de los alimentos se presenta de manera sumamente sorprendente. Mientras que en casi todos los otros casos de trastornos mentales se puede demostrar claramente que no es más que el resultado de una decisión motivada, ya

sea que el enfermo se proponga dejarse morir de hambre para escapar así a su miserable existencia, ya que quiera evitar ser envenenado, ya que crea poder vengarse así de sus enemigos, o por cualquier otro motivo más o menos mórbido que de, en la catatonía, falta motivo, el que fuere, y el rechazo de los alimentos es tan solo el resultado del no-querer del enfermo ninguna actividad que se le exija. Si se introduce un bocado en la boca del enfermo, este comienza a masticar y lo traga. En algunos enfermos de este tipo, solo es necesario ponerles la cuchara en la mano y quizás también el primer bocado en la boca, luego comen solos, o bien solo comen si no hay nadie a su lado, si nadie los ve, o bien, como el enfermo Julius G. (2a observación), dejan una parte de cada plato, o tiene algún tic de este tipo que podemos relacionar con los enfermos de *melancholia attonita*. Pero se rehusarían a comer hasta morir de hambre si su pulsión de negación no fuera satisfecha. Reina en ellos, de alguna manera, una tensión negativa general, una tendencia a la negación en diversos grados desde el menor que es la simple indecisión hasta la oposición a la acción, y el rechazo a los alimentos parece ser solo uno de los elementos de esta tendencia negativista. A veces, es cierto, algunas ideas o sentimientos delirantes parecen ser la causa, como se ha descrito antes. Pero podríamos juzgar pertinente el saber si, incluso en los raros casos de catatonía donde se hace presente un motivo delirante del rechazo a los alimentos, el delirio aparentemente motivante no es más que secundario a la verdadera impulsión, por así decir orgánica; un poco según el esquema de nuestra tentativa de explicación de la alucinación refleja. La idea delirante motivante no surgiría pues más que como consecuencia de la presencia de este trastorno orgánico básico de la negación. Pero incluso en los casos de catatonía donde podemos relacionar el rechazo a los alimentos con un motivo, este signo es generalmente mucho menos obcecado que en otras formas de enfermedad, y habitualmente es superado luego de recurrir a la alimentación artificial, la tendencia negativista puede entonces ser satisfecha por los factores menos importantes que ya hemos citado anteriormente.

A este síntoma que es la tendencia negativa se asocia finalmente la aparición de costumbres particulares más o menos extrañas en el movimiento y la actitud del cuerpo y, más generalmente, la presencia de un comportamiento particularmente rutinario. Lo más sorprendente, son las extrañas estereotipias de movimiento que encontramos a menudo en todos los asilos de importancia: uno se toca la punta de la nariz cada tantos minutos, otro gira de vez en cuando el brazo horizontalmente alrededor de la cabeza y termina este movimiento proyectando la mano muy lejos. Una mujer sentada hace un movimiento del brazo y de la mano que parece el de una hilandera sentada a su rueca. El enfermo Adolfo L., de la 6a observación, tenía la "manera" que consistía en caminar sobre el borde externo del pie, con el borde interno en el aire, mientras mantenía flexionada las rodillas (caso del asilo de Allenberg). La enferma Minna von B. (3a observación), tiene por periodos la "manera" que consiste en enrollar el extremo de algo y, esos días,

persiste durante horas en este movimiento de enrollar. Es aquí que debemos clasificar las frecuentes muecas de ciertos enfermos (14a observación). Compárese también con las 11a. y 12a. observaciones.

El catatónico se distingue también de manera sorprendente por su posición inmóvil y por la manera de tener sus miembros y partes del cuerpo cuando descansa. Una enferma de Allenberg se quedó sentada por seis meses en su cama, con la espalda encorvada y la cabeza echada hacia adelante, luego de haberse quedado durante largo tiempo acostada en la cama, apática. El enfermo Adolfo L. (6a observación), citado anteriormente, tiene la costumbre, cuando descansa, de tener su antebrazo derecho delante del pecho, el rostro o una parte del rostro cubierto con la mano derecha, y la izquierda aferrada al codo derecho, actitud que se toma para pensar pero que, en este enfermo, se vuelve tan estereotipada que las partes del cuerpo en cuestión quedaron marcadas por profundas huellas a nivel de los puntos de contacto. A esta categoría de trastorno pertenece también la profusión espástica de los labios apretados uno contra otro, muy frecuente en la catatonía. En general solo se reportan estas actitudes estereotipadas y maneras de moverse singulares en casos que ya han pasado a la estupidez terminal. Pero aparecen ya mucho antes y, fuera de la actitud rígida bien conocida de los enfermos que presentan una atonidad completamente constituida, aparecen también en el estadio maniaco, en especial cuando los estados de frenesí alternan con tales estados de atonidad. En estas fases precoces de la enfermedad, o aun en la época de remisión o intervalos libres donde no se evidencia delirio del pensamiento, esos enfermos se distinguen ya también por la actitud rígida de todo su cuerpo y por el carácter rutinario de su comportamiento y de toda su manera de ser. Es así como, por ejemplo, un enfermo que se encontraba en un estado de completa lucidez durante un intervalo libre mantenía durante sus paseos en el jardín un itinerario muy preciso, volvía de pronto sobre sus pasos una vez que llegaba al fin del trayecto y llamaba la atención por su movimiento de ir y volver durante largo tiempo aun, mientras que no se podía percibir en el ningún trazo de perturbaciones intelectuales en sentido estricto. Cuando se le preguntaba por que hacía esto, respondía que el sol caía sobre los otros caminos; sin embargo esto no era. lo suficientemente fuerte como para molestar a un hombre sano, y la modificación de la luz del jardín ligada al paso del año no cambio en nada su actitud.

Pasemos ahora a los síntomas somáticos. Pensamos en una inervación mórbida de los nervios motores, aunque más no sea en razón de las manifestaciones de perturbación de la actividad voluntaria que hemos citado en último lugar, y esta hipótesis se volverá extremadamente verosímil si constatamos que estados espásticos francos son síntomas esenciales de esta forma de enfermedad. Ahora bien, es notorio que la forma de espasmo que representa la flexibilitas caerea es un síntoma muy frecuente del estado de atonidad y, como lo prueban los casos mórbidos citados, también aparecen con frecuencia otras formas de espasmo. Es así como el

enfermo Adolf K. (la observación) presenta convulsiones coreiformes del rostro y extremidades. En el segundo de los casos comunicados, se menciona la aparición de un acceso epileptiforme. En la tercera observación, se dice que aparecen accesos histeriformes, auténticos espasmos de los pies, luego de brazos y mandíbulas, mientras que se oye desde su boca un ruido análogo al tic tac de un reloj; ulteriormente, espasmos de sollozos y risas. En el caso de la 4a observación, yo mismo pude observar estos accesos y estados espasmódicos en el asilo: al comienzo, convulsividad de todos los músculos de los miembros (estremecimientos alternantes de diversos grupos musculares), luego tetania y trismus. En el 6to. caso, los espasmos también se observaron en el asilo: primero se trato, como en el caso precedente, de una convulsividad general, luego de un autentico acceso epileptiforme. En el caso de Paul M. (11a observación), las convulsiones se produjeron durante algunos días, de manera concomitante con accesos de frenesí, cosa típica. Se observaron diversas convulsiones de la mitad superior del cuerpo en el caso de ahorcamiento. En dos casos no se hace ninguna mención de convulsiones en el informe medico dirigido al asilo con el enfermo, y solo tome conocimiento de accesos espásticos más tarde, interrogando a la familia. Tal como lo dijéramos antes, también en la literatura se menciona la aparición de espasmos, en los casos con melancolia attonita, justamente.: Como estos estado espásticos aparecen en ía gran mayoría de los casos al inicio de la enfermedad (se los observa durante la evolución solo en los casos 5, 6 y 11), no es imposible que se produzcan más frecuentemente aun de lo que parece, según las observaciones que he reunido hasta ahora, ni que su aparición no haya sido señalada al medico preocupado por la única razón que se había producido en una época en la que no se consideraba aun al paciente como enfermo mental o afectivo, o bien porque no se consideraba a éstos síntomas como parte de la enfermedad psíquica. Se pueden comprobar ciertas anomalías del estado y del funcionamiento de los órganos motores durante la evolución ulterior de todos los casos, de manera permanente en la mayoría de ellos y solo de vez en cuando en ciertos otros. Una parte de estas anomalías motrices podría ser considerada como de orden psíquico, e incluso voluntaria, como las manifestaciones que se presentaron anteriormente como trastornos de la decisión y de la actividad voluntaria. Otra parte deberá ser considerada como cerebroespinal, como el estado de flexibilidad cerosa y las posiciones torcidas de los miembros con tipo de contractura. Las parálisis propiamente dichas se ven rara vez, por ello deben ser consideradas como no pertenecientes al cuadro de esta enfermedad. Por el contrario, es muy común la disminución de la sensibilidad que va hasta la anestesia más o menos completa. Es precisamente a propósito de los casos de melancolia attonita que se menciona a menudo que las inyecciones más profundas son soportadas sin la menor expresión de dolor, y yo mismo he observado hechos de este orden. Pero la supresión de la sensibilidad dolorosa esta lejos de ser universalmente presente, y en muchos casos parece tener que ver con una supresión de la facultad de reacción, ligada a razones

motoras, pues ulteriormente los enfermos dan muestras de una sensibilidad entera en cuanto la reacción psíquica se libera, y a veces hasta han guardado el recuerdo del carácter doloroso de las inyecciones durante el periodo de atonidad.

Hay que mencionar también como síntoma- muy frecuente, una hiperestesia, y en especial un dolor occipital, generalmente muy vivo y tenaz, del que se quejan con frecuencia los catatónicos. Mientras que en otras formas de enfermedad psíquica los dolores aparecen en la región frontal, en las sienes o en el centro de la cabeza, estos dolores no se observan casi nunca en los catatónicos y, a la inversa, el dolor occipital característico de la catatonía es raro en las otras formas.

Los edemas frecuentes que se observan en los catatónicos deben ser considerados como trastornos del ámbito del sistema neurotónico, es por ello que debemos mencionarlos aquí. Son, en particular, edemas de las extremidades inferiores; tampoco son raros los edemas de párpados.

Entre los trastornos somáticos, se ha observado de manera casi constante un grado elevado de anemia o de clorosis. Los trastornos de las funciones excrementales les siguen en orden de frecuencia. El foetor ex ore, presente a veces incluso en casos de gran locuacidad, las sensaciones gustativas anormales y la anorexia pueden ser relacionadas a la existencia de estados anormales de las vías digestivas superiores y del estomago, aunque sea difícil aquí también tratar las consecuencias de los procesos psíquicos y de los procesos cuya explicación debe ser física (el foetor ex ore como consecuencia de una restricción alimentaria). Por el lado de la piel, existe con frecuencia una importante escamación epitelial y una proliferación de la capa epitelial. En los estadios avanzados, se pueden ver hematomas de los conductos auditivos, pero menos frecuentemente que en los estadios terminales de otros casos de enfermedad psíquica.

Debemos mencionar aquí también con una particular importancia sintomática, inclusive diagnóstica, la gran frecuencia de la aparición de tuberculosis pulmonar en los catatónicos, y destacar al respecto que se puede observar también cierto contraste con la parálisis general

de los locos. Mientras que en esta última, las neumonías aparecen con frecuencia y no es raro que determinen la muerte, la tuberculosis no se observa casi en los parálisis generales, en especial si las personas en cuestión no sufrieron esta enfermedad antes, la aparición de una tuberculosis es muy frecuente en los catatónicos, ya sea cuando la enfermedad ya ha evolucionado, ya muy precozmente, y esto es frecuente inclusive en casos donde no se puede formular con certeza la hipótesis de una predisposición innata o adquirida de alguna otra manera. Vemos que se menciona con frecuencia el hecho de que, de todos modos, la tuberculosis se veía a menudo en los enfermos mentales en general, pero deseo personalmente conservar esta hipótesis experimental solo en lo que atañe a la forma precisa de la catatonía, y limitarla a esta forma, mientras que para el resto de la patología mental formularía la hipótesis que la alimentación, más bien mediocres en el pasado tanto dentro como fuera de los asilos han sido causas de la coincidencia observada antes entre la tuberculosis y las psicosis en general. En el asilo provincial de Prusia Oriental, ya he comprobado que, si dejamos de lado los casos de catatonía y los casos en los que la tuberculosis había podido ser diagnosticada mucho antes de la afección psíquica, se podía observar más bien una débil predisposición a la tuberculosis pulmonar y, en caso de tuberculosis preexistente, una extraordinaria facultad de resistencia a su influencia sobre el estado general, con respecto a la predisposición general de los humanos a esta enfermedad. Y, sobre la base de mi práctica en asilo privado, puedo asegurar que no he encontrado aun ningún caso de tuberculosis post-psicopática, salvo en los catatónicos. Quizás debamos modificar la afirmación según la cual la predisposición a la tuberculosis tendría un carácter general en todas las psicosis, sin distinción, y tenemos todo el derecho de suponer que la catatonía misma -es decir, el sustrato anatómico de la catatonía y las condiciones de vida que provoca esta forma de enfermedad- provoca cierta predisposición a los procesos tuberculosos.

No he notado una relación particular entre otras formas de enfermedad somática y la catatonía ■