

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER AÑO 15 - N°91 - Abril 2015



psicofarmacología 91

Sumario

Sección de ética

05 | Ética de la investigación en la práctica médica

Prof. Dr. Luis Allegro

Artículos y revisiones

07 | Uso de asenapina en pacientes con trastorno límite de personalidad: ensayo abierto (*open-label*)

Dr. Daniel Serrani

15 | Consideraciones acerca de la comprensión psicoanalítica del tratamiento psicofarmacológico en el trastorno límite de la personalidad

Dr. Diego Cohen

23 | Grupo Z: hipnóticos no benzodiazepínicos

Dra. Adriana Sánchez Toranzo, Dra. Federica Hansen, Fram. Mariano Scolari

Summary

Section of Ethics

05 | Research Ethics in the Medicine Practice

Prof. Dr. Luis Allegro

Scientific Articles and Reviews

07 | Use of Asenapine in patients with borderline personality disorder: an open-label trial

Dr. Daniel Serrani

15 | Considerations on the Psychoanalytical Comprehension of Psychopharmacological Treatment in Borderline Personality Disorder

Dr. Diego Cohen

23 | Z-Drugs: Non-benzodiazepine hypnotics

Dra. Adriana Sánchez Toranzo, Dra. Federica Hansen, Fram. Mariano Scolari

DIRECTOR

Prof. Dr. Luis María Zieher

Ex Profesor Regular Titular y Director del Curso de Médico Especialista en Farmacología, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Investigador Principal del CONICET. Director de la Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro. Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología Clínica, FEFYM.

EDITORES

Dr. Diego Cohen

Doctor en Medicina (área Salud Mental), Facultad de Medicina, UBA. Docente Autorizado, Facultad de Medicina, UBA, Docente Investigador, categoría V, Facultad de Medicina, UBA. Especialista en Psiquiatría, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Grupo de Neuropsicofarmacología. Miembro Titular Asociación Psicoanalítica Argentina. Miembro Fundador International Neuropsychopharmacology Society (Londres).

Dra. Edith Mirta Serfaty

Doctora en Ciencias Médicas (UBA), Médica Psiquiatra (UBA), Investigadora del Centro de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, Integrante Comité Técnico Asesor (SEDONAR), Miembro fundador del Colegio Latinoamericano de Neuropsicofarmacología, Miembro del Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP), Integrante Comité Ejecutivo, Federación Internacional de Epidemiología Psiquiátrica, Secretaria de Task Force for Adolescent Psychiatry-World Federation of Biological Soc.

Dra. María Zorrilla Zubilete

Bióloga. Doctora de la UBA. Docente Autorizada en Farmacología. Investigadora Asociada UBA-CEFYBO-CONICET. Jefa de TP y Docente del Curso de Psiconeurofarmacología, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica, FEFYM. Docente de la Maestría en Psiconeurofarmacología de la Universidad Favaloro.

CONSEJO CIENTÍFICO NACIONAL

Dr. Sebastián Alejandro Alvano
Dra. Paula Antúnez
Dra. Luciana D'Alessio
Dr. Flavio Devoto
Dr. Daniel Fadel
Dr. Natalio Fejerman
Dra. Victoria Fernández Pinto
Dr. Gustavo Finvarb
Dra. Ana María Genaro
Dr. Fernando Martín Gómez
Dr. Rafael Groisman
Dra. Laura Guelman
Dr. Rubén Iannantuono
Dr. Eduardo Leiderman
Dr. Juan José López-Costa
Prof. Dr. Jorge Medina
Dra. Mariana Moncaut
Dra. Adriana Sánchez Toranzo
Dr. Héctor Alejandro Serra
Dr. Juan Cristóbal Tenconi
Dr. Norberto Zelaschi

CONSEJO CIENTÍFICO INTERNACIONAL

Dr. Mohammed Amin (Pakistán)
Dr. Erminio Costa (USA)
Dr. Enrique Galli Silva (Perú)
Dr. Peter Gaszner (Hungría)
Dr. Sergio Gloger (Chile)
Dr. David Healy (Inglaterra)
Dr. Gerardo Heinze (México)
Dr. Yul Iskandar (Indonesia)
Prof. Dr. Iván Izquierdo (Brasil)
Dra. Verónica Larach Walters (Chile)
Dr. Brian Leonard (Irlanda)
Dr. Francisco López Muñoz (España)
Dr. Elizaldo Luiz de Araujo Carlini (Brasil)
Dr. Driss Moussaoui (Marruecos)
Dr. Alfred Pletscher (Suiza)
Dr. Stephen Sthal (USA)
Dr. Pedro Téllez Carrasco (Venezuela)
Dr. Herman Van Praag (Holanda)

SECCIÓN ÉTICA

Prof. Dr. Luis Allegro

CORRECCIÓN DE ESTILO Y GRAMÁTICA

Romina Olmos

DISEÑO DE TAPA E INTERIOR

DCV Leandro Otero

IMPRESIÓN

En el Blanco Producciones SRL
Bermúdez 3321 - Olivos.

PSICOFARMACOLOGÍA

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia. Frecuencia bimensual. Año 15, Número 91, Abril 2015.



SCIENS EDITORIAL

F. Roosevelt 3917 1° "K" - CABA - Argentina. Tel/Fax. (54 11) 4543 9365 / sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL. // Indexada en Lilacs // ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710. Esta publicación es realizada con la colaboración de: Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos (FEFYM). Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en la Psiconeurofarmacología de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Psicofarmacología* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual N° 5.157.589 Ley 11.723.

Uso de asenapina en pacientes con trastorno límite de personalidad: ensayo abierto (*open-label*)

Use of Asenapine in patients with borderline personality disorder: an open-label trial

Resumen

Introducción: se evaluó el uso de asenapina en pacientes con trastorno límite de personalidad (TLP) para control de síntomas y se exploraron los esquemas de dosificación mejor tolerados.

Método: ensayo abierto con serie de casos empleando medidas objetivas. Duración del estudio 8 semanas.

Resultados: se seleccionaron 45 participantes que recibieron asenapina y de los cuales completaron al menos una de las medidas de evaluación 30 sujetos (LOCF), mientras que 15 participantes completaron las 8 semanas (casos observados). Tanto en los análisis de los casos observados como en los valores de LOCF para los que no completaron las 8 semanas, se observó una significativa mejoría en GAF, EBES, IBS-53 y EIB. Específicamente para los análisis LOCF, el GAF aumentó de 55.34 a 87.32 ($p = 0.002$), EBEP disminuyó de 37.12 a 31.98 ($p = 0.003$), el IBS-53 mejoró desde 134.32 a 79.12 ($p = 0.002$), y la EIB comenzó en 78.9 y terminó en 56.9 ($p < 0.004$). En tanto que para los casos observados los resultados fueron un aumento del GAF de 56.25 a 69.43 ($p = 0.001$), EBEP disminuyó de 35.16 a 30.23 ($p = 0.004$), el IBS-53 mejoró desde 137.21 a 109.20 ($p = 0.003$), y la EIB comenzó en 79.3 y terminó en 55.2 ($p = 0.005$). La dosis promedio de asenapina para los análisis LOCF fue de 12.3 mg/d y de 15.9 mg/d para los que completaron las 8 semanas. Los efectos colaterales más comunes fueron sedación y disminución de apetito, además de sabor metálico en la boca.

Conclusiones: una reducción significativa de síntomas evaluados por exámenes objetivos se observaron en este estudio piloto de asenapina en pacientes con TLP. La estrategia de dosificación en el estudio fue bien tolerada.

Palabras clave

Trastorno límite personalidad – Asenapina – Pacientes ambulatorios – Dosificación.

Abstract

Introduction: The use of asenapine was evaluated in patients with borderline personality disorder (BPD) for the control of symptoms, and the best-tolerated dosing schemes were analyzed.

Method: open-label trial with case series using objective measures. Study duration: 8 weeks.

Results: Forty-five patients who received asenapine were selected; of those 45 patients, 30 completed at least one of the assessment measures (LOCF), while 15 completed the 8 weeks (observed cases). Both in the analyses of the cases observed as well as in the LOCF values for those that did not complete the 8 weeks a significant improvement was observed in GAF, EBES, IBS-53 and EIB.

Specifically for the LOCF analyses, the GAF increased from 55.34 to 87.32 ($p = 0.002$); EBEP decreased from 37.12 to 31.98 ($p = 0.003$); the IBS-53 improved from 134.32 to 79.12 ($p = 0.002$) and the EIB started from 78.9 and finished in 56.9 ($p < 0.004$). As regards the observed cases, the results consisted in an increase in the GAF, from 56.25 to 69.43 ($p = 0.001$); EBEP decreased from 35.16 to 30.23 ($p = 0.004$); the IBS-53 improved from 137.21 to 109.20 ($p = 0.003$), and the EIB started from 79.3 and finished in 55.2 ($p = 0.005$). Asenapine average dose for the LOCF analyses was 12.3 mg/d and 15.9 mg/d for those who completed the 8 weeks. The most frequent side effects were sedation and loss of appetite, as well as metallic taste in mouth.

Conclusions: a significant reduction of the symptoms evaluated through objective tests were observed in this pilot study of asenapine in BPD patients. The study dosing strategy was well-tolerated.

Keywords

Borderline personality disorder – Asenapine – Ambulatory Patients – Dosing.

Introducción

Asenapina es un antipsicótico atípico de segunda generación aprobado por la FDA para el tratamiento de esquizofrenia y el trastorno bipolar especialmente los episodios maníacos en el trastorno bipolar I y también para los trastornos depresivos. En la tabla 1 se ofrecen las indicaciones y dosis aprobadas (Catts et al, 2012; Grande et al, 2015).

Asenapina (Figura 1) es un agente farmacológico antipsicótico que presenta una alta afinidad por diversos receptores, incluyendo antagonismo serotoninérgico 5HT_{2A}, 5HT_{2B}, 5HT_{2C}, 5HT₆ y 5HT₇; adrenérgico α _{1A}, α _{2A}, α _{2B} y α _{2C}, y dopaminérgico D₃ y D₄.

Su perfil fármaco-dinámico se esquematiza en la figura 2.

Al igual que otros antipsicóticos atípicos, asenapina exhibe una afinidad por los receptores D₂ con una destacable afinidad serotoninérgica en la relación 5HT_{2A}/D₂. Aunque es similar a clozapina en su alta afinidad para una variedad de receptores diferentes, no tiene afinidad apreciable por los receptores muscarínicos, con la proporción más alta en la

relación de afinidad entre receptores D₂ y los M₁, M₂, M₃ y M₄.

La mayor afinidad de asenapina para receptores 5HT_{2A} en relación con los receptores D₂ le da su «atipicidad», mecanismo encargado de la mayor selectividad de los antipsicóticos atípicos que representa un menor potencial de extrapiramidalismos. Además, el antagonismo de los receptores 5HT_{2A}, que conduce a un aumento de la actividad de la dopamina en la corteza prefrontal cerebral, también se ha indicado como un posible mecanismo para la mejora de la cognición (Huang et al, 2014).

Los resultados de estudios preclínicos reflejan un aumento dependiente de la dosis de dopamina cortical y del hipocampo, además de un incremento de noradrenalina y acetilcolina, comparables a los efectos descritos previamente para clozapina y quetiapina (Tarazi et al, 2013).

Estos efectos podrían asociarse también a una cierta acción antidepressiva. La evidencia emergente indica que el antagonismo del receptor 5HT₆ puede ofrecer beneficios para cognición y que el antagonismo 5HT₇ puede conferir beneficios para el control de la ansiedad y del estado de ánimo, así como también en cognición.

Del mismo modo, el antagonismo de asenapina de receptores α -adrenérgicos también se ha indicado para mejorar los síntomas negativos y cognitivos por el antagonismo de los receptores α ₂, mientras que la mejora en los síntomas positivos es a través de los receptores α ₁ indican que el antagonismo de los receptores D₃ pueden ayudar a mejorar los síntomas negativos y cognitivos (Mauri et al, 2014). En estudios preclínicos con monos, asenapina ha producido una mejora sustancial en las funciones ejecutivas, que se han mantenido

FIGURA 1

Estructura química de asenapina

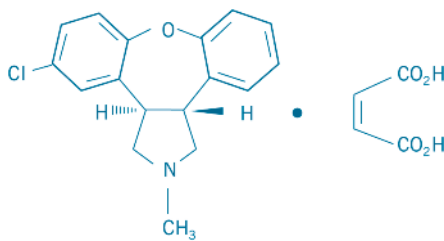


FIGURA 2

Perfil fármaco-dinámico de asenapina

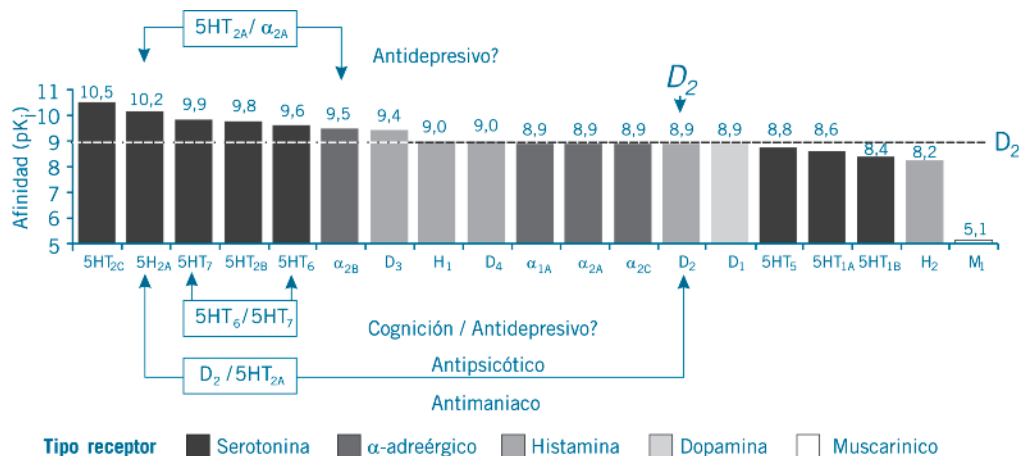


TABLA 1

Dosis de asenapina aprobadas para los distintos trastornos psiquiátricos

Indicación	Dosis de comienzo	Dosis recomendada	Dosis máxima
Esquizofrenia			
Tratamiento agudo en adultos	Asenapina 5 mg sublingual 2 veces x día	Asenapina 5 mg sublingual 2 veces x día	Asenapina 10 mg sublingual 2 veces x día
Mantenimiento adultos	Asenapina 5 mg sublingual 2 veces x día por 1 semana	Asenapina 10 mg sublingual 2 veces x día	Asenapina 10 mg sublingual dos veces x día
Trastorno bipolar (manía)			
Manía bipolar en adultos-monoterapia	Asenapina 10 mg sublingual dos veces x día	Asenapina 5-10 mg sublingual dos veces x día	Asenapina 10 mg sublingual dos veces x día

tras un período de dosificación a largo plazo (Jentsch et al, 2006; Shahid et al, 2009). Por otro lado, otros estudios en ratas han mostrado que el tratamiento crónico con asenapina ejerce, de forma dependiente de la dosis, efectos cerebrales de tipo glutamato inotrópico. La escasa afinidad de unión de la asenapina por el antagonismo M3 reduce la potencialidad de los efectos adversos anticolinérgicos y del síndrome metabólico asociados a olanzapina y clozapina. Otro efecto de la asenapina, compartido con el resto de antipsicóticos atípicos, es la inducción del aumento de la dopamina en el núcleo *accumbens*, en comparación con la región central (Huang et al, 2008). El perfil farmacológico de asenapina descrito se podría traducir en beneficios clínicos específicos para el tratamiento del TLP, pero esto no se ha confirmado con estudios aleatorizados. Asenapina se presenta en forma sublingual, y muestra una biodisponibilidad ideal del 35 %, siempre que su absorción no interaccione con líquidos ni alimentos, principalmente grasos, en un rango variable de tiempo (de 10 minutos a 4 horas) respecto a su administración. Presenta una farmacocinética de tipo no lineal en relación con la dosis. Administrando el rango recomendado de 5-10 mg en dos tomas diarias, la exposición al fármaco aumenta 1,7 veces en caso de doblar la dosis. La vida media oscila entre 13,4 y 39,2 horas. El metabolismo de asenapina es fundamentalmente hepático a través de los citocromos CYP1A2, principalmente, CYP 3A4 y CYP2D6, en menor grado, a pesar de que este último puede adquirir relevancia clínica en caso de combinación de asenapina con otros antipsicóticos atípicos CYP2D6 dependientes, principalmente clorpromazina, olanzapina, clozapina, perfenacina, quetiapina, risperidona, sertindol y tioridazina. No se encontraron correlaciones significativas entre el aclaramiento de creatinina y la exposición a asenapina en la insuficiencia renal. Por otro lado, a pesar de que en casos de insuficiencia hepática leve o moderada no se vio afectada la exposición a asenapina, la insuficiencia hepática grave produjo un aumento de la exposición de 7 veces. El tabaquismo no se ha asociado a cambios en la exposición de asenapina (Citrome et al, 2014).

En cuanto al TLP es una patología que ocurre en, por lo menos, el 1 % de la población. Los síntomas son estresantes tanto para el paciente como para los familiares. Esta patología ha sido descrita como un patrón continuo, que comienza en la adultez temprana y aparece bajo numerosas condiciones; demuestra inconsistencias en las relaciones interpersonales, auto percepción y el humor que se acompaña de impulsividad prominente (Siever & Davis, 1991). Hay una lucha continua por evitar el abandono así como los comportamientos repetitivos con relación a suicidio, fluctuaciones del humor, sentimientos continuos de vacío y soledad, enojo excesivo, ideación paranoide y algunas veces signos severos de disociación (Skodol et al, 2002). Los síntomas listados como criterios diagnósticos en el DSM IV, tales como inestabilidad afectiva, ideación paranoide transitoria, impulsividad, y enojo intenso así como síntomas de la serie psicótica también se observan en otras patologías psiquiátricas para las cuales la medicación ha resultado útil. Los clínicos generalmente consideran al TLP como una patología de difícil tratamiento, sin embargo, en los últimos años los tratamientos psicosociales como la terapia dialéctica comportamental y la terapia en esquemas se han mostrado muy eficaces, tam-

bién los tratamientos combinados psicofarmacológicos y psicoterapéuticos (Giesen-Bloo et al, 2006; Bellino et al, 2015; Soler et al, 2005). Los representantes de la mayoría de los grupos farmacológicos se han evaluado en pacientes con TLP y se reportan resultados positivos con respecto a los antidepresivos IRSS e IRSN (Rinne et al, 2002) así como los estabilizadores del humor incluyendo litio (Bellino et al, 2005), Carbamacepina Blumer et al, 1988), Oxcarbacepina Bellino et al, 2005), Valproato (Hollander et al, 2005), Lamotrigina (Green, 2003; Preston et al, 2004), antipsicóticos atípicos incluyendo clozapina risperidona, Olanzapina y quetiapina y aripiprazol (Swinton, 2001; Rocca et al, 2002; Bogenschutz et al, 2004; Black et al, 2014; Geoffroy et al, 2012; Bellino et al, 2006). En general, como grupo farmacológico estos ensayos han tenido resultados positivos. Por el lado de asenapina, no ha sido tan estudiada en este trastorno. En un estudio reciente observacional para evaluar la seguridad tolerabilidad y eficacia de asenapina en una serie de casos de TLP durante un periodo de 8 semanas, se vio que 8 individuos completaron el estudio y mostraron una mejora significativa en CGI-BPD ($P<0.001$) y BSL-23 ($P<0.048$). Hubo una mejoría en psicopatología general (BPRS, $P<0.004$), y no se observaron cambios en síntomas depresivos. No se reportaron efectos adversos significativos y se notó una reducción de peso ($P=0.002$) (Martin-Blanco et al, 2014). Asenapina parece ser segura y eficaz en el tratamiento de pacientes con TLP, especialmente cuando otras alternativas no son bien toleradas. En consecuencia y dada la casi total ausencia de estudios doble ciego sobre el uso de asenapina en patologías de personalidad, el propósito del presente estudio fue evaluar la eficacia de asenapina en pacientes con TLP empleando valoraciones estructuradas completadas por los mismos pacientes o por el equipo de investigación para examinar los efectos generales sobre los mismos por parte del fármaco asenapina. En el estudio se empleó una estrategia de dosificación flexible intentando determinar la dosis más eficaz y mejor tolerada.

Método

Sujetos

Los participantes fueron reclutados a partir de las consultas a un centro comunitario de salud mental. De esta manera se seleccionaron 65 candidatos para una entrevista cara a cara, de los cuales 45 siguieron hasta la fase de evaluación basal y recibieron asenapina en dosis inicial. De los 45 participantes, 30 regresaron para completar al menos una evaluación y se incluyeron en el análisis de LOCF (*last observation carried forward*). De los restantes 15 participantes, todos completaron las 8 semanas de seguimiento del estudio y se incluyeron en el grupo de análisis completo de casos observados. Los participantes en la entrevista inicial firmaron el consentimiento informado y fueron evaluados con la entrevista clínica estructurada para el DSM-IV (SCID) y la entrevista clínica estructurada para trastornos de personalidad (SCID-II). A continuación los participantes completaron una historia clínica. Los criterios de inclusión fueron presentar un TLP, de ambos sexos y tener entre 18 y 60 años. Criterios de exclusión: presentar diagnóstico de esquizofrenia o trastorno bipolar.

Instrumentos de evaluación

Inventario breve de síntomas-53 (IBS-53) es una medida de auto informe de cincuenta y tres ítems, indicado para evaluar el estado psicopatológico de sujetos normales y pacientes con trastornos psiquiátricos o médicos (Derogatis & Melisaratos, 1983). Los sujetos tienen que especificar el grado de malestar psicológico que les ha ocasionado cada síntoma en el transcurso de la última semana utilizando una escala tipo Likert de cinco puntos (0-4), donde el cero indica «ningún malestar» y el 4 «un malestar extremo». Consta de 53 ítems agrupados en 9 escalas de síntomas (somatización, obsesión-compulsión, depresión, ansiedad, agresividad-hostilidad, ansiedad fóbica, ideación paranoide, sensibilidad interpersonal, psicoticismo) y 3 índices generales (severidad global, malestar por síntomas positivos e índice total de síntomas positivos). Tiempo de administración de 5 a 10 minutos.

Escala breve de evaluación psiquiátrica (EBEP) (Overall & Gorham, 1962); permite realizar evaluaciones rápidas y eficientes de los cambios producidos en los síntomas de los pacientes. La escala Likert de 7 valores, oscila entre 1 (ausencia del síntoma) y 7 (extremadamente grave). Para cada ítem existe una definición y criterios operativos de bases para la evaluación y de puntuación. La puntuación total se obtiene sumando las puntuaciones en cada uno de los 18 ítems, pudiendo oscilar entre 18 y 126.

Escala GAF (APA, 1994)

La *escala Barratt de impulsividad (BI)* (Folino et al, 2006).

Escala Simpson Angus de síntomas extra-piramidales (Calvo-Gómez et al, 2006).

Se realizó un *wash-out* primero de toda medicación psiquiátrica previa y se siguió con un ensayo abierto de 8 semanas. De esta manera se estableció la mejor dosis de inicio y estrategia de aumento. Los síntomas y dosis se evaluaron en cada visita. Se inició el tratamiento con una dosis baja (5 mg/diariamente) en la primer semana y luego se aumentó

gradualmente hasta llegar a 10 mg/dos veces x día dentro de las primeras 4 semanas. Los pacientes permanecieron en el rango de dosis de la cuarta semana, sin cambios por el resto del estudio.

Análisis estadístico

El plan general consistió en analizar los resultados de los sujetos (N = 30) que completaron al menos una evaluación posbasal, en un modelo de análisis de intención de tratar. Para evaluar el efecto de asenapina a lo largo de las 8 semanas del estudio—se llevó a cabo un análisis de casos observados (completados) (N = 15) evaluando los síntomas, los efectos adversos y la dosis de asenapina. Debido a que hubo un descenso significativo en los puntajes totales de las mediciones de comportamiento, se analizaron las subescalas para determinar qué síntomas específicos se habían modificado. Los efectos adversos se registraron en cada visita y se tabularon. Se estableció además la razón para la discontinuación del tratamiento. Los trastornos del movimiento se evaluaron con la escala de Simpson-Angus (SA). Para las medidas de resultados primarios se estableció un valor de significación de $p < 0.05$. Se compararon los puntajes basales y finales mediante t-test para LOCF y las muestras de casos observados. Se empleó la medida d de Cohen para establecer el tamaño del efecto, entendido como la diferencia de medias estandarizada entre los resultados antes y después de la intervención.

Resultados

Los pacientes incluidos en el análisis LOCF (N = 30) tenían 28.9 ± 9.7 años, 14 hombres y 16 mujeres. Los casos observados (N = 15) tenían 29.1 ± 10.1 años, 5 hombres y 10 mujeres. En la tabla 2 se ofrecen los puntajes basales y finales de GAF, EBEP, IBS-53 y IB para los sujetos LOCF; mientras que en la tabla 3 se muestran los puntajes basal y final de GAF, EBEP, IBS-53 y IB para los sujetos que completaron el estudio.

TABLA 2

Puntajes basales y finales para los sujetos que no completaron el estudio (LOCF)

	N	Media 1ª semana	Media 8ª semana	Estadístico t	Df	Valor p	TE
GAF puntaje total	30	55.34	67.32	-3.21	25	.002	.97
EBEP puntaje total	30	37.12	31.98	2.76	25	.003	.75
IBS-53 puntaje total	30	134.32	79.12	3.09	25	.002	.82
Somatización	30	.99	.78	-.34	25	.032	.76
Obsesivo-compulsivo	30	1.87	1.22	1.38	25	.113	.93
Sensibilidad interpersonal	30	1.86	1.31	2.09	25	.005	.54
Depresión	30	1.90	1.43	1.10	25	.009	.56
Ansiedad	30	1.38	1.31	1.43	25	.134	.39
Hostilidad	30	1.65	1.11	1.69	25	.009	.78
Ansiedad fóbica	30	.99	.76	1.43	25	.220	.67
Ideación paranoide	30	1.48	1.21	1.32	25	.068	.84
Psicoticismo	30	1.32	1.09	1.09	25	.054	.57
Índice severidad global	30	1.88	1.46	1.44	25	.038	.67
Índice síntomas +	30	209	176	1.62	25	.068	.94
Índice síntomas + total	30	59.26	44.2	2.98	25	1.00	.33
EIB puntaje total	30	78.9	56.9	2.08	25	.045	.56
INP no planificado	30	26.98	22.54	1.09	25	.003	.78
IC cognitivo	30	22.87	20.56	1.92	25	.003	.89
IM motor	30	21.75	18.65	1.00	25	.034	.45

Escalas GAF, EBEP, IBS-53 y IB en LOCF. Nota: Para el tamaño de efecto (TE) se calculó el valor d de Cohen.

Los puntajes basales y finales revelan significativas diferencias entre sí con reducción en casi todas las escalas. Dentro de la escala IBS-53, hubo reducciones significativas en sensibilidad personal, depresión y hostilidad para los sujetos LOCF en tanto que sensibilidad interpersonal, depresión, hostilidad e ideación paranoide, una subescala que señala síntomas de la serie psicótica fueron las más afectados en el caso de los casos observados. Para estimar la significación clínica de este ensayo piloto de asenapina, se calcularon los tamaños de efecto mediante la *d* de Cohen para las escalas administradas. Por ejemplo, el tamaño de efecto para la escala GAF fue de 0.97 para los sujetos LOCF y de 0.87 para los casos observados. Hubo tamaños de efecto similares para el resto de las escalas, por ejemplo 0.75 para los LOCF 0.69 para los casos observados en la EBEP, y 0.82 para los casos LOCF y 0.87 para los casos observados en la escala IBS-53. Estos tamaños de efecto fueron considerados de significación clínica. La dosis promedio de asenapina para los análisis LOCF fue de 12.3 mg/d y de 15.9 mg/d para los casos observados. Los efectos adversos referidos por los participantes fueron similares a los registrados en otros estudios de asenapina para esquizofrenia, manía, y depresión en pacientes bipolares. El número de participantes que refirieron efectos adversos se lista en la tabla 4. Una evaluación de los puntajes de la SAS revela que no hubo aumento no significativo para los puntajes de la SAS tanto para los pacientes del grupo LOCF como para los casos observados.

Discusión

El propósito del presente trabajo fue evaluar los efectos de asenapina sobre síntomas de TLP en un periodo de 8 semanas. Las escalas seleccionadas incluían subescalas que permitieron medir el impacto del fármaco de manera diferencial sobre distintas dimensiones afectadas entre una medición basal y el punto final. Debido al hecho de que el presente trabajo es un ensayo sobre uso de asenapina en TLP mediante escalas objetivas se procuró como uno de los objetivos evaluar la eficacia y la seguridad del compuesto a las dosis prescritas. Al emplear un esquema de dosificación flexible, hubo oportunidad de ajustar las dosis con los pacientes. La evaluación de los puntajes totales y parciales de las escalas de valoración demostró que hubo un efecto significativo de asenapina sobre las variables de comportamiento, tanto para los casos LOCF como para los casos observados. Para el caso de la escala IBS-53 las subescalas que más se modificaron fueron la sensibilidad interpersonal, depresión, psicoticismo y hostilidad al igual que se verificó en otros estudios con medicación antipsicótica (Stoffers & Lieb, 2015; Lieb et al, 2010). En los últimos 5 años los ensayos se enfocaron en estabilizadores del humor y antipsicóticos de segunda generación, entre los cuales un ensayo resultó positivo para aripiprazol (Nickel et al, 2006), uno negativo para ziprasidona (Pascual et al, 2008) y tres estudios con resultados mixtos para olanzapina (Bogenschutz et al, 2004; Schulz et al, 2008; Zanarini et al, 2011). En un estudio de Black y col. (Black et al, 2014) sobre uso de quetiapina en TLP, se observó una

TABLA 3

Valores escalas GAF, EBEP, IBS-53 e IB para sujetos que completaron el estudio

	N	Media 1ª semana	Media 8ª semana	Estadístico t	Df	Valor p	TE
GAF puntaje total	15	56.25	69.43	-2.14	12	.001	.87
EBEP puntaje total	15	35.16	30.23	1.46	12	.004	.69
IBS-53 puntaje total	15	137.21	109.20	4.12	12	.003	.87
Somatización	15	1.03	.87	-.45	12	.023	.75
Obsesivo-compulsivo	15	1.75	1.09	1.23	12	.021	.89
Sensibilidad interpersonal	15	1.58	1.22	2.09	12	.003	.65
Depresión	15	1.87	1.36	1.21	12	.008	.56
Ansiedad	15	1.21	1.00	1.58	12	.045	.56
Hostilidad	15	1.34	1.01	1.49	12	.018	.79
Ansiedad fóbica	15	1.23	.87	1.52	12	.065	.69
Ideación paranoide	15	1.39	1.12	1.37	12	.003	.59
Psicoticismo	15	1.36	1.03	1.31	12	.032	.67
Índice severidad global	15	1.88	1.46	1.41	12	.038	.58
Índice síntomas +	15	209	176	1.58	12	.068	.86
Índice síntomas + total	15	59.26	44.2	2.55	12	1.00	.56
EIB puntaje total	15	79.3	55.2	2.12	12	.005	.47
INP no planificado	15	26.98	22.54	1.21	12	.003	.75
IC cognitivo	15	22.87	20.56	1.87	12	.003	.57
IM motor	15	21.75	18.65	1.01	12	.034	.67

Nota: Para el tamaño de efecto (TE) se calculó el valor *d* de Cohen.

TABLA 4

Puntajes de SAS para ambos grupos

	N	Media basal	Media final	Estadístico t	Df	<i>p</i> dos colas
Análisis LOCF Puntaje total SAS	30	.69	.75	-1.89	25	.211
Análisis casos observados Puntaje total SAS	15	.65	.87	-1.97	12	.159

SAS: Escala Simpson Angus de síntomas extra-piramidales.

mejoría en la psicopatología general de la patología. Es interesante destacar que se trató de un estudio aleatorizado doble ciego donde se evaluó a 94 pacientes usando la escala de evaluación de pacientes fronterizos de Zanarini. Por lo anterior pareciera que los efectos de asenapina sobre los síntomas de TLP no estarían limitados a la serie psicótica y sumado a la mejoría en la escala de funcionamiento general en ambos análisis indicaría que la mejoría se manifiesta también en la inserción social del paciente y no solamente en la esfera clínica.

Con respecto a los síntomas adversos fueron similares a los reportados en otros estudios de asenapina, con sedación, disminución de apetito y gusto metálico en la boca. En con-

clusión la asenapina ensayada como *abierto* para evaluar su impacto en los síntomas de TLP y examinar sus efectos colaterales y dosificación tuvo un resultado satisfactorio. Las dosificaciones empleadas en el presente estudio resultaron similares o incluso menores que las empleadas para ensayos con esquizofrenia y equivalentes a las de la depresión bipolar. Una limitación del estudio resulta el bajo número de pacientes así como el uso de dosificación flexible en orden a delimitar los efectos colaterales. Además los resultados deben considerarse a la luz del hecho de que se trató de un ensayo abierto y con influencia de las expectativas tanto de los participantes como de los investigadores (Willems, 2014).

Bibliografía

- APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- Bellino, S., Bozzatello, P., Bogetto, F. (2015). Combined treatment of borderline personality disorder with interpersonal psychotherapy and pharmacotherapy: Predictors of response. *Psychiatry Research*, 226(1), 284–288.
- Bellino, S., Paradiso, E., Bogetto, F. (2005). Oxcabazepine in the treatment of borderline personality disorder: a pilot study. *J Clin Psychiatry*; 66(9), 1111–1115.
- Bellino, S., Paradiso, E., Bogetto, F. (2006). Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of borderline personality disorder: A pilot study. *J Clin Psychiatry*; 67(7), 1042–1046.
- Black, D. W., Zanarini, M. C., Romine, A., Shaw, M., Allen, J., Schulz, S. C. (2014). Comparison of low and moderate dosages of extended-release quetiapine in borderline personality disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*; 171, 1174–1182.
- Blumer, D., Heilbronn, M., Himmelhoch, J. (1988). Indications for carbamazepine in mental illness: atypical psychiatric disorder or temporal lobe syndrome? *Compr Psychiatry*; 29(2), 108–122.
- Bogenschutz, M. P., Nurnberg G. H. (2004). Olanzapine versus placebo in the treatment of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry*; 65(1), 104–109.
- Calvo-Gómez, J. M., Sánchez-Pedraza, R., Jaramillo-González, L. E., Tarcisio-Mantilla, C. (2006). Validación de una Escala para Evaluación de Síntomas Colaterales Extra piramidales de Simpson-Angus. *Rev Salud Pública*; 8(1), 74–87.
- Catts, S.V. (2012). The place of asenapine in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. *Medicine Today*, 13(07).
- Citrome, L. (2014). Asenapine review, part I: chemistry, receptor affinity profile, pharmacokinetics and metabolism. Expert opinion on drug metabolism & toxicology, 10(6), 893–903.
- Derogatis, L. R. & Melisaratos, N. (1983). The Brief Symptom Inventory. An introductory report. *Psychological Medicine*, 13, 596–605.
- Folino, J., Escobar, F., & Castillo, J. (2006). Exploración de la validez de la Escala de Impulsividad de Barratt (BIS 11) en la población carcelaria argentina. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 35(2), 132.
- Geoffroy, P. A., Rolland, B., Guardia, D., Warembourg, F. & Cottencin, O. (2012). Use of aripiprazole in treatment of cannabis dependence in a patient presenting with Borderline Personality Disorder. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 24(2), E37.
- Giesen-Bloo, J., van Dyck, G., Spinhoven, P., van Tilburg, J., Dirksen, C., van Asselt, K., Kremers, I. et al. (2006). Outpatient psychotherapy for borderline personality disorder: randomized trial of schema-focused therapy vs transference-focused psychotherapy. *Arch Gen Psychiatry*; 63(6), 649–658.
- Grande, I., Hidalgo-Mazzei, D., Nieto, E., Mur, M., Sáez, C., Forcada, I., & Vieta, E. (2015). Asenapine prescribing patterns in the treatment of manic in-and outpatients: Results from the MANACOR study. *European Psychiatry*; pii: S0924-9338(15)00047-4. doi: 10.1016.
- Green, B. (2003). Lamotrigine in mood disorders. *Curr Med Res Opin*; 19(4):272–277
- Hollander, E., Swann, A. C., Coccaro, E. F., Jiang, P., Smith, T. B. (2005). Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*; 162(3), 621–624.
- Huang, M., Li, Z., Dai, J., Shahid, M., Wong, E. H., Meltzer, H. Y. (2008). Asenapine increases dopamine, norepinephrine, and acetylcholine efflux in the rat medial prefrontal cortex and hippocampus. *Neuropsychopharmacology*; 33, 2934–45.
- Huang, M., Panos, J. J., Kwon, S., Oyama, Y., Rajagopal, L., & Meltzer, H. Y. (2014). Comparative effect of lurasidone and bupropion on cortical glutamate, dopamine, and acetylcholine efflux: role of relative serotonin (5-HT) 2A and DA D2 antagonism and 5-HT1A partial agonism. *Journal of neurochemistry*, 128(6), 938–949.
- Jentsch, J. D., Shahid, M., Wong, E., Roth, R. H. (2006). Asenapine improves cognitive function in monkeys repeatedly exposed to the psychotomimetic drug phencyclidine. *Schizophr Res*; 81, 85.
- Lieb, K., Vöhl, B., Rücker, G., Timmer, A., Stoffers, J. M. (2010). Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. *Br J Psychiatry*; 196:4–12.
- Martín-Blanco, A., Patrizi, B., Villalta, L., Gasol, X., Soler, J., Gasol, M. & Pascual, J. C. (2014). Asenapine in the treatment of borderline personality disorder: an atypical antipsychotic alternative. *International clinical psychopharmacology*, 29(2), 120–123.
- Mauri, M. C., Paletta, S., Maffini, M., Colasanti, A., Dragogna, F., Di Pace, C., & Altamura, A. C. (2014). Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. *EXCLI Journal* 2014;13, 1163–1191.
- Mercer, D., Douglass, A. B., Links, P. S. (2009). Meta-analyses of mood stabilizers, antidepressants and antipsychotics in the treatment of borderline personality disorder: effectiveness for depression and anger symptoms. *J Pers Disord*; 23(2), 156–174.
- Nickel, M. K., Muehlbacher, M., Nickel, C., Kettler, C., Pedrosa, F., Bachler, E., Buschmann, W., Rother, N., Fartacek, R., Egger, C., Anvar, J., Rother, W. K., Loew, T. H., Kaplan, P. (2006). Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*; 163, 833–838.
- Overall, J. E., & Gorham, D. R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*; 10, 799–812.
- Pascual, J. C., Soler, J., Puigdemont, D., Pérez-Egea, R., Tiana, T., Alvarez, E., Pérez, V. (2008). Ziprasidone in the treatment of borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Clin Psychiatry*; 69, 603–608.
- Preston, G. A., Marchant, B. K., Reimherr, F. W., Strong, R. E., Hedges, D. W. (2004). Borderline personality disorder in patients with bipolar disorder and response to lamotrigine. *J Affect Disord*; 79(1–3), 297–303.
- Rinne, T., van Den Brink, W., Wouters, L. & van Dyck, R. (2002). SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder. *Am J Psych*, 159(12), 2048–2054.
- Rocca, P., Marchiaro, L., Cocuzza, E., Bogetto, F. (2002). Treatment of borderline personality disorder with risperidone. *J Clin Psychiatry*; 63(3), 241–244.
- Schulz, S. C., Zanarini, M. C., Bateman, A., Bohus, M., Detke, H. C., Trzaskoma, Q., Tanaka, Y., Lin, D., Deberdt, W., Corya, S. (2008). Olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: variable dose 12-week randomised double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*; 193, 485–492.
- Shahid, M., Walker, G. B., Zorn, S. H., Wong, E. H. (2009). Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *J Psychopharmacol*; 23, 65–73.
- Siever, L. J., Davis, K. L. (1991). A psychobiological perspective on the personality disorders. *Am J Psychiatry*; 148(12), 1647–1658.
- Skodol, A. E., Siever, L. J., Livesley, W. J., Gunderson, J. G., Pfohl, B., Widiger, T. A. (2002). The borderline diagnosis II: biology, genetics, and clinical course. *Biol Psychiatry*; 51(12), 951–963.
- Soler, J., Pascual, J. C., Campins, J., Barrachina, J., Puigdemont, D., Alvarez, E. & Pérez, V. (2005). Double-blind, placebo-controlled study of dialectical behavior therapy plus olanzapine for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*; 162(6), 1221–4.
- Stoffers, J. M. & Lieb, K. (2015). Pharmacotherapy for Borderline Personality Disorder-Current Evidence and Recent Trends. *Current psychiatry reports*, 17(1), 1–11.
- Swinton, M. (2001). Clozapine in severe borderline personality. *J Forensic Psychiatry*; 12, 580–591.
- Tarazi, F. I., & Neill, J. C. (2013). The preclinical profile of asenapine: clinical relevance for the treatment of schizophrenia and bipolar mania. Expert opinion on drug discovery, 8(1), 93–103.
- Willems, A. E., Tenback, D. E., Ingenhoven, T. J. & van Harten, P. N. (2014). Acute Movement Disorders Associated With the Use of Second-Generation Antipsychotics in Borderline Personality Disorder: A Meta-Analysis. *Journal of clinical psychopharmacology*, 34(4), 520–522.
- Zanarini, M. C., Schulz, S. C., Detke, H. C., Tanaka, Y., Zhao, F., Lin, D., Deberdt, W., Kryzhanovskaya, L., Corya, S. (2011). A dose comparison of olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*; 72, 1353–1362.

Dr. Diego Cohen

Doctor en Medicina (área Salud Mental), Facultad de Medicina, (UBA). Docente Autorizado, Facultad de Medicina, (UBA). Especialista en Psiquiatría, Facultad de Medicina, (UBA). Miembro Titular de la Asociación Psicoanalítica Argentina. Integrante del Grupo Universitario de Neuropsicofarmacología. Miembro del Comité Editor de la Revista Psicofarmacología, Editorial Sciens. Médico de Planta U 21 Hospital JT Borda.

Fecha de recepción: 23 de enero de 2015
Fecha de aceptación: 13 de marzo de 2015

Consideraciones acerca de la comprensión psicoanalítica del tratamiento psicofarmacológico en el trastorno límite de la personalidad

Considerations on the Psychoanalytical Comprehension of Psychopharmacological Treatment in Borderline Personality Disorder

Resumen

Se presentan recomendaciones generales a tener en cuenta cuando se indica tratamiento psicofarmacológico en los pacientes con diagnóstico de trastorno límite de la personalidad. Los conceptos fundamentales del campo psicoanalítico como transferencia, contratransferencia, alianza terapéutica, mecanismos de defensa (principalmente escisiones en la personalidad) resultan claramente aplicables al campo neurobiológico del trastorno límite de la personalidad. Las manifestaciones afectivas, que constituyen el puente de unión entre las representaciones mentales se presentan como las más apropiadas para el abordaje psicofarmacológico. La consideración de los dinámicos del tratamiento psicofarmacológico permitirían mejorar la adherencia al tratamiento y la accesibilidad del paciente a la psicoterapia dinámica. Se describen los patrones transferenciales y contratransferenciales más frecuentes que pueden contribuir a evitar la polifarmacia, la sobremedicación o los tratamientos de régimen de dosis subóptimas.

Palabras clave

Trastorno límite de la personalidad – Psicoanálisis – Tratamiento psicofarmacológico – Afectos – Integración.

Abstract

The author sets forth general considerations to take into account when indicating psychopharmacological treatment to patients with borderline personality disorder. The main concepts of the psychoanalytical field, such as transference, countertransference, therapeutic alliance, defense mechanisms (mostly split personality) are clearly applicable to the neurobiological field of borderline personality disorder. Affective manifestations, which are the link among mental representations, appear to be the most suitable for psychopharmacological treatment. To consider the dynamics of psychopharmacological treatment might enhance adherence to treatment, as well as the patient's accessibility to dynamic psychotherapy. The most frequent patterns of transference or countertransference which may contribute to avoid polypharmacy, overmedication, or treatments based on sub-optimal dosing schemes.

Keywords

Borderline personality disorder – Psychoanalysis – Psychopharmacological treatment- Affection – Integration.

Cohen Diego. "Consideraciones acerca de la comprensión psicoanalítica del tratamiento psicofarmacológico en el trastorno límite de la personalidad". *Psicofarmacología* 2015;91:15-19.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción y objetivos

El siguiente trabajo tiene como objetivos lograr una comprensión psicodinámica de situaciones de tratamientos frecuentes: aquellos pacientes con diagnóstico de trastorno límite de la personalidad (TLP), (APA, 2013) que deben

recibir dos tratamientos combinados: psicoterapia y tratamiento psicofarmacológico (APA, 2001). Ya que se trata de fenómenos altamente complejos y de la interacción cerebro/mente, resulta útil considerar aspectos psicológicos que pueden influir en el resultado y cumplimiento del tratamien-

to psicofarmacológico indicado en los pacientes TLP. Al mismo tiempo la modulación de las manifestaciones afectivas inestables e intensas, junto con la dificultad de controlar impulsos y las alteraciones del pensamiento todas ellas posibles blancos terapéuticos pueden modificar la organización psicológica permitiendo el acceso a una terapia prolongada.

El TLP, de acuerdo con los datos recientes de prevalencia, afectaría a 1.6 % de la población, pero puede extenderse hasta el 6 % de la población, tendría una tasa de suicidio cercana al 10 %, alta frecuencia de complicaciones médicas, urgencias, comorbilidad y altos costos para la salud pública (APA, 2013, Newton-Howes et al. 2015, Stone, 1992).

Se considera la evolución longitudinal del TLP en forma más optimista respecto de décadas anteriores (Lenzenweger 2010), el estudio de seguimiento que abarcó 16 años (*Collaborative longitudinal Personality Disorder Study*) conducido por Zanarini et al. (2012) del hospital McLean asociado a la universidad Harvard, encontró altas tasas de remisión en la población TLP en estudio (porcentaje cercano al 100 % en un período de dos años), entendiendo por remisión una disminución considerable de los síntomas TLP. Si bien las tasas de recuperación (mejor funcionamientos psicosocial, vocacional y laboral) no fueron demasiado altas (cercasas al 60 % en un período de dos años y 45 % en un período de 8) respecto de un grupo comparativo con otros trastornos de la personalidad (TP). Gunderson et al. (2014) consideran en un trabajo reciente que aproximadamente un tercio de los pacientes TLP no logran una vida afectiva y laboral plena.

Al mismo tiempo, la práctica psicoanalítica se ha ido enriqueciendo gracias a los aportes de la farmacología, permitiendo tratar en forma más efectiva a un grupo numeroso de pacientes con trastornos moderados (corresponde al *cluster C* de la anterior clasificación, APA 1994) y severos de la personalidad (*cluster B*, APA 1994). Un estudio realizado en los noventa por expertos de la universidad de Columbia halló que casi el 30 % de los analistas en formación indicaba medicación en combinación con psicoterapia psicoanalítica, la indicación más frecuente resultó ser un antidepresivo (AD) (Cohen, 1992). Impresiona que puede desarrollarse un campo en común: los factores ambientales que perturban el desarrollo temprano pueden generar cambios en circuitos de procesamiento del estrés y del procesamiento afectivo (tendencia a niveles altos de ansiedad y depresión) que favorezcan una respuesta favorable a cierta clase de psicofármacos (Cohen, 2014, Charney, 2004). Por otra parte, de acuerdo

con Eisenberg (1995) el cerebro humano se construiría socialmente, la arquitectura de la corteza cerebral y hasta cierto punto de las conexiones con regiones subcorticales puede ser modelada a partir de *inputs* provenientes del medio social, las primeras experiencias de apego del niño favorecen patrones de conexión neuronal y de fortalecimiento de circuitos que pueden reactivarse en la adultez.

Respecto de la necesidad de considerar en algún momento de la evolución el tratamiento psicofarmacológico en los pacientes límite, este estaría sustentado de acuerdo con el concepto de estructura psicológica, entendiendo por tal patrones duraderos, repetitivos, de lenta tasa de cambio que incluyen cogniciones, emociones, impulsos y conductas que determinan configuraciones de organización de la personalidad y de la experiencia subjetiva: los ladrillos que construyen la estructura psicológica comprenden representaciones del sí mismo, en interacción con otros significativos, representaciones que se encuentran enlazadas por emociones y "almacenadas" en forma distorsionada en la memoria, que pueden evocarse de forma implícita o explícita (Yeomans et al. 2015). El fundamento de la indicación farmacológica en pacientes TLP encuentra sentido debido a la organización psicobiológica de los procesos mentales y la posibilidad de modular manifestaciones de afectos, cogniciones e impulsos (Tabla 1, Figura 1).

En síntesis, el clínico que desea tratar en forma integral a los pacientes límite se encuentra frente a los siguientes hechos (Cohen, 2014):

- 1) alto grado de relación cerebro / mente.
- 2) en el tratamiento psicofarmacológico del TLP han sido evaluados casi todos los grupos de psicofármacos sin llegar a conclusiones definitivas acerca de la eficacia de un fármaco individual o determinado grupo psicofarmacológico.
- 3) no se ha encontrado una droga de elección que permita hacer blanco en el mayor número posible de síntomas TLP.
- 4) no existe al momento actual una droga aprobada por la *Food and Drug Administration*, la unión Europea o en el Reino Unido de indicación exclusiva en el TLP.
- 5) el porcentaje de respuesta positiva es bajo y se observa

TABLA 1

Dimensiones psicopatológicas en la psicoterapia y farmacoterapia del TLP +

Impulsos
Impulsividad en 2 o más áreas *
Conducta autodestructiva repetitiva (incluye comportamientos, intentos o amenazas suicidas) *
Afectos
Ira inapropiada *
Inestabilidad afectiva *
Identidad
Sentimientos crónicos de vacío **
Intolerancia a la soledad **
Alteración de la identidad: autoimagen y sentido de sí mismo persistentemente inestable**
Relaciones interpersonales inestables *
Cognición
Ideación paranoide transitoria relacionada con estrés *

* psicoterapia + fármacos (en algún momento evolutivo).

** indicación predominante de psicoterapia.

+ Se ordenan los estados mentales psicopatológicos en base a la relación entre un modelo categorial y de cuatro dimensiones.

FIGURA 1

Organización de las representaciones mentales



El afecto, puente entre ambas, se presenta inestable en la mayoría de los TLP, los psicofármacos podrían tener un rol de "estabilización" de las manifestaciones afectivas.

mayor número de efectos adversos respecto del tratamiento de otros desórdenes cuando se indican tratamientos farmacológicos en el TLP.

6) no se determinó con exactitud el tiempo de duración del tratamiento y se deja este a criterio clínico.

7) Se considera que el tratamiento psicofarmacológico es secundario y que los tratamientos de elección son las formas manualizadas de psicoterapia (APA, 2001. Bateman et al., 2015).

Antecedentes históricos

Se puede considerar a Freud como uno de los primeros psicofarmacólogos. Recordemos que publicó un estudio exhaustivo de las propiedades biológicas de la cocaína y sus efectos tanto periféricos como a nivel del SNC (Jones, 1989). Algunas citas a lo largo de su obra pueden resultar muy ilustrativas: en el epílogo del caso Dora, Freud (1905) escribió “no creo que nadie intente negar carácter de factor orgánico a la función sexual [...] ninguna teoría sexual puede prescindir a mi juicio de la hipótesis de la existencia de ciertas materias sexuales de acción excitante. Los fenómenos de intoxicación y abstinencia provocados por el uso de ciertos venenos crónicos se aproximan al cuadro patológico de las psiconeurosis genuinas”. En 1914 en el trabajo “Introducción al narcisismo”, escribió: “habremos de recordar que todas nuestras ideas provisionarias psicológicas habrán de ser adscriptas alguna vez a sustratos orgánicos y encontraremos entonces verosímil que sean materias y procesos químicos los que ejerzan la acción de la sexualidad y faciliten la continuación de la vida individual en la especie”. En 1930 (publicada en la biografía publicada por E. Jones) en una carta dirigida a su discípula la princesa de Dinamarca y Grecia, Marie Bonaparte, refirió: “la esperanza del futuro descansa en la química orgánica o el acceso a ella a través de la

endocrinología, este futuro parece todavía lejano, pero uno debe estudiar psicoanalíticamente cada caso de psicosis ya que este conocimiento podrá guiar algún día la terapia química”. Más tarde, en las conferencias introductorias (Freud, 1933) el maestro vienés consideró que el psicoanálisis no se encuentra en oposición, ni tampoco excluye o disminuye el valor de otros tratamientos. Hacia el final de su vida (Freud, 1938) afirmó: “el futuro nos enseñará a ejercer una influencia directa a través de particulares sustancias químicas sobre las cantidades de energía y su distribución en el aparato psíquico”.

En nuestro país puede considerarse como pionero de la integración entre psicoanálisis y psicofarmacología a E. Pichón Riviére (1985) quien describió el uso del antidepresivo tricíclico imipramina en pacientes tratados bajo terapia individual y familiar simultáneamente, consideró que la imipramina actuaba disminuyendo el afecto agresivo y la ansiedad. Puntualizó que estos efectos permitirían mayor integración de los niveles psicológicos, pero sin ninguna modificación de las características básicas de la personalidad anteriores al estado depresivo.

Aspectos dinámicos de la terapéutica farmacológica en el trastorno límite de la personalidad

El campo del psicoanálisis brinda la posibilidad a través de ciertos conceptos fundamentales tales como transferencia, contratransferencia, alianza terapéutica, mecanismos de defensa, entre otros, de comprender el tratamiento farmacológico más allá de las moléculas, la farmacocinética y farmacodinamia, esto permite dirigirse hacia el terreno que Gabbard (2000) denomina “farmacoterapia dinámica”. Debido a las intensas reacciones transferenciales y contratransferenciales, tendencia a iniciar procesos regresivos severos y cierta respuesta al placebo, varios conceptos psicoanalíticos resultan útiles para el tratamiento del TLP (Koenisberg, 1991, 1992, Koenisberg, et al., 2000). Me referiré a: 1- alianza terapéutica, 2- transferencia y contratransferencia, 3- mecanismo de escisión, 4- decisión acerca de quién debe hacerse cargo del tratamiento farmacológico en los TLP en análisis.

Respecto de la alianza terapéutica, considero este concepto importante y útil para lograr el efecto máximo posible de la medicación indicada, sin ella resulta probable que el paciente no cumpla con el tratamiento o lo abandone en forma prematura (Cohen, 1996). Aquí cabe aclarar la importancia de la continuidad del tratamiento, la disponibilidad del psiquiatra para abordar dudas del paciente fuera de las horas de consulta, la explicación realista acerca del efecto posible a ser alcanzado por la indicación psicofarmacológica y la necesidad de una colaboración conjunta médico-paciente para llevar adelante un proceso arduo, y tal vez prolongado. Ya que la alianza terapéutica, en general, corresponde a una relación real menos basada en los aspectos enfermos del paciente, resulta pertinente aclarar el perfil de efectos secundarios variable de acuerdo con el fármaco elegido, pero debido a las características de la población en tratamiento, considero que se debe tener especial atención a los efectos adversos sexuales (drogas IRSS) y metabólicos (alta tasa de prescripción de valproato y antipsicóticos atípicos). Se debe aclarar la necesidad de comunicación entre el

TABLA 2

Patrones transferenciales en tratamiento combinado

La medicación como una droga mágica prescrita por un psiquiatra ideal y perfecto (omnipotencia en la transferencia / contratransferencia).
La medicación como una indicación potencialmente dañina y peligrosa (transferencia paranoide).
La medicación amenazando la autonomía del paciente.
La medicación “me transformará en un robot, dejaré de ser yo mismo” (pensamiento mágico).
La medicación “lo hará todo por mí ya no es necesaria la terapia” (pasividad).
“Dejar este medicamento me hará recaer inmediatamente” (dependencia, evitar en lo posible benzodicepinas).

TABLA 3

Patrones contratransferenciales y su impacto

El sentimiento de impotencia puede conducir a sobremedicar o extender la duración del tratamiento.
El enojo contratransferencial conduce a dos situaciones opuestas: Indicar dosis demasiado altas (“podré controlarte”). Indicar dosis insuficientes (“te veré sufrir”).
El sentimiento de omnipotencia puede conducir a no indicar medicación o retrasar la indicación.
La ansiedad contratransferencial puede conducir al empleo de múltiples medicamentos o dosis altas.

psiquiatra que prescribe y el analista que conduce la terapia con el debido resguardo de la confidencialidad, explicando claramente que sin esta comunicación fluida el tratamiento puede resultar un fracaso.

La transferencia representa otra herramienta a tener en cuenta, se pueden observar varias situaciones. Si el tratamiento farmacológico y psicoanalítico se ha dividido, puede ocurrir que el paciente vea al psiquiatra como “el doctor real” el único que es comprensivo, mientras que el analista habita el mundo de la fantasía y “de las cuestiones psicológicas”. Se trata de una forma de escisión habitual en pacientes TLP (Clarkin et al., 2000).

El paciente puede vivenciar la prescripción de medicación como una falla del analista para comprenderlo en forma empática o bien puede considerar la prescripción como una injuria narcisista, en el sentido de no haber hecho lo suficiente para mejorar, y de esta manera creer que el terapeuta ha fracasado logrando así un triunfo secreto sobre el analista (al que envidia por su capacidad de ayudarlo), triunfo de características vengativas y masoquistas repetido ahora en la transferencia. Si bien esta dinámica parecería ser más frecuente cuando se indica tratamiento psicofarmacológico en pacientes con diagnóstico de trastorno narcisista de la personalidad, debe ser tenida en cuenta ya que algunos pacientes TLP pueden en forma concomitante presentar aspectos narcisistas. En algunos de estos pacientes, por el contrario, la medicación puede ser vista como un compuesto mágico prescripto por un psiquiatra idealizado. En situaciones de transferencia predominantemente paranoide la medicación puede ser vista como una situación potencialmente dañina y peligrosa (Tabla 2).

Los pacientes con mayor grado de pasividad pueden considerar el tratamiento farmacológico con un medio para que se hagan cargo de ellos, es decir, recibir un alimento (fármaco) que en forma mágica acabará con los “desbalances químicos de mi cerebro”. Siempre se deberá estar atento al origen temperamental y proveniente del entorno de las manifestaciones afectivas que despliegan los pacientes TLP. Finalmente, el fármaco puede actuar como objeto transaccional más allá de sus propiedades químicas y calmar al paciente en momentos de angustia y sentimientos de abandono. Suele observarse este fenómeno en pacientes con comorbilidad con crisis de pánico (Adelman, 1985).

Desde el punto de vista contratransferencial el tratamiento farmacológico puede ser llevado a cabo con el deseo inconsciente por parte del analista de tomar distancia emocional frente a un paciente que lo abruma. La prescripción puede hacer sentir al analista que sus habilidades terapéuticas han fracasado. Resulta probable que actúe aquí el mecanismo de identificación proyectiva, el analista identificado con los aspectos desvalorizados del self del paciente (Yeomans et al. 2015). Otra reacción contratransferencial puede observarse en casos de prescripción de varios fármacos al mismo tiempo (polifarmacia) y empleo de dosis altas en respuesta a la agresión e impotencia que despierta el paciente. La situación contraria puede resultar frecuente y en un intento inconsciente de “no dañar” o debido a aspectos onnipotentes del analista se prescriben dosis insuficientes, lo cual resulta en un tratamiento rápidamente calificado de inefectivo, situación que en algunos pacientes puede conducir a probar fármacos

en forma permanente, utilizar dosis “homeopáticas” o considerar otro diagnóstico inapropiado ya que el paciente “no responde” (Tabla 3).

El mecanismo de escisión puede ejercer influencia cuando el tratamiento resulta dividido, uno de los miembros del equipo, por ejemplo el prescriptor resulta idealizado y el analista pasa a ser un objeto devaluado, en el primer caso se produce una especie de “luna de miel” con el tratamiento farmacológico que se observa bajo la forma de una inmediata y engañosa mejoría. Luego en forma inversa, el prescriptor puede resultar devaluado y si no se tienen estos factores en cuenta observamos pacientes que a lo largo de varios años de enfermedad han recibido innumerable cantidad de fármacos con resultados modestos (Cohen, 1999, Yeomans et al. 2015).

Ventajas y desventajas de dividir el tratamiento farmacológico

Entre las ventajas (Cohen, 1992, Ostow, 1992) podemos mencionar:

1. El analista puede remitir al paciente a un profesional con mayor experiencia y conocimiento en la disciplina.
2. Evitar que la discusión acerca de la medicación se transforme en un mecanismo de resistencia que no permita avanzar sobre otras dinámicas del paciente.
3. La intensidad de la transferencia puede “compartirse” al tener un psiquiatra o equipo de tratamiento con buen nivel de comunicación entre sus miembros.
4. Considerar la posibilidad de trabajo en equipo, modalidad potencialmente muy útil en el tratamiento de pacientes TLP.
5. Comprender nuevas dinámicas mentales en el paciente mediante la inclusión de un tercero “real” en el campo de tratamiento.

Desventajas:

1. Incremento del mecanismo de escisión. Pasajes de la idealización a la devaluación de cada uno de los miembros del equipo de tratamiento.
2. Inducción de dificultades en la comunicación entre los miembros del equipo tratante (deriva del mecanismo de escisión)
3. Necesidad de comunicación frecuente entre el prescriptor y el analista lo cual requiere tiempo, disponibilidad y un trato cordial y respetuoso entre los profesionales.

De acuerdo con Ostow (1992) es preferible que sea el propio analista (si se siente cómodo con ello y reúne los conocimientos básicos) quien dirija el tratamiento farmacológico ya que este puede comprender mejor los cambios en el paciente a lo largo del proceso analítico. Debe quedar claro desde un primer momento que el modelo que propugna dividir el tratamiento implica la necesidad de comunicación coordinada entre los miembros del equipo para observar la evolución del paciente y trabajar la escisión.

En resumen resulta útil considerar los significados conscientes e inconscientes de la prescripción, el sentido que de la medicación tiene para el paciente en el marco actual de la transferencia y el significado contratransferencial de indicar tratamiento psicofarmacológico al paciente con diagnóstico de TLP, estas cuestiones se encuentran más allá del mecanismo de acción de cada droga y su indicación terapéutica (Yeomans et al., 2015).

Conclusiones

Los principios generales y recomendaciones prácticas a tener en cuenta en la difícil ciencia de combinar el tratamiento psicofarmacológico y psicoterapéutico de los TLP son los siguientes:

1. Elegir un grupo de síntomas blancos para el tratamiento farmacológico (Tablas 1 y 4).
2. Considerar y distinguir el origen psicobiológico de la organización emocional del TLP para saber cuándo resulta apropiado elegir un grupo farmacológico (Figura 1).
3. Promover una duración adecuada del tratamiento psicofarmacológico (considerar transferencia. Contratransferencia, resistencias y comunicación entre los miembros del equipo de tratamiento).
4. Evitar cambios abruptos y permanentes del esquema de tratamiento (*acting out* del analista y el paciente, evitar tratar a los pacientes de mayor gravedad en forma aislada).
5. Encontrar un balance entre el efecto sedativo de cierto grupo de fármacos y la expresión emocional durante las sesiones de psicoterapia.
6. Evitar que el foco del tratamiento se centralice en cuestiones biológicas como forma de negar la dimensión interper-

sonal y el conflicto presente en los TLP. Para esto debemos recordar que los afectos dolorosos (afectividad negativa) pueden ser respuestas apropiadas ante experiencias de la vida, un afecto puede ser la expresión de la organización psicológica de representaciones del sí mismo y el otro almacenada en ciertas formas de memorias y puesta en juego en la transferencia y las relaciones interpersonales (Figura 1).

Resulta también importante considerar:

1. Las creencias y fantasías conscientes del paciente acerca de la medicación y sus efectos.
2. Los significados de la medicación para el paciente teniendo en cuenta el estado actual de la transferencia.
3. Los significados contratransferenciales de la prescripción.

Finalmente, se deberá considerar que la indicación apropiada de medicación en los pacientes limítrofes puede contribuir en forma notable (al menos en alguno de ellos) al abordaje psicoterapéutico permitiendo la adherencia y el manejo de estados emocionales de otra manera intolerables, permitiría acortar el tiempo de internación, disminuir el número de consultas de emergencia tanto a especialistas como no especialistas y brindar una instrumento invaluable para continuar investigando la interacción de mecanismos biológicos y ambientales en los trastornos de la personalidad (Tabla 4). Resulta imprescindible de acuerdo con lo antedicho que aquellos psiquiatras "no psicoanalistas" al menos se familiaricen con los psicodinamismos señalados en este trabajo, y que aquellos psicoanalistas no profundamente conocedores de la neurobiología puedan considerar la indicación de tratamiento psicofarmacológico cuando sea apropiado. De esta manera que nuestras propias "escisiones" logren una integración en beneficio de este grave grupo de pacientes.

TABLA 4

Principios generales para el tratamiento combinado del TLP

Elección de síntomas blanco.
Distinguir entre el origen predominantemente biológico o psicológico de los afectos (tener en cuenta perspectiva cerebro / mente, el origen puede superponerse).
Introducir un grupo farmacológico por vez.
Promover un tratamiento de suficiente duración.
Evitar cambios rápidos y abruptos de la medicación.

Referencias bibliográficas

- Adelman S. Pills as transitional objects: a dynamic understanding of the use of medication in psychotherapy. *Psychiatry* 1985; 48:247-253.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patient with borderline personality disorder. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2001.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition, American Psychiatric Association, Arlington, VA, 2013.
- Bateman AW, Gunderson, J, Mulder R. Treatment of personality disorder. *The Lancet* 2015; 385: 735-743.
- Clarkin JE, Yeomans FE, Kernberg OF. Psychotherapy for borderline personality focusing on object relations. Washington (DC): American Psychiatric Publishing; 2000.
- Cohen D. The relations between psychoanalysis and psychopharmacology. *Actas del 10th World Congress of Psychiatry*; Agosto 25-29; Madrid, España, 1996.
- Cohen D. Correlatos neurobiológicos y consecuencias clínicas de las experiencias adversas: un enfoque sistémico. *Psicofarmacología* 2014; 14: 7-16.
- Cohen D. Neuroquímica y tratamiento psicofarmacológico del trastorno límite de la personalidad. En: Barenbaum R, Conti N, Halsband, S. directores. *Proapsi*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2014 p. 69-101.
- Cohen S. The use of medication with patients in analysis. *J of Clin Psychoanalysis* 1992; 1: 26-36.
- Charney DS. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaption to extreme stress. *Am J Psychiatry* 2004; 161:195-216.
- Freud S. Análisis fragmentario de una histeria (caso "Dora"). Iera. ed. Madrid: BN; 1996.
- Freud S. Lecciones introductorias al psicoanálisis, Iera. ed. Madrid: BN; 1996.
- Freud S. Introducción al narcisismo, Iera. ed. Madrid: BN; 1996.
- Freud S. Compendio del psicoanálisis, Iera. ed. Madrid: BN; 1996.
- Gabbard, GO. Combining medication with psychotherapy in the treatment of personality disorders. En Gunderson JG, Gabbard GO., editores: *Psychotherapy for personality disorders*. Washington, (DC): American Psychiatric Press; 2000.
- Gunderson JG, Links PS. Handbook of good psychiatric management for borderline personality disorder. Washington (DC): American Psychiatric Publishing; 2014.
- Eisenberg L. The social construction of the human brain. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1563-1575.
- Jones E. The life and work of Sigmund Freud (III). New York: Basic Books; 1957.
- Jones E. Vida y obra de Sigmund Freud (I). 4ta. ed. Buenos Aires: Ediciones Horme; 1989.
- Koenisberg H. Borderline personality disorder. En: Beitman BD, Klerman GL, editores: *Integrating pharmacotherapy and psychotherapy*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1991 p. 271-290.
- Koenisberg H. The role of medication in the treatment of borderline personality disorder. En: Rockland LH, editor: *Supportive therapy for borderline patients. A psychodynamic approach*. New York: The Guilford Press; 1992.
- Koenisberg H, Kernberg OF, Stone M, Appelbaum A, Yeomans FE, Diamond D. Borderline patients: extending the limits of treatability. New York: Basic Books; 2000.
- Lenzenweger MF. Current Status of the scientific study of the personality disorders: an overview of epidemiological, longitudinal, experimental, psychopathology and neurobehavioral perspectives. *JAPA* 2010; 58: 741-778.
- Newton-Howes G, Clark LA, Charen A. Personality disorder across the life course. *The Lancet* 2015; 385: 727-733.
- Ostow M. Comments on the panel: the use of medication with patients in analysis. *J Clin Psychoanalysis* 1992; 1: 58-68.
- Pichon-Riviere E. El proceso grupal. Del psicoanálisis a la psicología grupal. Buenos Aires: Nueva visión; 1985.
- Stone M. The Borderline Patient: diagnostic concept and differential diagnosis. En: Silver D, Rosenbluth M, editores, *Handbook of borderline disorders*. Madison: International Universities Press; 1992 p. 3-20.
- Yeomans FE, Clarkin JE, Kernberg OF. Transference-focused psychotherapy for borderline personality disorder a clinical guide. Washington (DC): American psychiatric publishing; 2015. p. 1-26.
- Zanarini MC, Frankenburg FR, Bradford Reich D, Fitzmaurice G. Attainment and stability of sustained symptomatic remission and recovery among patients with borderline personality disorder and Axis II comparison subjects: a 16 year prospective follow up study. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 476-483.

1. Médica Especialista en Psiquiatría.
Docente Adscripta y Jefa de Trabajos Prácticos Iª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina. UBA.
Consultora en Psiquiatría del Gabinete Psicopedagógico. Facultad de Medicina. UBA.
Titular Docente en Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría. UBA.
2. Médica Psiquiatra.
Psiquiatra de Planta del Hospital J.A.Fernández (CABA).
Jefa de Trabajos Prácticos, Departamento de Salud Mental UBA, Hospital J.A. Fernández (CABA).
3. Farmacéutico
Farmacéutico de planta. Servicio de Farmacia. Hospital Alemán.
Ex becario del Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA). CONICET.

Grupo Z: hipnóticos no benzodiazepínicos

Z-Drugs: Non-benzodiazepine hypnotics

Resumen

Las drogas Z (zolpidem, zaleplon, zopiclona y eszopiclona) o “hipnóticos del nuevo milenio” reemplazan los efectos de las benzodiazepinas en cuanto a su acción hipnótica, y sin ser drogas carentes de efectos adversos, no poseen las consecuencias a largo plazo de adicción y trastornos en la memoria. El objetivo del trabajo es transmitir la importancia de considerar los distintos tipos de insomnio, su tratamiento adecuado en la elección del fármaco y el tiempo de duración del mismo.

Abstract

Z-drugs (zolpidem, zaleplon, zopiclone, and eszopiclone, or “hypnotics of the new millennium” replace the effects of benzodiazepines in terms of their hypnotic action, and, without being drugs lacking adverse effects, they do not generate the long-term addiction-related consequences and memory disorders. The aim of this work is to communicate the importance of considering the different types of insomnia, their proper treatment through the choice of drug, and their duration.

Palabras clave

Hipnóticos no benzodiazepínicos – Drogas Z – Zolpidem – Zopiclona – Zaleplon – Eszopiclona – Efectos adversos a corto y largo plazo – Riesgos.

Keywords

Non-benzodiazepine hypnotics – Z-drugs – Zolpidem – Zopiclone – Zaleplon – Eszopiclone – Long and short term effects – Risks.

Toranzo, Adriana Sánchez; Hansen Federica; Scolari, Mariano. “Grupo Z: hipnóticos no benzodiazepínicos”. *Psicofarmacología* 2015;91:23-30.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en editorialciens.com

Introducción

El insomnio, definido como dificultad para conciliar o mantener el sueño, o bien para lograr un sueño reparador es la alteración del sueño más frecuente. Es un trastorno psiconeurológico que altera de forma significativa la calidad del sueño y el desempeño diario de la persona que lo padece.

Tiene una prevalencia que oscila entre un 6 % y un 48 % en la población general. La prevalencia es mayor en mujeres, ancianos y en personas con alteraciones psiquiátricas.

Dicha patología se instaura clínicamente cuando confluyen tres condiciones:

- Dificultad para conciliar o mantener el sueño, despertar

- trial of eszopiclone for the treatment of insomnia in patients with chronic low back pain. 2014. *Sleep* Jun 1;37(6):1053-60.
7. Greenblatt DJ, Zimmet GK. Pharmacokinetic evaluation of eszopiclone: clinical and therapeutic implications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012 Dec;8(12):1609-18.
8. Guerlais M1, Grall-Bronnec M, Feuillet F, Gérardin M, Jolliet P, Victorri-Vigneau C. Dependence on prescription benzodiazepines and Z-drugs among young to middle-aged patients in France. *Subst Use Misuse*. 2015 Feb;50(3):320-7
9. Gunja N. The clinical and forensic toxicology of Z-drugs. *J Med Toxicol*. 2013 Jun;9(2):155-62.
10. Jufe G. Cap.2: Ansiolíticos e hipnóticos, en *Psicofarmacología Práctica*. 2012. Ed. Polemos. p242-254.
11. Haji Seyed Javadi SA, Hajiali F, Nassiri-Asl M. Zolpidem dependency and withdrawal seizure: a case report study. *Iran Red Crescent Med J*. 2014. Nov 11; 16(11).
12. Huang RS, Lu YP Evaluation of Taiwan Consumer Drug Safety from National Taiwan Health Insurance Bureau. *Taiwan Med J*. 2013;56:8-10 (<http://www.tma.tw/ltk/102560102.pdf>).
13. Huang WS, Tsai CH, Lin CC, Muo CH, Sung FC, Chang YJ, Kao CH. Relationship between zolpidem use and stroke risk: a Taiwanese population-based case-control study. *J Clin Psychiatry*. 2013 May; 74(5):e433-8.
14. Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, Klonizakis M, Siriwardena AN. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ*. 2012;17;345:e8343.
15. Joya FL, Kripke DF, Loving RT, Dawson A, Kline LE. Meta-analyses of hypnotics and infections: eszopiclone, ramelteon, zaleplon, and zolpidem. *J Clin Sleep Med*. 2009 Aug 15;5(4):377-83.
16. Kräuchi K, Cajochen C, Werth E, et al. Warm feet promote the rapid onset of sleep. *Nature*. 1999;401:36-7.
17. Krystal AD, McCall WV, Fava M, Joffe H, Soares CN, Huang H, Grinell T, Zummo J, Spalding W, Marshall R. Eszopiclone treatment for insomnia: effect size comparisons in patients with primary insomnia and insomnia with medical and psychiatric comorbidity. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012; 14(4). 2012.
18. Leiderman EA, Mugnolo JF, Bruscoli N, Maíz J Consumo de psicofármacos en la población general de la ciudad de Buenos Aires. *Vertex Rev. Arg. de Psiquiat*. 2006; 17:85-91.
19. Lin FY, Chen PC, Liao CH, Hsieh YW, Sung FC. Retrospective population cohort study on hip fracture risk associated with zolpidem medication. *Sleep*. 2014 Apr 1;37(4):673-9.
20. MacFarlane J, Morin CM, Montplaisir J. Hypnotics in insomnia: the experience of zolpidem. *Clin Ther*. 2014; Nov 1;36(11).
21. Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA. Metabolism of benzodiazepine and non-benzodiazepine anxiolytic-hypnotic drugs: an analytical point of view. *Curr Drug Metab*. 2010;11(9):815-29.
22. Mets MA, de Vries JM, de Senerpont Domis LM, Volkerts ER, Olivier B, Verster JC. Next-day effects of ramelteon (8 mg), zopiclone (7.5 mg), and placebo on highway driving performance, memory functioning, psychomotor performance, and mood in healthy adult subjects. *Sleep*. 2011 Oct 1;34(10):1327-34.
23. Montenarh D, Hopf M, Maurer HH, Schmidt P, Ewald AH. Detection and quantification of benzodiazepines and Z-drugs in human whole blood, plasma, and serum samples as part of a comprehensive multi-analyte LC-MS/MS approach. *Anal Bioanal Chem*. 2014 Jan;406(3):803-18.
24. Mozaffarieh M, Flammer J. New insights in the pathogenesis and treatment of normal tension glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Feb; 13(1):43-9.
25. Neuman MD, Silber JH, Magaziner JS, Passarella MA, Mehta S, Werner RM. Survival and functional outcomes after hip fracture among nursing home residents. *JAMA Intern Med*. 2014 Aug; 174(8):1273-80.
26. Pacia JL, García Alfarob M, Redondo FJ, Fernández MI. Prescripción inadecuada en pacientes polimedicados mayores de 64 años en atención primaria. *Aten Primaria*. 2015;47(1):38-47.
27. Pergolizzi, Jr. JV, Taylor, Jr. R, Raffa RB, Nalamachu S, Chopra M. Fast-Acting Sublingual Zolpidem for Middle-of-the-Night Wakefulness. *Sleep Disord*. 2014; 2014: 527109.
28. Piotrowski P, Bocian S, Śliwka K, Buszewski B. Simultaneous analysis of zolpidem and its metabolite in whole blood and oral fluid samples by SPE-LC/MS for clinical and forensic purposes. *Adv Med Sci*. 2015 Mar;60(1):167-72.
29. Rosenberg R, Caron J, Roth T, Amato D. An assessment of the efficacy and safety of eszopiclone in the treatment of transient insomnia in healthy adults. *Sleep Med*. 2005 Jan;6(1):15-22.
30. Sharma A, Sayeed N, Khees CR, Akhtar S. High dose zolpidem induced fetal neural tube defects. *Curr Drug Saf*. 2011 Apr;6(2):128-9.
31. Singh H, Thangaraju P, Natt NK. Sleepwalking a rare side effect of zolpidem. *Indian J Psychol Med*. 2015 Jan-Mar;37(1):105-6.
32. Stone BM, Turner C, Mills SL, Paty I, Patat A, Darwish M, Danjou P. Noise-induced sleep maintenance insomnia: hypnotic and residual effects of zaleplon. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Feb;53(2):196-202.
33. Stranks EK, Crowe SF. The acute cognitive effects of zopiclone, zolpidem, zaleplon, and eszopiclone: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2014;36(7):691-700.
34. Wang LH, Lin HC, Lin CC, Chen YH, Lin HC. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Sep;88(3):369-74.
35. Weich S, Pearce HL, Croft P, Singh S, Crome I, Bashford J, Frisher M. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ*. 2014 Mar 19;348:g1996. doi: 10.1136/bmj.g1996.
36. Wikner BN, Källén B. Are hypnotic benzodiazepine receptor agonists teratogenic in humans? *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Jun;31(3):356-9.
37. Yen CF, Yen CN, Ko CH, Hwang TJ, Chen CS, Chen TT, Su PW, Chen ST, Lin JJ. Correlates of dependence and beliefs about the use of hypnotics among zolpidem and zopiclone users. *Subst Use Misuse*. 2015 Feb;50(3):350-7.
38. Yi-Hao Ho, Yue-Cune Chang, Wei-Cheng Huang, Hsin-Yi Chen, Che-Chen Lin, Fung-Chang Sung. Association Between Zolpidem Use and Glaucoma Risk: A Taiwanese Population-Based Case-Control Study *J Epidemiol*. 2015; 25(1): 15-19.

Presidente de Honor de la Sociedad de Ética en Medicina, AMA. Miembro del Consejo Académico de Ética en Medicina, Academia Nacional de Medicina.

Ex Profesor Titular de Psicopatología y Psiquiatría, Universidad de Rosario.

Full Member of the International Psychoanalytic Association.

Ética de la investigación en la práctica médica

La medicina es una ciencia y es un arte. Como ciencia necesita seguir avanzando en los conocimientos. Por lo tanto, el médico ejerce una actividad que implica un ejercicio de permanente investigación y actualización en la información de las investigaciones y progresos que están realizando otros profesionales. Investigación e información constituyen dos pilares del avance de la medicina.

Por esto es esencial un conocimiento básico de los métodos de investigación para lograr una práctica médica actualizada. Además de la búsqueda individual y personal del médico es importante que intervenga en programas de investigación organizados por instituciones científicas como las que funcionan en los hospitales, en los centros médicos o las agrupaciones de profesionales médicos.

El procedimiento más frecuente de investigación para el médico en ejercicio es el ensayo clínico. A esto se agregan los estudios de experimentación clínica en los que se prueban los diversos procedimientos médicos o los fármacos en estudio. Es frecuente que un médico ensaye un nuevo medicamento con su paciente. Esto impone que lo haga tomando todas las precauciones necesarias. Aquí es cuando se pone en juego la responsabilidad principal del médico que es el cuidado de la salud y el bienestar del paciente, por una parte, y la necesidad –que a veces es imperiosa– de ensayar nuevas técnicas buscando una mayor eficacia.

El principio ético que aquí debe reinar es el de *primum non nocere*. Es decir que de los cuatro principios de la bioética –que son el de: 1) autonomía, 2) beneficencia, 3) no-maleficencia, y 4) justicia– el que importa es el de no maleficencia, que obliga a tomar todos los cuidados necesarios para no provocar daño en el paciente.

Esto implica necesariamente, que existe una situación básica de conflicto –que puede llegar a ser inconsciente– en el ejercicio profesional del médico, porque tiene que enfrentarse siempre con una cuota de incertidumbre en cuanto a las consecuencias del ejercicio de su profesión. Cuando se plantea esta disyuntiva en el médico debe predominar la función de curar (que es la de cuidar) sobre la de investigar (que es la de conocer).

Suelen aparecer algunos conflictos de intereses por que la función de investigar puede ser aplicada a procedimientos que estén vinculados con intereses financieros, generalmente

foráneos a la institución médica. En estos casos el interés ético del médico debe centrarse en la salud y el bienestar del paciente. Esto lo impone el Juramento Hipocrático.

En la medida en que el médico comprenda y tenga una idea muy clara de las reglas básicas de la ética de la investigación, no debe tener ningún problema en efectuarla como algo integrado a su práctica profesional.

Durante los siglos XIX y XX médicos notables realizaron experimentos en pacientes como una práctica integrada –y hasta comprometida– en la asistencia médica, sin haber informado previamente a sus enfermos. Se realizaron experimentos de pacientes sin su consentimiento previo. Después de la Segunda Guerra Mundial, estas situaciones fueron revisadas e investigadas. Cuando fue necesario, la investigación llegó a efectuarse exhaustivamente. Algunos médicos fueron juzgados y condenados por el tribunal de Nuremberg (Alemania). De ahí surgió lo que hoy se conoce como el Código de Nuremberg, que está sirviendo como documento básico de la ética de la investigación médica.

Entre los requisitos básicos del Código de Nuremberg, el más importante es el del consentimiento voluntario dado por el paciente que va a tomar parte en la investigación.

En 1947 se creó la Asociación Médica Mundial, cuyos fundadores tomaron medidas para que los médicos conocieran sus obligaciones. En 1954, la AMM adoptó un conjunto de "Principios para los que realizan investigación y experimentación". Estos principios fueron estudiados y revisados durante 10 años y finalmente fueron adoptados como la "Declaración de Helsinki" en 1964. Esta declaración fue posteriormente revisada nuevamente en 1975, 1983, 1989, 1996 y 2000. Constituye un breve resumen de la ética de la investigación.

Posteriormente se han publicado otros documentos sobre la ética de la investigación en general. En 2002 el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, publicó "*The Ethics of Research Related to Healthcare in Developing Countries*" en el Reino Unido.

Estos principios han sido incorporados por muchos países en las leyes y regulaciones de la profesión médica, especialmente en las organizaciones internacionales.

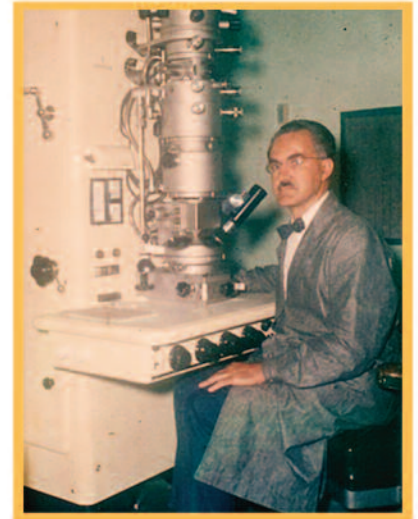
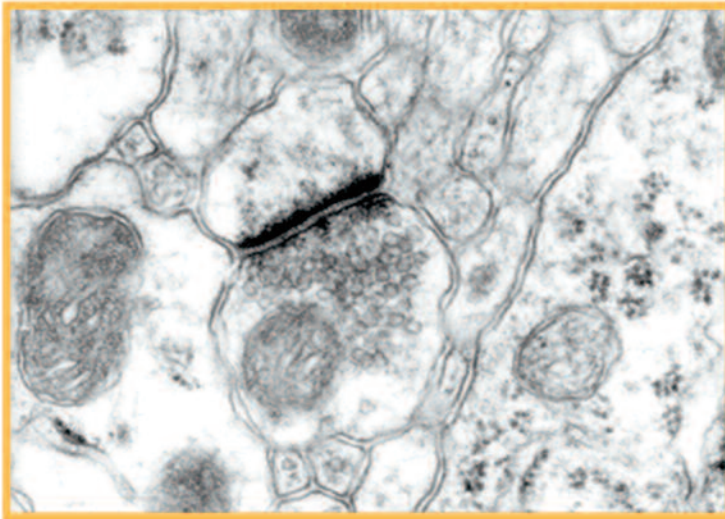
Eduardo De Robertis

y la neurotransmisión

En el estudio submicroscópico de la estructura del sistema nervioso central (SNC), los aportes de De Robertis son fundacionales, con la descripción junto a Bennet (1953) de un componente vesicular en las sinapsis de los ganglios simpáticos de la rana. Estas estructuras de 500 nanómetros de diámetro fueron bautizadas “vesículas sinápticas” y en los terminales nerviosos presinápticos se asociaban estrechamente con la membrana sináptica, por lo que desde un principio se vincularon con la liberación cuántica (Katz) de los neurotransmisores.

De Robertis describe también el conjunto de los elementos estructurales de la sinápsis como la trama (web) sináptica presente en el espacio y las densidades postsinápticas. Junto a un grupo numeroso de investigadores del Instituto de Biología Celular (IBC) y a partir de procesos de fraccionamiento del tejido nervioso, puede relacionar la estructura subcelular con los neurotransmisores, sus enzimas de síntesis y degradación, fundamentales en el proceso de la “neurotransmisión química”, que permitió el desarrollo de los más espectaculares avances de la neurociencia, en particular, el descubrimiento del glutamato y el GABA, los transmisores fundamentales de los procesos de excitación e inhibición así como de los neuromoduladores aminérgicos y los neuropéptidos, en la base bioquímica de la psicofarmacología y de la patofisiología de los trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Su historia es un esperanzado proyecto de vida y fundó un linaje de seguidores y discípulos que continuaron su obra, dejando bien alto el nombre de nuestro país en el mundo de la neurociencia.



Prof. Dr. Luis María Zieher