



Sebastián A. Alvano*, Mariana C. Moncaut**, Luis María Zieher***

* Médico Psiquiatra Universitario, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Director y Profesor Estable de la Maestría en Psiconeurofarmacología de la Universidad Favaloro (UF). Profesor a cargo de Terapéutica I, Carrera de Médico Especialista Universitario en Psiquiatría (UBA), Unidad Académica Hospital Moyano. Supervisor y Docente, Servicio de Psicopatología del Hospital Ramos Mejía. Senior Member, WPA Educational Liaisons Network (WPA ELN) for Argentina, World Psychiatric Association (WPA). Presidente Honorario y Miembro del Consejo Asesor Permanente, Asociación de Psicofarmacología y Neurociencia Argentina (APNA). www.sebastianalvano.com

** Médica Psiquiatra Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Coordinadora y Docente, Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro (UF).

***Ex Profesor Regular Titular y Director del Curso de Médico Especialista en Farmacología, 1^{er} Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Investigador Principal del CONICET. Director y Profesor Estable, Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro (UF). Presidente Honorario y Miembro del Consejo Asesor Permanente, Asociación de Psicofarmacología y Neurociencia Argentina (APNA).

Fecha de recepción: 19 de junio de 2009

Fecha de aceptación: 21 de agosto de 2009

Farmacoterapia y psicoterapias en los trastornos de ansiedad y depresivos: aspectos neurobiológicos y resultados clínicos. Segunda parte

Pharmacotherapy and Psychotherapies in Anxiety Disorders, and Antidepressants: Neurobiological Aspects and Clinical Outcomes. Second Part

Resumen

Un creciente número de estudios controlados y *randomizados* avalan, en su mayoría, los reportes clínicos previos que demostraban mayores beneficios con el accionar conjunto de terapias farmacológicas y psicoterapéuticas en los distintos desórdenes psiquiátricos. Los trabajos en los cuadros depresivos y de ansiedad son un ejemplo de esto.

Más allá de la mejoría sintomática lograda por la medicación, los abordajes psicoterapéuticos y psicosociales cumplen un papel central en la mejoría del funcionamiento vincular, social y laboral, así como en poder alcanzar una remisión completa y disminuir el riesgo de recaídas y/o recurrencias en el mediano y el largo plazo, etapas en las cuales trabajos previos demuestran menor efecto terapéutico para las benzodiazepinas en los trastornos de ansiedad, y los últimos estudios farmacológicos discuten la eficacia de los antidepresivos, en los trastornos depresivos. Por otro lado, ante la falta de respuesta, el agregado de una psicoterapia, a diferencia de una polifarmacia irracional, evita interacciones riesgosas y la potenciación de efectos adversos. Los hallazgos neurobiológicos también avalan la importancia de la implementación conjunta de estas herramientas terapéuticas.

En la fisiopatología de los trastornos depresivos y de ansiedad, diferentes porciones de la corteza prefrontal, la amígdala y el hipocampo, entre otras áreas, desempeñarían un papel central. La terapia cognitivo conductual (CBT), opera por aumentar la función de la CPF y facilitar los mecanismos de extinción, mientras que los antidepresivos, actúan más directamente sobre el hipocampo y la amígdala. En cambio, las benzodiazepinas, tienen un importante efecto amigdalino. Así, los distintos tratamientos terminarían en el mismo estado final común, con la normalización fisiológica y neuroplástica de estas áreas, entre otras. Sin embargo, las diferencias en la modulación neurobiológica serían cruciales para comprender por qué la CBT produce un mayor efecto sostenido en el tiempo que los antidepresivos, y éstos que las benzodiazepinas, hechos que serían inversamente proporcionales al comienzo de acción.

Por su parte, las áreas y los mecanismos de aprendizaje y memoria involucrados tampoco tendrían la misma preponderancia en los diferentes tipos de psicoterapias, si bien en este sentido no se puede hacer una división estricta, ya que los distintos procedimientos terapéuticos modularían, por lo menos en parte, diferentes áreas y procesos.

Palabras clave

Tratamiento combinado, farmacoterapia y psicoterapia, depresión, ansiedad.

Abstract

An increasing number of randomized, controlled trials support, for the most part, previous clinical reports which demonstrated that better results are obtained from the combined administration of pharmacotherapies and psychotherapies, in the treatment of the different psychiatric disorders. The work conducted on depressive and anxiety disorders serve as an example of this.

Regardless of the symptomatic improvement achieved by the medication, psychotherapeutic and psychosocial approaches perform a central role in the individual's relationships and social and working functioning, and in achieving a complete remission and minimizing the risk of relapses and/or recurrences, in the medium and long terms, stages at which benzodiazepines have been demonstrated by previous studies to have a smaller therapeutic effect in anxiety disorders, and at which the latest pharmacological studies discuss the efficacy of antidepressants in depressive disorders. Additionally, in the event of lack of response, the addition of a psychotherapy, as opposed to irrational polypharmacy, avoids hazardous drug interactions, as well as the maximization of adverse effects. Neurobiological findings also support the importance of the combined use of these therapeutic tools.

In the physiopathology of depressive and anxiety disorders, different portions of the prefrontal cortex (PFC), the amygdala and the hippocampus, among other areas, would play a key role. Cognitive behavioural therapy (CBT) acts by increasing the function of the PFC, and by facilitating extinction mechanisms, while antidepressants, act more directly on the hippocampus and the amygdala. In contrast, benzodiazepines, have a significant amygdalian effect. In this way, the different treatments would converge in the physiological and neuroplastic normalization of those areas, among others. However, the differences in the neurobiological modulation would be key to understand the reason why the PFC produce a higher sustained effect throughout time than antidepressants, and why antidepressants produce a higher sustained effect than benzodiazepines, facts which would be inversely proportional to the beginning of the action.

As regards the areas and the learning and memory mechanisms involved, these would neither have the same importance in the different types of psychotherapies, although in this respect, it is not possible to draw a firm line, since the different therapeutic procedures would modulate, at least partially, different areas and processes.

Key words

Combined treatment, pharmacotherapy and psychotherapy, depression, anxiety.

Alvano Sebastián A, Moncaut Mariana C, Zieher Luis María. "Farmacoterapia y psicoterapias en los trastornos de ansiedad y depresivos: aspectos neurobiológicos y resultados clínicos. Primera parte". *Psicofarmacología* 2009;58:9-17.

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

Introducción

Según datos proporcionados por la Asociación Americana de Psiquiatría (*American Psychiatric Association, APA*) y el Colegio Americano de Neuropsicofarmacología, el tratamiento de un episodio depresivo no debe finalizar con la remisión de la *fase aguda*, sino que esta fase debe ser seguida por una *fase de continuación* y, en la mayoría de los casos, por una *fase de mantenimiento*. Mientras que la falta de *continuación* facilita las recaídas (retorno de la signosintomatología dentro del mismo episodio), el no *mantenimiento* predispone a las recurrencias (nuevos episodios), que en los pacientes depresivos con discontinuación de la medicación es de 3 a 5 veces mayor que el riesgo experimentado por la población general en experimentar un primer episodio.

La fase aguda tiene como meta la *respuesta* del antidepresivo. En humanos se denomina *respuesta terapéutica* a una disminución de la gravedad del síndrome mayor o igual (\geq) a un 50%, esperable en un lapso de 4 a 8 semanas. La evaluación se debe realizar, en la medida de lo posible, a través de las escalas estándar de depresión: HAM-D 17 (Hamilton para la depresión de 17 ítem), o en la MADRS (Montgomery – Asberg). En estas escalas la reducción antes mencionada (del 50% o más), se debe considerar a partir de la puntuación de la línea de base.

Por su parte, el objetivo de esta fase es la *remisión* del episodio, que se entiende como tal el retorno al estado premórbido, lo cual es definido por el hecho de que el clínico no hallará ningún criterio diagnóstico para el síndrome, ya que el paciente presentará una abstinencia completa de síntomas (remisión completa), o hallará solamente síntomas mínimos, que deben ser del 10% o menos que el cuadro original (remisión incompleta). La *remisión*, entonces, es un grado de mejoría mayor que la respuesta, en el cual los individuos regresan a su funcionamiento normal. Generalmente se considera una puntuación menor o igual (\leq) a 7 en la escala HAM-D17, o menor o igual a 12 en la MADRS, durante un período de tres semanas.

Un porcentaje de pacientes pueden tener una *respuesta* insatisfactoria con el tratamiento antidepresivo inicial a la dosis habitual del antidepresivo, por lo que serán designados como “no respondedores o refractarios al tratamiento”.

Por su parte, el porcentaje de remisión logrado en la población en estudio es menor que el porcentaje de respuesta. Mientras que el rango de *respuesta* en los trabajos clínicos varía entre el 50 y el 70%, solo un pequeño porcentaje de los pacientes, alrededor del 20 al 30%, logra una “remisión” del cuadro, retornando al estado premórbido. Estos cuadros son definidos como *depresión residual*.

Diferentes estudios demuestran que, tanto las fallas en la respuesta como en la remisión, y también la falta de las fases de continuación o de mantenimiento, pueden empeorar el curso clínico de la enfermedad, con recaídas, recurrencias y peor respuesta a los tratamientos posteriores. En este sentido, la psicoterapia debe ser considerada una herramienta terapéutica esencial para optimizar el tratamiento. Diferentes trabajos clínicos y neurobiológicos avalan estos hechos (1, 2, 3).

Datos clínicos

El Tratamiento Secuencial Alternativo para Aliviar la Depresión (STAR*D: *The Sequenced Treatment Alternative to*

Relive Depression) es el más extenso y costoso estudio, esponsorado por el Instituto Nacional de Salud Mental (*National Institute of Mental Health, NIMH*) de los Estados Unidos, que se ha realizado hasta ahora sobre la eficacia de los antidepresivos en la depresión unipolar (2).

Para completar el objetivo de la remisión, los investigadores del STAR*D trabajaron con diferentes tipos de estrategias en aquellos pacientes que no alcanzaron tal objetivo con el tratamiento inicial. Las estrategias fueron establecidas en cuatro niveles (desde una monoterapia inicial con citalopram), por los cuales van pasando los pacientes que no lograron el objetivo en el nivel anterior. Algunas de ellas coinciden con las recomendaciones de las guías de tratamiento de la Asociación Americana de Psiquiatría (1).

Más allá de su objetivo inicial, el STAR*D ha brindado diferente tipo de información. Si bien algunas de ellas son contradictorias, como la combinación de medicación que potencialmente puede desarrollar un síndrome serotoninérgico, otras son de gran utilidad, como los resultados beneficiosos que aporta el tratamiento combinado de psicoterapia con psicofármacos.

Diversos artículos detallaron las conclusiones obtenidas a partir del STAR*D, dentro de las cuales encontramos que, la depresión mayor es frecuentemente crónica, grave y se asocia con comorbilidades tanto psiquiátricas como médicas (4). La información obtenida revela que, una vez iniciado el tratamiento farmacológico, el tiempo necesario para alcanzar la respuesta o la remisión ha sido mayor al esperado (4).

Por otro lado, cuando la remisión se da en el tiempo esperado es consistentemente asociada con un mejor pronóstico. El abandono o el descuido del seguimiento una vez alcanzada la remisión aumenta las recaídas.

Esto valida la jerarquía de la remisión, como punto clínicamente significativo e indica, además, la importancia de un tratamiento con un seguimiento minucioso.

A su vez, estos resultados en el seguimiento señalan la necesidad de efectuar estudios futuros, a más largo plazo, para examinar la durabilidad de la mejoría y para identificar a los pacientes con repetidas recaídas (4).

Al evaluarse la eficacia de las estrategias de utilización de terapia cognitivo conductual (CBT), contra medicación en el segundo nivel de tratamiento, en pacientes con depresión mayor externados, quienes no habían recibido beneficio luego de que se les administra un tratamiento inicial con citalopram, los datos han reportado resultados beneficiosos (5). La CBT es la forma de psicoterapia mejor estudiada como terapia aguda para la depresión mayor y fue propuesta como alternativa útil para aquellos pacientes que no responden a los antidepresivos.

Un trabajo publicado por Schatzberg *et al.*, donde se compara CBT con nefazodona, demuestra que la CBT resulta ser más efectiva cuando es utilizada después de haber habido respuesta a la nefazodona, que cuando la nefazodona es utilizada luego de no haber respuesta a la psicoterapia (6, 1).

Por su parte, en el STAR*D la estrategia de aumentación en el segundo nivel de tratamiento con CBT y con medicación fue igualmente bien tolerada y no se observaron diferencias significativas entre los grupos en los porcentajes de pacientes que alcanzaron la remisión de acuerdo con la HAM-D score (*Hamilton Rating Scale for Depresión-Escala de*

Hamilton para la Depresión), ni en los porcentajes de los que alcanzaron la remisión o la respuesta evaluados por el QIDS-SR (*Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Rating* / Cuestionario Breve de Sintomatología Depresiva) (5). El hallazgo más importante de este estudio fue que la CBT, tanto sola como combinada con citalopram, resultó generalmente tan efectiva como varias de las estrategias farmacológicas estudiadas en el segundo nivel del STAR*D. Entre los participantes que optaron por la estrategia de aumentación, la adición de CBT resultó en la misma probabilidad de remisión y exhibió una similar disminución de los síntomas que con el agregado de bupropión o buspirona.

Sin embargo, menos de un tercio de los pacientes estudiados remitieron con alguna de las estrategias del segundo nivel en el STAR*D, lo cual indica que todavía hay espacio para lograr mejoras en el tratamiento de la depresión.

Los pacientes que fueron asignados al grupo con aumento de la medicación tendieron a alcanzar la remisión y la respuesta más rápido que aquellos con CBT. El beneficio de la CBT fue más lento de observarse, y resultó en una media de 15 a 20 días de diferencia para alcanzar la remisión, en relación con la medicación. El tiempo en llegar a la remisión fue de 55,3 días para el grupo con CBT y de 40,1 días para el grupo con medicación.

Cuando la necesidad de mejoría es imperativa, estas semanas de ventaja resultan considerablemente importantes en pacientes con sintomatología grave (5).

Los trabajos previos de Klein (1993) y de Elkin (1995) sugieren que con la Terapia Interpersonal (IPT) se obtienen mejores resultados que con la Terapia Cognitiva en los pacientes con síntomas depresivos más graves (7, 8).

Un estudio randomizado, que utilizó IPT semanal, mensual y bimensual como tratamiento de mantenimiento para mujeres con depresión recurrente, puso de manifiesto que es un buen método de profilaxis en aquellas pacientes que alcanzaron la remisión.

Ese trabajo revela que en las pacientes que requirieron la adición de farmacoterapia, la monoterapia con IPT resultó menos eficaz en el tratamiento de mantenimiento. Lo que sugiere que, en estas mujeres, una vez alcanzada la remisión se debe continuar con ambas y no solo con IPT (9).

El tratamiento a largo plazo de la depresión recurrente se ha transformado en un importante foco de investigación en la práctica psiquiátrica. Existe suficiente evidencia para avalar que la farmacoterapia más efectiva para la profilaxis resulta del mantenimiento de la misma dosis del antidepresivo con la cual fue alcanzada la remisión. En este sentido, la psicoterapia también puede resultar beneficiosa.

Jarret y Hollon demostraron la eficacia del tratamiento de continuación, con sesiones de refuerzo (*booster*), con CBT seguidas al tratamiento agudo; así también diferentes resultados señalan la posible utilidad de la IPT como estrategia de mantenimiento a largo plazo (9).

En 1991, Frank publicó un trabajo *randomizado* y controlado donde evaluó la eficacia del mantenimiento con IPT en los pacientes que habían recibido, durante el tratamiento agudo, IPT e imipramina. El tiempo medio de recurrencia fue de 54 semanas durante una fase de mantenimiento de 3 años. En aquellos pacientes en cuyo tratamiento se intensificó la IPT, el tiempo medio de recurrencia se duplicó y fue cercano a

102 semanas (10, 9). Beneficios similares fueron observados en un estudio *randomizado*, doble ciego y controlado contra placebo, realizado por Reynolds en 1999 y publicado en *JAMA*, con IPT de mantenimiento en pacientes de edad avanzada (11, 9).

En 2007, Berger *et al.* publicaron en *American Journal of Psychiatry*, los datos obtenidos en un estudio *randomizado* controlado, realizado en 124 pacientes hospitalizados con diagnóstico de depresión mayor (DSM-IV), durante 5 semanas, en el que se compararon los resultados del tratamiento de un grupo que recibió IPT más farmacoterapia contra un régimen que incluyó medicación además de manejo clínico intensivo. En los resultados se observó que los pacientes tratados con medicación más IPT presentaron una reducción significativa de los síntomas depresivos en la 5ª semana. Las diferencias en los rangos de respuesta favorecen al grupo que, además de medicación, recibió IPT (70%) comparados con los que recibieron medicación con manejo clínico (51%). También los rangos de remisión resultaron más altos (49% contra 34%) para los pacientes que recibieron IPT.

Los pacientes que recibieron IPT mostraron menor rango de recaídas; así solo un 3% experimentó recaídas comparados con el 25% registrado en el otro grupo.

A partir de los datos obtenidos, se sugiere que la combinación de psicoterapia y farmacoterapia puede ofrecer mayores ventajas para el tratamiento, que el tratamiento estándar, especialmente en depresiones graves (12).

Las ventajas a largo plazo del tratamiento combinado en pacientes depresivos graves también quedan demostradas con los trabajos de Miller y Bowers (12, 13, 14, 15).

Asimismo, en los trastornos de ansiedad la utilización de psicoterapia ha reportado importantes beneficios. En 2007, Gorman publicó los resultados de un trabajo *randomizado* y controlado, con 172 pacientes con pánico que fueron *randomizados* para recibir solo imipramina, imipramina más CBT, o placebo. Los pacientes que recibieron imipramina más CBT experimentaron menos efectos adversos, por disminución de la percepción de los mismos, en comparación con aquellos que solo recibieron imipramina (16).

Las guías de tratamiento para el desorden de pánico de la Asociación Americana de Psiquiatría de 2009 también recomiendan enfáticamente el uso de psicoterapia. La CBT es considerada primera línea de tratamiento, junto con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS), aunque los primeros registran la mayor cantidad de evidencia. Otras terapias que presentan, junto con estas, la mayor cantidad de trabajos controlados *randomizados* demostrando alta eficacia en pánico, son los antidepresivos tricíclicos (los cuales exhiben una alta incidencia de efectos adversos, con alto riesgo de efectos cardiovasculares y anticolinérgicos) y algunas benzodiazepinas (principalmente alprazolam y, en segundo lugar, clonacepam, entre otras). Estas últimas si bien presentan la ventaja de una respuesta más rápida, tienen como inconvenientes la sedación (con el riesgo que implica usar maquinaria), las alteraciones cognitivas, el síndrome de abstinencia y la imposibilidad de utilizarlas como monoterapia, cuando existe comorbilidad con trastorno del estado de ánimo o adicción; aún existen pocos trabajos que demuestren su eficacia a

largo plazo. La psicoterapia psicodinámica focalizada en el pánico también demostró ser eficaz en un trabajo controlado *randomizado*.

Si bien para el tratamiento inicial no existen suficientes evidencias de la superioridad de un tratamiento sobre otro, ni que el tratamiento combinado de farmacoterapia con psicoterapia haya reportado mayor eficacia, esta última sí es recomendada para los pacientes en los que no se obtiene respuesta con la monoterapia inicial. Además, resulta conveniente señalar que el agregado de un tratamiento psicosocial a la farmacoterapia, tanto en el inicio como en algún punto del tratamiento más tardío, puede reducir las recaídas cuando la farmacoterapia es retirada (17).

Con respecto a las normativas para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC), tanto la CBT como los IRSS son estrategias terapéuticas recomendadas en las *Guías de Tratamiento* de la Asociación Americana de Psiquiatría de 2007. Sin embargo, la elección de las estrategias más apropiadas, dependerá de factores como la naturaleza y la gravedad de los síntomas, las comorbilidades psiquiátricas y médicas con sus respectivos tratamientos, la disponibilidad de CBT, la historia personal y las preferencias del paciente. Inicialmente, la CBT es recomendada para pacientes que no se encuentren gravemente deprimidos y/o ansiosos como para cooperar con esta modalidad de tratamiento, o que prefieran no recibir farmacoterapia. Sin embargo, en los pacientes que no estén dispuestos a colaborar con la CBT, y que previamente hayan tenido buena respuesta a los fármacos, o que prefieran ser tratados solo con farmacoterapia, los IRSS son la opción recomendada.

El tratamiento combinado deber ser considerado en pacientes con inadecuada respuesta a la monoterapia, con comorbilidades psiquiátricas en las cuales los IRSS resultan efectivos, y en aquellos que deseen limitar el tiempo de tratamiento con IRSS, ya que estudios de seguimiento no controlados sugieren que la CBT podría retrasar o atenuar las recaídas cuando se suspende el tratamiento con IRSS.

El tratamiento con farmacoterapia solamente también debe considerarse en aquellos pacientes con TOC grave, buscando que la medicación disminuya la gravedad de los síntomas, lo suficiente para permitir al paciente comenzar con el tratamiento combinado con psicoterapia (18).

Las *Guías Prácticas para el Tratamiento de Pacientes con Estrés Agudo y Estrés Postraumático* (TEPT) de la Asociación Americana de Psiquiatría (marzo de 2009) sugieren a la psicoterapia como mecanismo estandarizado para el tratamiento de estos trastornos.

Mientras que estudios recientes demostraron la eficacia de la psicoterapia en el tratamiento de excombatientes, el tratamiento combinado con farmacoterapia manifestó una mayor disminución de la sintomatología del TEPT en sobrevivientes a una injuria aguda.

Con excepción del prazosín, no existe evidencia significativa respecto de la utilización de farmacoterapia en el TEPT presente en excombatientes. Incluso algunos estudios sugieren que los IRSS no son recomendados sin un nivel de confianza previa en esta población particular.

En este terreno, donde los estudios epidemiológicos demuestran un creciente aumento en el número de casos, y donde todavía se precisa una mayor cantidad de estudios clínicos

que permitan estandarizar las medidas de éxito de un tratamiento, es central comprender la importancia de la utilización de psicoterapias que puedan ser potenciadas por nuevos fármacos u otras formas de intervención (19).

Basado en diferentes trabajos, Gahemi postula que existe una desconexión básica entre la mejoría sintomática y funcional en muchos pacientes con trastornos del estado de ánimo. En este sentido, se debe considerar la importancia de las intervenciones psicosociales para los trastornos del estado de ánimo, ya que frecuentemente la farmacoterapia produce mejoría sintomática pero no recuperación funcional. Usualmente –refiere el autor– los pacientes no retornan a su nivel previo de trabajo, estudio y/o relaciones interpersonales, y presentan solo una remisión parcial. El agregado irracional de medicación, con la posible potenciación de efectos adversos, solo empeora la calidad de vida; mientras que la psicoterapia y las intervenciones psicosociales facilitan una mejor recuperación funcional, y en los pacientes internados facilitan las externaciones.

Por otro lado, en la actualidad se discute la eficacia del tratamiento antidepresivo a largo plazo.

La *Guía de Tratamiento para los Desórdenes Psiquiátricos* de la Asociación Americana de Psiquiatría (Compendium 2006), advierte que interpretar los datos de la eficacia sobre los trabajos clínicos de la farmacoterapia para depresión mayor puede ser complicado, ya que entre otros factores, los datos frecuentemente son por eficacia de prueba a corto plazo (6-12 semanas), que no revelan si los tratamientos son efectivos en el mediano o en el largo plazo.

También Gahemi en su *Guía de Tratamiento para los Desórdenes Anímicos* (2008) menciona que la eficacia de los tratamientos antidepresivos a largo plazo es menos establecida que la eficacia a corto plazo. Se publicó un metaanálisis sobre 10 trabajos de tratamiento a largo plazo con nuevos antidepresivos que avalan su eficacia. Sin embargo, la mayoría de estos estudios (con IRRS y otros nuevos antidepresivos) tienen solamente un año de duración.

Últimamente, algunos trabajos sugieren falta de beneficio a largo plazo con antidepresivos. En un estudio realizado en Italia, 80 pacientes *randomizados* fueron transferidos del tratamiento con antidepresivos a CBT, con un seguimiento de 4 a 10 años, indicando que aquellos que continuaron con el tratamiento antidepresivo empeoraron más que los que cambiaron a la CBT (2, 1).

De esta manera, a diferencia de lo que ocurre con los trabajos que avalan el uso de la psicoterapia, existen pocas evidencias sobre los efectos duraderos de la terapia antidepresiva que brinde protección contra las recurrencias.

Un trabajo realizado por DeRubeis *et al.* contrastó los resultados de la CBT comparados con los obtenidos con medicación antidepresiva (ADM) en el tratamiento de pacientes depresivos. En esta investigación, 240 pacientes gravemente depresivos fueron *randomizados* a ADM (n = 120) CBT (n = 60) y placebo (n = 60). El grupo ADM fue tratado con paroxetina (más litio o desipramina, según la necesidad). Más allá de lo criticable de la combinación por el potencial síndrome serotoninérgico y/o interacciones a nivel del citocromo P450 que puede acarrear, resultan interesantes las deducciones que pueden obtenerse.

En este estudio se demostró que en las primeras 8 semanas,

en las cuales los resultados fueron comparados contra placebo, tanto el grupo con CBT como el que recibió ADM superaron al placebo. En las siguientes 8 semanas, donde no se continuó con placebo, tanto el grupo con ADM como el tratado con CBT, cumplieron con los criterios de respuesta sin diferencias significativas entre ambos, con aproximadamente un 58% de pacientes respondedores en cada uno a las 16 semanas (57.5 para ADM contra 58,3 para CBT).

En una segunda fase se demuestran los resultados de la continuación del estudio durante un año. Para esto los pacientes que respondieron con ADM a 16 semanas, fueron *randomizados* a ADM o placebo, mientras que los que respondieron a CBT, quedaron solamente con sesiones de refuerzo (*booster*), de tres sesiones al año, con un máximo de una por mes. Los resultados revelaron que el 76% de los tratados con placebo tuvieron recaídas, contra el 31% que recibieron refuerzo con CBT. Los pacientes que continuaron con ADM también obtuvieron mejores resultados que los que continuaron con placebo con un 47% de recaída. Después de la fase de continuación, a los pacientes con ADM que no recayeron se les discontinuó la medicación. De ellos, el 54% presentó recurrencia (es decir, un nuevo episodio) comparados con sólo 17% de pacientes con CBT.

Estos hallazgos son consistentes con estudios previos, e indican que la CBT tiene un efecto duradero que no se obtiene con la medicación antidepressiva (20).

Estos datos clínicos tendrían algún sustrato biológico, según se mencionará a continuación.

Datos neurobiológicos

En un artículo reciente publicado en *Nature Reviews Neuroscience*, el mismo autor, DeRubeis, refiere que mientras que la CBT y la ADM posiblemente provoquen modificaciones neuronales similares capaces de disminuir la signosintomatología relacionada con la depresión, algunos efectos duraderos de la CBT pueden deberse a mecanismos que normalmente no son modulados en el mismo sentido por la ADM (21). Según mencionamos, en la fisiopatología de los trastornos depresivos y de ansiedad, diferentes porciones de la corteza prefrontal, la amígdala y el hipocampo, entre otras áreas, desempeñarían un papel central (22, 21, 23).

En el trabajo referido, DeRubeis demostró, mediante estudios neuroimagenológicos, que la terapia conductual, que incluyó lo cognitivo conductual (CBT), opera por aumentar (*boosting*) la función de la CPF, y facilitar los mecanismos de extinción; mientras que los antidepressivos, muchos de los cuales tienen eficacia demostrada tanto en los trastornos depresivos como en los de ansiedad, actúan más directamente sobre el hipocampo y la amígdala (21). En cambio, las benzodiazepinas, que son utilizadas principalmente en los trastornos de ansiedad, tienen un importante efecto amigdalino.

Los trabajos del Premio Nobel Eric Kandel explican en gran medida el accionar de las diferentes terapias. Según se señaló en la primera parte de este trabajo, los sistemas neurales que almacenan recuerdos inconscientes, implícitos, con carga emotiva, son diferentes de los que generan los recuerdos de sentimientos conscientes y explícitos. Así, mientras la lesión de la amígdala podría desempeñar un papel fundamental en ciertos tipos de memoria implícita (no declarativa), e intervenir en los recuerdos vinculados con el

temor (sin afectar la memoria explícita), las lesiones del hipocampo, el parahipocampo y/o las cortezas de asociación producirían una alteración clara de la memoria declarativa, consciente.

En una de sus últimas obras, Kandel postula que el temor aprendido es un componente crucial del pánico, del trastorno por estrés postraumático (TEPT), de las fobias y de otras formas de ansiedad (24).

A través del condicionamiento clásico se puede comprender el temor aprendido. El mismo le enseña a un animal a asociar dos estímulos, uno inocuo (como un sonido) y otro lo suficientemente intenso como para generar temor instintivo, por ejemplo, como una descarga eléctrica.

Si bien el sonido solo no suscita respuesta, cuando se aplican los dos estímulos juntos, reiteradamente, el animal aprende a asociarlos, ya que el sonido anuncia la descarga eléctrica. Una vez que se hace esta asociación el sonido solo puede generar la respuesta de temor.

Tanto en los roedores como en los humanos el temor innato y el aprendido discurren por un circuito neural cuyo centro es la amígdala.

La información relativa al sonido y a la descarga son conducidas por vías distintas. Así, el sonido pasará de la cóclea al tálamo, y a partir de allí seguirá por dos vías, una directa, que llega al núcleo lateral de la amígdala, y otra indirecta, que primero pasa por la corteza auditiva. Finalmente, las dos vías que transmiten información sobre el sonido terminan en las neuronas piramidales del núcleo lateral amigdalino (24). Este circuitario permite comprender los siguientes dos hechos. Por un lado, que la existencia de dos vías separadas, una que pasa por la corteza y la otra que la evita, determinará que la evaluación inconsciente de un estímulo que causa temor preceda a la evaluación consciente. De esta manera, la vías talámicas directa (más rápida), e indirecta (más lenta), permiten entender cómo la información puede llegar a la amígdala y generar una respuesta somática antes de que tomemos conciencia de lo que ha ocurrido y nos demos cuenta que tenemos miedo, como ya se ha expuesto en la primera parte de este trabajo (25, 24).

El otro hecho observado es que el temor aprendido refuerza las vías correspondientes, y las conexiones sinápticas de la amígdala, a través de mecanismos de potenciación a largo plazo (LTP), incrementando así la respuesta.

Kandel, al investigar los mecanismos capaces de controlar este tipo de temor, observó que las células piramidales del núcleo lateral utilizan un neurotransmisor peptídico, denominado péptido liberador de gastrina. Al igual que el glutamato producido por estas neuronas, este péptido es un neurotransmisor excitatorio, que será liberado sobre interneuronas gabaérgicas inhibitorias, que poseen receptores para él, y son células blanco del núcleo lateral amigdalino. Estas, a su vez, se conectan nuevamente con las células piramidales. Se establece, así, un circuito de retroalimentación negativa: una neurona excita una interneurona inhibitoria, que, a su vez, inhibe a la neurona que la excitó (24).

Con el fin de investigar si a través de este circuito se podía controlar el temor, Kandel utilizó ratones modificados genéticamente en los que se habían eliminado los receptores del péptido liberador de gastrina, por lo que el circuito de retroalimentación inhibitorio estaba interrumpido. En estos

ratones se observó una mayor excitación que, a su vez, provocaba un incremento descontrolado del temor.

El mecanismo en juego era un aumento de la potenciación a largo plazo (LTP) en el núcleo lateral, con un recuerdo significativamente intensificado y persistente del temor aprendido, mientras que el temor innato no se modificó.

Una vez demostrado esto, el mismo grupo de investigadores trabajó sobre el sentimiento opuesto al temor, la sensación de seguridad. Para ello provocaron una disociación entre el estímulo condicionado (sonido), y el estímulo no condicionado (descarga eléctrica), y observaron que cuando estos dos estímulos eran separados los ratones dejaban de actuar defensivamente. El mecanismo que en este caso había entrado en juego era el opuesto al LTP, denominado depresión a largo plazo (LTD), hecho que sugiere que la señal hacia la amígdala se había reducido notablemente (24).

Como ya se señaló, la amígdala no es la única área implicada en el miedo condicionado, ya que cuando recibe un estímulo emocional, su respuesta es regulada tanto por la CPF medial (CPFm), como por el hipocampo.

El hipocampo está involucrado en el procesamiento de la situación o el contexto que despierta miedo y brinda, así, la información que determina una respuesta diferente según si la situación de miedo es real o imaginaria.

La CPFm, por su parte, es central en regular el grado por el cual la amígdala expresa la respuesta al miedo. De esta manera, la CPFm ajusta la reacción de miedo según el cambio ambiental, e interviene también en su extinción (23).

La extinción es el proceso por el cual un estímulo condi-

cionado pierde su propiedad de despertar miedo cuando no predice un daño durante un largo período. Se trata así de *un nuevo aprendizaje* durante el cual un animal comienza a aprender que el estímulo no condicionado ya no sigue más al estímulo condicionado. De esta manera, si no hay un reforzador de la memoria, interno o externo, esta tiende a la extinción (25). Factores genéticos o del entorno pueden afectar a cualquiera de las tres áreas, y a la interacción entre ellas; quedan las variaciones individuales, y las alteraciones en el procesamiento de la información, que pueden llevar a los síntomas observados en los diferentes trastornos de ansiedad.

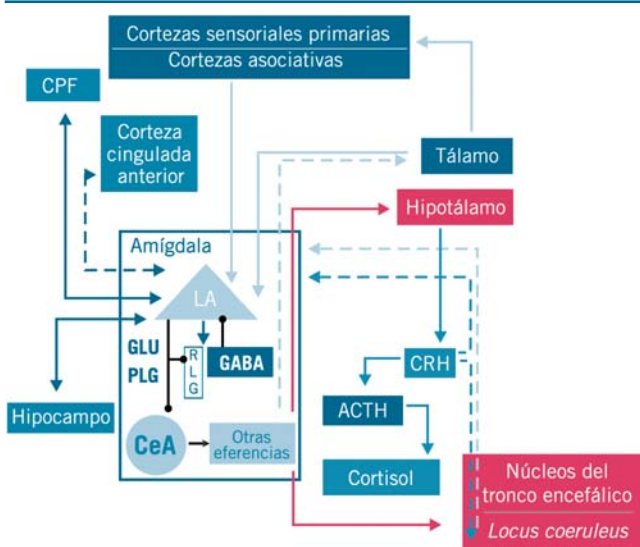
Por ejemplo, diferentes trastornos de ansiedad fueron asociados con un aumento de la actividad de la amígdala y una reducción de la neurogénesis hipocampal (hecho que fue relacionado con una respuesta más rápida al miedo aprendido). Por su parte, la disminución del tamaño del hipocampo fue vinculada con la predisposición a sufrir un TEPT. También, la inhabilidad de la CPFm en regular la respuesta amigdalina puede facilitar la aparición de cuadros de ansiedad (23, 25). Por su parte la "fatalidad", observable durante los cuadros depresivos, sería el resultado de la incapacidad de modificar la visión negativa que han dejado vivencias previas adversas. Beck, quien proviniendo del psicoanálisis fue uno de los precursores de la terapia cognitiva, postuló que el estado de ánimo depresivo es una consecuencia de la alteración cognitiva que describió en una tríada formada por la visión negativa o fatídica del paciente depresivo sobre sí mismo, sobre el entorno y sobre el futuro.

Las proyecciones amigdalinas a estructuras corticales y subcorticales, como el hipocampo, intervienen en la creación y el mantenimiento de las asociaciones emocionales de la memoria. Así, la disminución de la neurogénesis hipocampal podría estar relacionada con esta visión fatídica. El incremento de la actividad amigdalina guarda también relación con los aumentos en el "pensamiento negativo repetitivo" (incremento de la actividad amigdalina no-modulada) (25, 26, 27, 21, 28).

Estos descubrimientos podrían explicar el accionar de diferentes terapéuticas, entendiéndose por un lado algunos de los mecanismos a través de los cuales los moduladores gabaérgicos, como las benzodiazepinas, ejercen un efecto ansiolítico (24). Por otro lado, permiten comprender cómo los anti-depresivos, por su parte, actuarían al facilitar cambios plásticos a mediano y largo plazo, que están bien demostrados principalmente a nivel hipocampal, y que favorecen el armado de nuevos engramas de memoria, capaces de evitar las asociaciones facilitadoras del temor aprendido (25). Finalmente, estos hallazgos favorecen que se comience a deducir el efecto de ciertas psicoterapias sobre estos mecanismos de aprendizaje y memoria. Por ejemplo, se puede provocar una extinción del temor aprendido, logrado por los mecanismos de condicionamiento, a través de la presentación repetida del estímulo condicionado (sonido), sin que sea seguido del estímulo no condicionado (descarga eléctrica), como ya se señaló más arriba. También la evocación, a través de los mecanismos de reconsolidación de la memoria, puede ayudar a la reinterpretación y la contextualización de los hechos, según se verá más abajo.

Los distintos tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos terminarían en el mismo estado final común, con la nor-

FIGURA 1



Temor aprendido

El condicionamiento clásico enseña a un animal a asociar dos estímulos: EC (sonido) con el ENC (descarga eléctrica) que genera temor instintivo. El temor aprendido refuerza las vías talámicas directa (más rápida), e indirecta (más lenta), y las conexiones sinápticas de la amígdala, a través de mecanismos de LTP e incrementa la respuesta al mismo, y es un componente crucial TP, PTSD, de las fobias y de otras formas de ansiedad.

Kandel observó que las células piramidales del NLA utilizan, como transmisor del GLU, el PLG (péptido liberador de gastrina). Este, es un NT excitatorio que será liberado sobre interneuronas gabaérgicas inhibitorias. Se establece, así, un circuito de retroalimentación negativa. En ratones modificados genéticamente sin receptores del PLG, el mismo se interrumpe, observándose un aumento del LTP en el NLA, con un recuerdo significativamente intensificado y persistente del temor aprendido, y un incremento descontrolado del mismo, mientras que el temor innato no se modificó (Kandel, 2007).

Tomado de Alvano SA. Avatares de la clínica. 2004.

malización fisiológica y neuroplástica de las áreas involucradas. Sin embargo, determinadas diferencias en su accionar serían cruciales para comprender por qué la CBT produce un mayor efecto sostenido en el tiempo que los anti-depresivos, y éstos que las benzodiazepinas. Parecería que la modulación plástica sobre los mecanismos más complejos de aprendizaje y memoria, más que los simples cambios fisiológicos, sería directamente proporcional a la duración sostenida del efecto.

Por su parte, los circuitos y mecanismos modulados tampoco tendrían la misma preponderancia en los diferentes tipos de terapias. Si bien en este sentido no se puede trazar una división estricta, ya que diferentes áreas y procesos estarían involucrados en distintas clases de psicoterapias. La CBT es menos dependiente de la toma de conciencia, e involucra principalmente el aprendizaje implícito, los mecanismos de extinción y los sistemas neurales implicados en estos procesos. Por su parte, en la terapia psicoanalítica, que presenta menor cantidad de trabajos clínicos, desempeñarían un papel central la memoria de trabajo, la memoria declarativa (especialmente la episódica), los procesos de reconsolidación, y las áreas y los circuitos relacionados, aunque en este tipo de psicoterapia también se modificaría, aunque más lentamente, el aprendizaje implícito.

Como ya se dijo, el paciente depresivo presenta disminuida la función de la CPF con reactividad amigdalina aumentada. En el trabajo publicado en *Nature Reviews Neuroscience*, DeRubeis demostró, mediante estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) y de imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI), que la CBT opera por aumentar la función de la CPF, y provoca un efecto *top-down* que disminuye la actividad amigdalina. Por su parte, la medicación antidepresiva opera más directamente al disminuir la actividad de la amígdala y, en el hipocampo, al provocar un efecto *botom-up* (21).

De esta manera, ambos tipos de tratamiento conducen a la normalización de funciones corticolímbicas. Sin embargo, el

efecto duradero de la CBT se debería a su actividad sobre la CPF, a través de la cual se facilitan los mecanismos de extinción, al conformar un “modelo cognitivo” capaz de corregir el pensamiento maladaptativo (lo cual requiere la operación activa de la CPF), y construir nuevas habilidades (*skills*).

Estos hechos determinan la importancia de prestar atención a la evolución temporal de los aspectos cognitivos y emocionales, no solo durante las etapas iniciales del tratamiento, sino también en el largo plazo. Controlar cognitivamente las reacciones emocionales prepotentes que generan los aspectos negativos de la sintomatología depresiva a largo plazo, ayuda a acomodar las creencias y los sentimientos a nuevas evidencias, con efectos largamente duraderos.

Según lo mencionado, el hecho que la CPF subgenual (corteza cingulada anterior –CCA–: área 24 de Brodmann, y CPF orbitomedial –CPFOM–), que habitualmente, a través de vías inhibitorias, atenúa o frena (*dampening*) la actividad amigdalina, presente una actividad disminuida, puede predecir una buena respuesta a la CBT. Por su parte, una actividad aumentada de la misma puede predecir una mejor respuesta a la medicación antidepresiva.

También los pacientes adultos que reportan trauma en edades tempranas de la vida responden mejor a la CBT.

En el futuro, determinados endofenotipos podrían ser herramientas de valor pronóstico en la selección de CBT vs. la medicación antidepresiva (21).

Si bien para la terapia psicoanalítica la cantidad de trabajos básicos y clínicos es escasa, el hecho que la misma requiera, entre otras condiciones, de la toma de conciencia y trabajo facilitando los mecanismos de evocación, ha permitido hipotetizar sobre los sustratos biológicos que podrían estar en juego.

Prestigiosos neurocientíficos como Joseph LeDoux, Eric Kandel, Patricia Goldman Rakic y Michael Gazzaniga han relacionado, por lo menos en parte, la toma de conciencia con la memoria de trabajo o *working memory* (WM). Este tipo de memoria se encuentra afectada en pacientes depresivos graves (21).

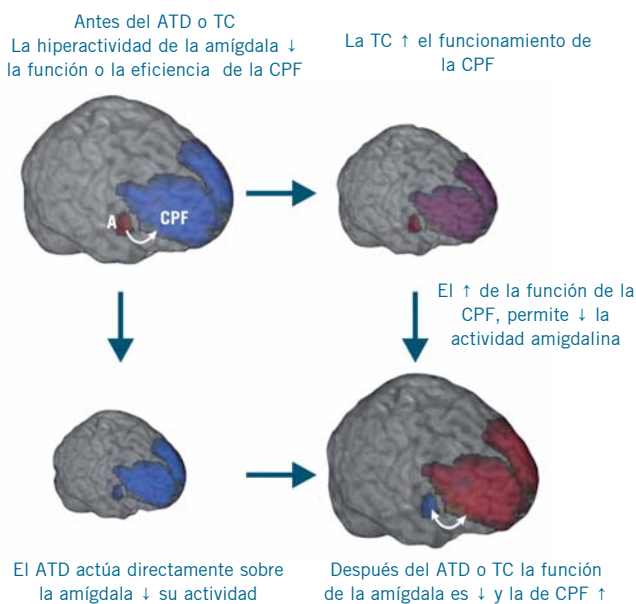
Más allá de la definición práctica de este tipo de memoria, como una memoria de corto plazo crucial para planificar y ejecutar, la misma abarcaría mecanismos complejos, que requieren de la coordinación de información sincronizada a través de diferentes regiones cerebrales (22). Alan Baddeley, quien en 1986 desarrolló la idea de WM, sugirió que este tipo de memoria integra momento a momento las percepciones a través del tiempo, las ensaya y las combina con la información guardada sobre la experiencia, las acciones y los conocimientos pasados (29).

De esta manera, la WM puede procesar información de diversas fuentes, permitiendo que la información sea comparada, contrastada, integrada y cognitivamente utilizada para las funciones ejecutivas. Para lograr estas operaciones mentales, la WM debe permitir guardar la información temporariamente. Así, esta memoria es crucial para muchos aspectos, aparentemente simples, de la vida cotidiana, como llevar adelante una conversación, añadir una lista de números, o conducir un automóvil, tanto como para otras actividades notablemente más complejas (22, 30).

Diferentes áreas de la CPF intervienen en la WM. La parte de la CPFm correspondiente a la CCA fue involucrada en las fun-

FIGURA 2

Cambios en la función de la amígdala y de la CPF asociados con la medicación antidepresiva y la terapia cognitiva



ciones ejecutivas; en cambio la CPF ventral –CPFV– especialmente la COF interviene en la WM brindando la información emocional. Pero es la CPF lateral –CPFL–, filogenéticamente más nueva, ya que solamente está presente en los primates, la mayor región implicada en la WM. Su desarrollo confiere una característica única a la cognición de los animales superiores, ya que permite la integración con diferentes funciones envueltas en áreas mediales y ventrales. Por ejemplo, animales inferiores, como las ratas, pueden emplear almacenamientos temporarios, en especial sobre información emocionalmente relevante, y también pueden focalizar la atención en determinados estímulos, pero están más limitados que los primates para categorizar el mundo, discriminar entre diferentes estímulos y eventos, relacionar o asociar una cosa con otra *on line*, y usar el resultado de ese análisis cognitivo para guiar la resolución del problema y la decisión que conviene tomar (22).

La idea de que el lenguaje embellece la WM, y hace la conciencia humana única, tiene alguna relación con la noción de Michael Gazzaniga, quien fue el tutor de la tesis doctoral de LeDoux, y autor del libro *El pasado de la mente*. La esencia de la teoría interpretativa de Gazzaniga es que nuestro conocimiento consciente de quiénes somos depende de la interpretación lingüística que hacemos de nuestras experiencias previas. Hecho que está relacionado con la noción de una narrativa o conciencia construida de sí mismo. De esta manera, la emoción desempeña un importante papel en la teoría de la conciencia de Gazzaniga y, a su vez, la conciencia, en la forma de WM, está fuertemente implicada en el procesamiento emocional, especialmente en la toma de conciencia o en los sentimientos (22, 31).

La memoria episódica o autobiográfica, que forma parte de la memoria explícita o declarativa, junto con la memoria semántica, también está íntimamente relacionada con la toma de conciencia de sí mismo, la WM y la CPF (22, 25, 30).

Como ya se dijo, la memoria declarativa, consciente, se altera claramente con las lesiones del hipocampo, el parahipocampo y/o las cortezas de asociación. Dentro de estas últimas, el daño de la CPF en humanos provoca una alteración clara de la recuperación consciente de la memoria episódica, además de la de otras memorias de largo plazo. La CPF es activada durante la recuperación de la memoria episódica e interviene conjuntamente con el hipocampo y el parahipocampo en su formación (22, 25, 30).

Estos hallazgos sugieren que, para tener una memoria explícita consciente, además de no tener dañadas las áreas involucradas, se requiere de dos condiciones: 1- se debe haber sido consciente de la información en el momento de la experiencia original; lo cual significa que la experiencia ha sido representada en la WM en el momento que esta ocurrió, y 2- durante la recuperación se debe transferir la información del circuito cortical almacenado a la WM (22, 29).

A su vez, la evocación de un recuerdo consolidado puede hacer que este vuelva a *un estado lábil*, similar al de la memoria a corto plazo, en el cual pueda ser modificado, robustecido, cambiado e, incluso, hasta borrado.

Una vez que se produce la evocación, dos procesos compiten entre sí, tendiendo a la extinción, y a la reconsolidación proceso por el cual se reformula, de alguna manera, la memoria. De esta manera, el recuerdo será actualizado, y re-armado,

antes de que se vuelva a almacenar.

Un dato interesante, desde el punto de vista terapéutico, es que algunos trabajos sostienen que la evocación de un recuerdo consolidado puede volver a un estado de labilidad, capaz de ser re-armado, especialmente si las personas están en estado de vigilia. Esto podría tener alguna relación con las observaciones previamente realizadas por Freud, sobre la ineficacia de la hipnosis (25).

Kandel, al retomar los trabajos previos de Patricia Golman Rakic, da una explicación de cómo las memorias y los pensamientos preconscientes e inconscientes pueden volverse conscientes. El mismo menciona que los principales aspectos de la WM están representados en la corteza de asociación prefrontal y que el recuerdo de alguna información explícita de memoria, el llamado de preconsciente a consciente, requiere de la WM. El autor refiere que, en determinados tipos de condicionamientos (como en el condicionamiento de traza, que es una variable del condicionamiento clásico, antes mencionado) el estímulo no condicionado puede activar la WM en la CPF dorsolateral –CPFDL– y de este modo actuar, frecuentemente junto con el hipocampo, para reproducir dentro de la conciencia, a través de un proceso asociativo, aspectos de la memoria procedimental (inconsciente). De este modo, el autor refiere, tal como lo sugería Solms, que la CPF puede estar involucrada en coordinar las funciones capaces de ser moduladas por el psicoanálisis (24, 29).

Conclusiones

Como ya se ha expresado, los circuitos y mecanismos modulados no tendrían la misma preponderancia en los diferentes tipos de terapias. La CBT es menos dependiente de la toma de conciencia, e involucra principalmente el aprendizaje implícito, los mecanismos de extinción y los sistemas neurales implicados en estos procesos. Esta terapia opera por aumentar la función de la CPF, principalmente subgenua, y provoca un efecto *top-down*, que disminuye la actividad amigdalina. Por su parte, la medicación actúa principalmente a nivel subcortical, y genera un efecto *bottom-up*. Los antidepresivos con eficacia demostrada en los trastornos depresivos, y muchos de ellos también en los desórdenes de ansiedad, actúan más directamente al disminuir la actividad de la amígdala, y a nivel hipocampal, así como las benzodiazepinas con eficacia demostrada en los trastornos de ansiedad, modulan principalmente la descarga amigdalina. De esta manera, los diferentes tipos de tratamiento terminan con la normalización de funciones corticolímbicas. Sin embargo, los distintos modos de accionar determinarían las diferencias en el comienzo y en la duración de acción, según lo demuestran distintos trabajos clínicos. Así, la CBT tiene un efecto más prolongado que la medicación antidepresiva, y esta que las benzodiazepinas, hechos que serían inversamente proporcionales al comienzo de acción.

Por su parte, en la terapia psicoanalítica, que presenta menor cantidad de trabajos básicos y clínicos, desempeñarían un papel central la *working memory*, la memoria declarativa (especialmente la episódica), los procesos de reconsolidación, y las áreas y los circuitos relacionados con los mismos, aunque en este tipo de psicoterapia también se modificaría, aunque más lentamente, el aprendizaje implícito. Las terapias que demandan del entendimiento consciente

para alcanzar el efecto terapéutico requieren de modo preponderante la función de la *working memory* y, por ende, del área más desarrollada filogenéticamente: la CPFL. Si bien esta es la principal zona involucrada con la WM, en menor proporción, en este tipo de memoria, también intervienen la CPFm y la CPFV.

Parecería, entonces, que la modulación plástica sobre los mecanismos más complejos de aprendizaje y memoria, más que los simples cambios fisiológicos, sería directamente proporcional a la duración sostenida del efecto.

Si bien la CPFL, filogenéticamente más nueva, puede modular la CPFm, filogenéticamente más vieja, y esta inhibir a la amígdala, la ausencia de conexión directa de la CPFL con la amígdala puede estar relacionado con el mayor retardo en el tiempo requerido para alcanzar el efecto terapéutico, que tiene la terapia psicoanalítica. Sobre todo en los trastornos de ansiedad donde la extinción del temor aprendido desempeña un papel central.

De esta manera, mientras que la medicación permite un rápida respuesta signosintomatológica, hecho fundamental cuando la necesidad de mejoría es imperativa, la psicoterapia provee un efecto más duradero. Pero es con el tratamiento combinado que se logra un grado más alto de remisión, de restablecimiento funcional, una mejor *compliance*, y un menor número de recaídas y recurrencias, a mediano y largo plazo. Así, mientras el agregado de medicación a los pacientes refractarios, o que quedan con síntomas residuales, no siempre cuenta con estudios que avalen su utilización, esto es que demuestren que la polifarmacia es más efectiva que la monoterapia, sin producir interacciones riesgosas, ni potenciar efectos adversos, que alteren la calidad de vida del paciente, diferentes trabajos controlados *randomizados* avalan las ventajas del agregado de una psicoterapia. Hecho que según los datos actuales se debe considerar dentro del uso racional de la terapéutica.

Referencias bibliográficas

- American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders - Compendium 2006.
- Ghaemi N. Mood disorders. 2da Ed. Lippincott. Williams & Wilkins, 2008.
- Alvano SA, Tratamiento a largo plazo de los trastornos depresivos. Psiconeurofarmacología clínica y sus bases neurocientíficas, Zieher LM, Alvano SA, Fadel D, Iannantuono R, Serra A. (eds.), 3 ed. Buenos Aires: Siltor; 2003, 241-244.
- Rush JA, STAR*D: What have we learned? Am J Psychiatry 2007; 164:2, 210-204.
- Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, Wisniewski SR, Trivedi MH, Luther JF, Fava M, Nierenberg AA, McGrath PJ, Warden D, Niederehe G, Hollon SD, Rush JA. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. Am J Psychiatry, 2007; 164:5, 739-752.
- Schatzberg AF, Rush AJ, Arnow BA, Banks PL, Blalock JA, Borian FE, Howland R, Klein DN, Kocsis JH, Kornstein SG, Manber R, Markowitz JC, Miller I, Ninan PT, Rothbaum BO, Thase ME, Trivedi MH, Keller MB: Chronic depression: medication (nefazodone) or psychotherapy (CBASP) is effective when the other is not. Arch Gen Psychiatry 2005; 62:513-520.
- Klein DF, Ross DC: Reanalysis of the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program General Effectiveness Report. Neuropsychopharmacology, 1993; 8:241-251.
- Elkin I, Gibbons RD, Shea MT, Sotsky SM, Watkins JT, Pilkonis PA, Hedeker D: Initial severity and differential treatment outcome in the National Institute of Mental Health Treatment of depression Collaborative Research Program. J Consult Clin Psychol 1995; 63:841-847.
- Frank E, Kupfer DJ, Buysse DJ, Swartz HA, Pilkonis PA, Houck PR, Rucci P, Novick DM, Grochocinski VJ, Stapf DM. Randomized trial of weekly, twice-monthly and monthly interpersonal psychotherapy as maintenance treatment for women with recurrent depression. The Journal of Lifelong Learning in Psychiatry, 2008 Vol VI, No.1 120-127.
- Frank E: Interpersonal psychotherapy as a maintenance treatment for patients with recurrent depression. Psychotherapy 1991; 28:259-266.
- Reynolds CF, Frank E, Perel JM, Imber SD, Cornes C, Miller MD, Mazumdar S, Houck PR, Dew MA, Stack JA, Pollock BG, Kupfer DJ: Three-year outcomes of maintenance therapies for recurrent major depression in old age: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial of nortriptyline and interpersonal psychotherapy. JAMA 1999; 281:39-45.
- Schramm E, van Calker D, Dykierok P, Lieb K, Kech S, Zobel I, Leonhart R, Berger M. An intensive treatment program of interpersonal psychotherapy plus pharmacotherapy for depressed inpatients: acute and long-term results. Am J Psychiatry 2007; 164:5, 768-777.
- Miller IW, Norman WH, Keitner GI, Bishop S, Dow M: Cognitivebehavioral treatment of depressed inpatients. Behav Ther 1989; 20:25-47.
- Miller IW, Norman WH, Keitner GI: Cognitive-behavioral treatment of depressed inpatients: six-and twelve-month followup. Am J Psychiatry 1989; 146:1274-1279.
- Bowers WA. Treatment of depressed inpatients: cognitive therapy plus medication, relaxation plus medication, and medication alone. Br J Psychiatry 1990; 156:73-78.
- Marcus SM, Gorman J, Shear MK, Lewin D, Martinez J, Ray S, Goetz R, Mosovich S, Gorman L, Barlow D, Woods S. A comparison of medication side effect reports by panic disorder patients with and without concomitant cognitive behavior therapy. Am J Psychiatry 2007; 164:2, 273-275.
- Practice Guideline for the Treatment of Patients With Panic Disorder. American Psychiatric Association, 2009.
- Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. American Psychiatric Association, 2007.
- Practice Guideline for the Treatment of Patients with Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder. American Psychiatric Association, 2009.
- De Rubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, Shelton RC, Young PR, Salomon RM, O'Reardon JP, Lovett ML, Gladis MM, Brown LL, Gallo R. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. Arch Gen Psychiatry, 2005; 62:409-416.
- DeRubeis et al. Cognitive therapy vs medication for depression: treatment outcomes and neural mechanisms. Nature Reviews Neuroscience, 2008; 9:788-796.
- LeDoux J. Synaptic Self: How the brains become who we are. New York: Viking Penguin, 2002.
- Yehuda R, LeDoux J. Response variation following trauma: a translational neuroscience approach to understanding PTSD. Neuron Review, 2007; 56:19-32.
- Kandel ER. En búsqueda de la memoria: el nacimiento de una nueva ciencia de la mente. 1º ed. Kats Editores, Buenos Aires, 2007.
- Alvano SA. Perspectiva Neurocientífica. En Medicina S.A. (ed.) Avatares de la Clínica. Buenos Aires: Masson Doyma, 2004; 25-123.
- Alvano SA. Etiopatogenia de los trastornos de ansiedad y depresivos: Áreas relacionadas y factores involucrados (primera parte) Psicofarmacología, 2006; 6 (39):9-15.
- Alvano SA. Etiopatogenia de los trastornos de ansiedad y depresivos. Áreas relacionadas y factores involucrados (segunda parte) Psicofarmacología, 2006; 6 (40):7-14.
- Beck AT. The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. Am J Psychiatry, 2008; 165:8 969-977.
- Kandel ER. Psychiatry, psychoanalysis, and the new biology of mind. 1º ed. American Psychiatric Publishing, 2005.
- Iversen S, Kupferman I, Kandel ER. Estados emocionales y sentimientos. En Kandel ER, Schwartz JH and Jessell TM, editores. Principios de Neurociencia. 4ed. Madrid: McGraw-Hill/ Interamericana de España, SAU, 2001. p. 982-97.
- Gazzaniga MS. El pasado de la mente. Barcelona: Andrés Bello Ed. 1998.