



- ◆ Trabajo realizado por la Biblioteca Digital de la Universidad CEU-San Pablo
- ◆ Me comprometo a utilizar esta copia privada sin finalidad lucrativa, para fines de investigación y docencia, de acuerdo con el art. 37 de la M.T.R.L.P.I. (Modificación del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual del 7 julio del 2006)

VI. TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

A. Polaino-Lorente

1. Introducción

El tratamiento de las depresiones constituye, sin duda alguna, uno de los capítulos en que, por haberse avanzado más, la Psiquiatría actual resulta prestigiada. En la actualidad, puede afirmarse sin jactancia que la mayor parte de las enfermedades depresivas pueden curarse, y la pequeña proporción de ellas (depresiones refractarias, atípicas y encronizadas) en que esto no se logra, al menos resultan aliviadas gracias al arsenal terapéutico de que hoy disponemos.

El buen pronóstico de las depresiones tiene una importante deuda contraída con los recursos terapéuticos disponibles en los treinta últimos años.

Estos recursos son hoy muy diversos y plurales, como también sucede con los cuadros clínicos de la enfermedad depresiva. Los más específicos, los recursos antidepressivos propiamente dichos, continúan siendo los psicofármacos. Es lógico que sea así, si consideramos que la psicofarmacología es una de las disciplinas, integradas en el grupo de las neurociencias, que objetivamente más han progresado en las dos últimas décadas y para la que se augura un progreso todavía mayor en la actualidad y en el próximo futuro.

Sin embargo, caeríamos inevitablemente en un reduccionismo si afirmáramos

que toda la eficacia terapéutica de la depresión gravita únicamente sobre el empleo de psicofármacos.

Independientemente, aunque simultáneamente que progresaba la psicofarmacología, en el ámbito de la Psicología del Aprendizaje surgían también nuevos procedimientos que posteriormente se han diversificado, al tiempo que han demostrado su eficacia en el tratamiento de la depresión.

El desarrollo en estas dos amplias líneas de intervención terapéutica permite afrontar en la actualidad el problema de la depresión, desde una nueva y radical perspectiva. Ambos bloques de intervención pueden usarse independiente o conjuntamente en el tratamiento de la depresión. Para facilitar al lector la exposición de estas innovaciones, me limitaré en las líneas que siguen a subrayar, independientemente, las peculiaridades de uno y otro procedimiento, aun a sabiendas de que ambos pueden incidir conjuntamente en la tarea de curar o aliviar al paciente depresivo.

2. Farmacología

Los fármacos antidepressivos tienen ya una dilatada historia. Al principio de la década de los cincuenta, se emplearon

por primera vez los inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO). Los prototipos empleados entonces fueron la fenelcina, la tranil-cipromina, la nialamida y la pargilina (Valdessarini, 1977). Poco después aparecieron los tricíclicos, representados especialmente por la imipramina y la amitriptilina, que, curiosamente, continúan siendo en la actualidad los antidepresivos más usados y, hasta cierto punto, los más eficaces. A lo largo de estas dos últimas décadas han aparecido numerosos tricíclicos (iprindol, trimipramina, protriptilina, doxepin, opipranol, etc.), además de otras muchas sustancias antidepresivas que han sido agrupadas y conocidas como cuadríciclicos, monocíclicos, bicíclicos y pentacíclicos. En la actualidad, disponemos de otros muchos fármacos antidepresivos que tienen acciones parecidas a los anteriores, pero cuya estructura química es, sin embargo, muy diferente, por lo que no es autorizada su inclusión en aquellos grupos. Me refiero, por ejemplo, a la mianserina, viloxacina, nomifensina, maprotilina, minaprina, etc.

A ello pueden sumarse otras sustancias no específicamente antidepresivas, como las sales de litio y la carbamazepina, que, sin duda alguna, tienen un cierto efecto regulador sobre el estado de ánimo, por lo que, en algunos pacientes, se emplean también por su acción indirectamente antidepresiva.

Unas generaciones de antidepresivos han sucedido a otras y el proceso parece ser incesante, lo que obviamente amplía los recursos terapéuticos, pero también

con ello se origina una cierta confusión en el especialista, que, ante un paciente concreto, ha de optar por un fármaco específico. Para la toma de esta importante decisión, el clínico dispone hoy de diversos criterios que pueden salir garantes del resultado terapéutico más apropiado.

El criterio clínico resulta hoy irrenunciable, a pesar de que algunos puedan considerarlo como demasiado grueso. Este criterio, no obstante, se ha optimizado gracias a la observación más sutil y rigurosamente cuantificable, de la respuesta del paciente al medicamento.

Otro bloque de criterios de adquisición relativamente reciente está constituido por las pruebas funcionales endocrinas —actualmente todavía en desarrollo—, gracias a las cuales el especialista puede optar de forma más precisa y específica por la administración de esta o aquella sustancia*.

La determinación de la tasa de ciertos catabolitos (ácido homovanílico, HVA; ácido 5-hidroxiindolacético, 5HIAA) en el organismo sirve también como criterio adicional para orientar la toma de decisiones terapéuticas en la enfermedad depresiva.

Estos indicadores están probando, cada vez con mayor eficacia, su bondad predictiva respecto de cuál es el fármaco más adecuado para el tratamiento de la depresión en cualquiera de las formas clínicas que hoy se conocen.

De este modo, en función de cuáles sean los resultados obtenidos en estas pruebas de laboratorio, se adoptan unos u otros criterios terapéuticos, que son me-

* Entre las pruebas funcionales que parecen más eficaces, de las que hoy disponemos gracias al esfuerzo de la psicofarmacología experimental, se encuentran el test de supresión de la dexametasona (DST), consistente en la medición de la tasa de cortisol tras la administración de dexametasona; el test de la estimulación de la TSH por la TRH; el test de Schildkraut (1974), consistente en la evaluación de la eliminación de un catabolito de la noradrenalina, el 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) en la orina durante la fase de pretratamiento; y el test del probenecid (Van Praag, 1977), sustancia que inhibe la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a los catabolitos ácidos de las catecolaminas y de las indolaminas.

nos vagos y más rigurosos y precisos que antaño.

Así, por ejemplo, ante un paciente no supresor de la dexametasona y cuya eliminación urinaria de MHPG sea baja, debe recomendarse la administración de antidepresivos de acción noradrenérgica (imipramina y desipramina).

Por contra, a un paciente que sea supresor de la DST y con una alta eliminación urinaria de MHPG, debe recomendársele la administración de antidepresivos no noradrenérgicos (amitriptilina, doxepina, nomifensin, etc.). Aunque con este primer esbozo se ha ganado en precisión y eficacia, no obstante, todavía no se utilizan de forma absolutamente rigurosa estos indicadores, como han señalado entre otros Larsen (1985), Coppen y col. (1985) y Parker (1985).

En el cuadro 1 se esquematiza el modo de proceder en la toma de decisiones terapéuticas, en función de cuáles sean los resultados obtenidos en las pruebas funcionales endocrinas y en la evaluación de la tasa de los distintos catabolitos hallados en el organismo.

A pesar de la revolución psiquiátrica que ha significado la aportación de las anteriores pruebas y de la contrastación entre tasa de antidepresivos en sangre y modificación de la sintomatología depresiva, hay que afirmar que todos los anteriores criterios son sólo tentativos y potencialmente eficaces, pero falta todavía mucha investigación que realizar y, desde luego, aún no se ha dicho la última palabra sobre ellos.

En las líneas que siguen pasaré revista, de forma muy sucinta, a los fármacos antidepresivos cuyo empleo está más extendido en la actualidad.

Permítaseme ilustrar, no obstante, el modo en que funcionan los transmisores sinápticos sobre los que inciden precisamente los medicamentos antidepresivos.

En la figura 1 se ilustra el modo de funcionamiento de las vesículas sinápticas en la neurona pre-sináptica. Al llegar un impulso nervioso y en presencia del calcio (Ca^{++}), las vesículas se desplazan hasta la membrana pre-sináptica y liberan su contenido en el espacio sináptico (proceso señalado en la figura 1, con los números 2 a 4).

Una vez que el neurotransmisor se encuentra en el espacio sináptico, actúa en la membrana post-sináptica sobre un receptor específico (R), receptor que sólo se activa mediante el neurotransmisor específico (A).

Posteriormente, aunque no en todos los transmisores, el neurotransmisor no

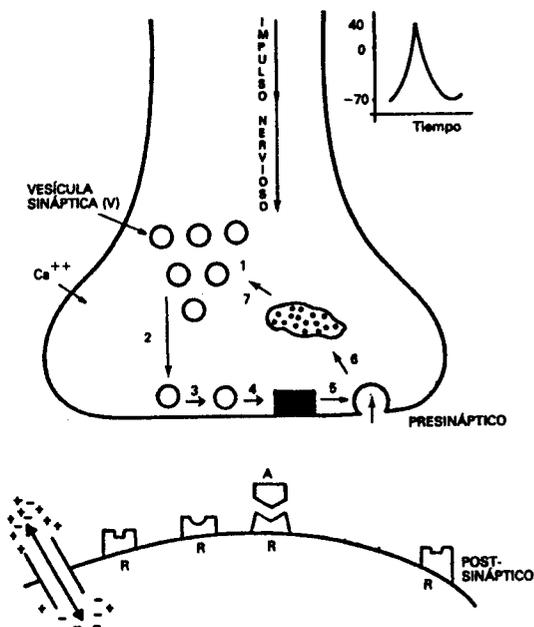
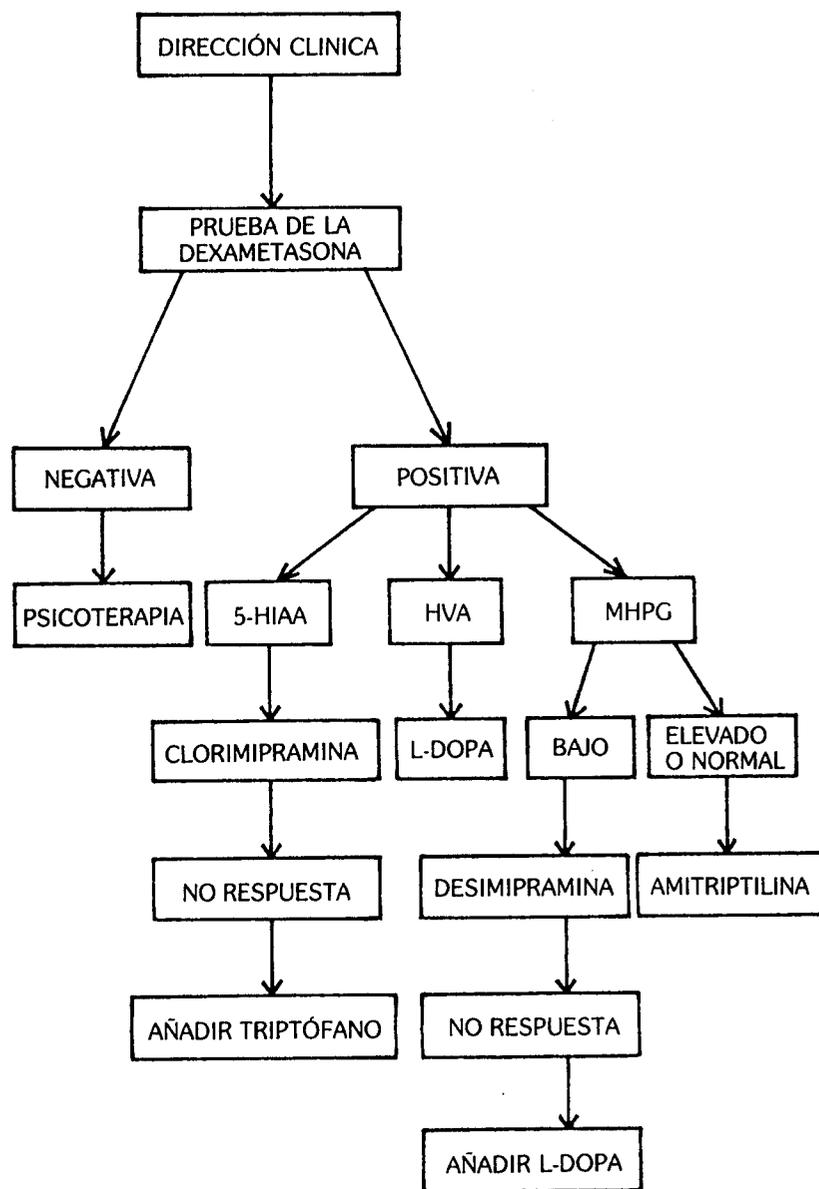


Figura 1: Esquema gráfico de la transmisión sináptica. Del 2 al 4, liberación del transmisor en la neurona pre-sináptica, tras la llegada del impulso nervioso. Con los números 6, 7 y 1, recaptación del neurotransmisor sobrante en la hendidura intersináptica, por la neurona pre-sináptica. (Dibujo modificado de Arnedo y col., 1981).



Cuadro 1. Esquema de toma de decisiones terapéuticas basado en los resultados obtenidos en las pruebas funcionales practicadas y en las tasas de catabolitos encontradas en el organismo.

utilizado que queda en el espacio sináptico es recaptado, incorporándose a la neurona pre-sináptica (proceso señalado en la figura con los números 6, 7 y 1).

Una vez que el neurotransmisor actúa sobre el receptor específico post-sináptico, la membrana post-sináptica se abre, a través de unos canales o porosidades, posibilitando el intercambio iónico entre la zona intracelular y extracelular, dando lugar a los potenciales post-sinápticos y a la transmisión del impulso nervioso.

A) Antidepresivos tricíclicos

A continuación se exponen únicamente aquellos que más se emplean en la actualidad, en nuestro país.

1. *Imipramina*. Este fármaco continúa siendo uno de los más eficaces, y también el que, sin duda alguna, ha generado más trabajos de investigación. Según parece, actúa elevando la fracción de monoaminas libres cerebrales, simultáneamente que disminuye el umbral de respuesta de ciertos receptores sinápticos. Desde el punto de vista clínico, los pacientes que mejor responden a esta medicación son aquellos en que predominan los síntomas de inhibición. Desde el punto de vista bioquímico, los sujetos cuya tasa de eliminación de MHPG en orina es baja en el período preterapéutico son los que mejor responden al empleo de este fármaco.

Sus efectos terapéuticos inician la mejoría del cuadro clínico entre el séptimo y el noveno día después de comenzar su administración, alcanzando su máxima eficacia terapéutica al finalizar la tercera semana de tratamiento. La respuesta óptima no parece alcanzarse, sin embargo,

hasta no llegar a un nivel plasmático de 200 mg/ml, considerándose hoy esta tasa como un buen predictor clínico de la respuesta al medicamento (Chambers y col., 1982; Preskorn y col., 1982). A estos mismos resultados han llegado Weller y col. (1982), quienes han podido establecer una consistente relación entre respuesta terapéutica y concentración plasmática de imipramina. Otros autores, en cambio, afirman que la concentración de imipramina en plasma no constituye un buen predictor de la respuesta terapéutica, sino más bien el nivel plasmático de desipramina, un metabolito activo, predominantemente noradrenérgico, de la imipramina. En cualquier caso, la dosis oral administrada no predice por sí misma la respuesta terapéutica. Es más bien a la estabilidad del nivel plasmático a la que se puede atribuir la eficacia terapéutica de esta sustancia. Por eso precisamente hoy se tiende a no administrar la imipramina en una monodosis por la noche, sino a administrarla fraccionadamente a lo largo del día.

Entre los síntomas depresivos más vulnerables a la acción de este fármaco se encuentran la anhedonia y los sentimientos depresivos (Puig-Antich y col., 1979), la disforia y la ideación suicida (Petti y col., 1982). Su administración parece empeorar la agresividad y la ansiedad (Pallmeyer y col., 1979).

En opinión de Prien y col. (1974), la imipramina carece de actividad frente a las depresiones bipolares siendo, en cambio, un eficaz agente profiláctico de las depresiones monopolares.

Recientemente se han estudiado los efectos de este fármaco sobre las funciones cognitivas, habiendo coincidencia entre los investigadores (Rapoport y col., 1974; Quinn y col., 1975; Werry y col., 1980) al señalar que éstos son muy posi-

tivos, disminuyendo las interferencias en la lectura correcta, disminuyendo la impulsividad, estimulando la habilidad para reflexionar antes de emitir una respuesta, mejorando la atención, el procesamiento semántico de la información y el almacenamiento de ésta en la memoria y disminuyendo la hiperactividad y el número de errores cometidos*.

Por disminuir el umbral convulsivante, la imipramina está contraindicada en aquellas personas que padecen crisis convulsivas (Petti y col., 1975).

Igualmente está contraindicada en los pacientes psicóticos por reactivar su sintomatología (Strober y col., 1982).

La retirada del medicamento, una vez que han remitido los síntomas depresivos, debe hacerse gradual y progresivamente, para evitar el efecto «de rebote» colinérgico (náuseas, vómitos, dolores de cabeza, insomnio, agitación, molestias gastrointestinales, etc.), como consecuencia de la activación adrenérgica desencadenada (Law y col., 1981).

2. *Amitriptilina y nortriptilina.* Tanto la amitriptilina como la nortriptilina, un metabolito dimetilado de ella, son antidepresivos clásicos que están indicados en aquellos pacientes con una tasa elevada o normal de eliminación urinaria de MHPG. Ensayos clínicos comparativos revelan que la amitriptilina es más eficaz que la imipramina en pacientes deprimidos con una importante deficiencia en

neurotransmisores centrales de tipo serotoninérgico.

La eficacia terapéutica de estas sustancias se inicia más precozmente que con la imipramina, aunque la respuesta positiva no se obtiene, en la mayor parte de los pacientes, hasta un período comprendido entre la segunda y la octava semana de tratamiento. La respuesta terapéutica puede predecirse en función del nivel plasmático alcanzado por la nortriptilina a las 48 horas de haberse administrado por vía oral una dosis de 25 mg de esta sustancia. Dado que la vida media de esta sustancia es de alrededor de doce horas, a fin de dar una mayor estabilidad a los niveles plasmáticos, se recomienda administrarla de forma fraccionada a lo largo del día. Las dosis óptimas recomendadas varían entre 45 y 120 mg/día, lo que supone una posología de 1,5 mg/kg/día (Geller y col., 1983).

El período durante el cual debe continuar administrándose medicación, varía mucho de unos pacientes a otros. Según los resultados obtenidos por Rickels y col. (1980), el 87 por 100 de los pacientes que habían tenido una recaída a los seis meses de retirárseles la medicación habían estado sometidos a la acción de esta sustancia durante un período excesivamente corto. Un estudio de Kuitkin y col. (1984), realizado con 184 enfermos, puso de manifiesto que, si se ampliaba el tratamiento más allá de seis semanas, muchos de los pacientes que no habían respondido positivamente durante un período de trata-

* La imipramina tiene una potente acción anticolinérgica (intermedia entre la amitriptilina y la zimelidina), generando efectos secundarios como sequedad de boca, somnolencia, retención urinaria, visión borrosa, etc. Por elevar la tensión intraocular, está contraindicada su administración en personas que tienen riesgo de padecer glaucoma. Tiene también una acción enlentecedora de la conducción y de la repolarización cardíaca, manifestándose en el electrocardiograma a través de la prolongación de QRS, QTS, así como del intervalo HV (Strayhorn, 1982). La aparición del intervalo PR prolongado se estima hoy como un indicador preciso y riguroso de que hay que reducir la medicación. No obstante puede continuar administrándose siempre que la tasa cardíaca esté por debajo de 130 pulsaciones/minuto, el intervalo PR del electrocardiograma sea igual o menor a .18, el intervalo QRS sea menor que el 130 por 100 del valor de la línea base y la presión arterial sea igual o inferior a 145/95 (Puig-Antich y col., 1981).

miento de cuatro semanas, mejoraban de la depresión. Todo esto apunta a ampliar el período terapéutico cuando se administran estas sustancias.

La amitriptilina disminuye la tensión arterial y la excreción salivar (Schubert, 1973), pero, en cambio, no modifica en modo alguno el trazado electrocardiográfico. Esta característica es también específica de la nortriptilina, si bien esta última es capaz de modificar el ECG cuando se emplea en dosis superiores a las aconsejadas (Geller y col., 1983).

B) Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO)

Aunque fueron las primeras sustancias específicamente antidepresivas que se emplearon en la clínica, actualmente han pasado al segundo lugar en la frecuencia de uso, debido a ciertos efectos secundarios indeseables. Los IMAO se absorben rápidamente, apareciendo los efectos a los treinta minutos de su administración. Su metabolización es también muy rápida. En la actualidad no disponemos de ningún procedimiento para evaluar su nivel plasmático en sangre (Strayhorn, 1982). No obstante, según Robinson y col. (1973), parece que cuando la acción de los IMAO en plaquetas* es igual o superior al 80 por 100 hay una correlación positiva con la respuesta terapéutica adecuada.

Los IMAO inhiben la degradación de aminas biógenas en el Sistema Nervioso Central, lo que genera un almacenamiento mayor de estos neurotransmisores (Niess y col., 1982). En la figura 2 se esquematiza lo que sucede en una neuro-

na nor-epinefrínica, tras la acción de la monoamino-oxidasa (MAO). La llegada de un impulso nervioso hace que se despolarice el pie terminal de una célula adrenérgica, liberándose el transmisor en la hendidura sináptica y activándose posteriormente por la acción de ese neurotransmisor los receptores post-sinápticos (véase proceso señalado en la figura 2). Una vez que se ha producido la transmisión del impulso nervioso, la nor-adrenalina sobrante en la hendidura sináptica es en parte inactivada en esta hendidura por la catecol-oximetil-transferasa (COMT, véase en la figura) y parte de la noradrenalina es recaptada por la neurona pre-sináptica (en la figura 2), e inactivada por la MAO, que degrada al neurotransmisor en catabolitos como el 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol y ácido vanilil mandélico, que se eliminan por la orina, y que pueden medirse, considerándose como indicadores de la actividad noradrenérgica.

Los inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO) inhiben precisamente a la monoamino-oxidasa y a su través disminuyen la degradación de noradrenalina, que por esta acción incrementa su almacén en la neurona pre-sináptica. En función de su distribución, parecen existir dos sistemas enzimáticos monoamino-oxidasa: uno que se encontraría localizado en el hígado y en el aparato digestivo (MAO-A), y otro que se encuentra en el Sistema Nervioso Central (MAO-B). Todavía no se conoce bien cuál es su modo de actuación, pero parece que enlentecen el catabolismo de la serotonina y de las catecolaminas, a la vez que incrementan las monoaminas libres (biológicamente activas) y las de reserva (biológicamente inactivas).

* Las plaquetas son uno de los elementos que se encuentran en la sangre en forma de discos ovales, de 2 a 3 micras de diámetro, en una proporción de alrededor de 250.000 por mm³, que tienen una importante función en la coagulación de la sangre. Sobre estos elementos se puede investigar en el laboratorio la acción de los IMAO.

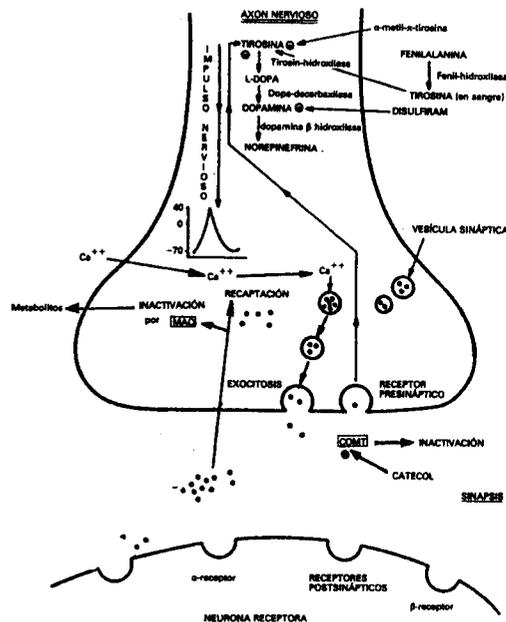


Figura 2: Acción de la MAO y de la COMT en la inactivación presináptica y en la hendidura sináptica, respectivamente, de la noradrenalina. Comentarios en el texto (modificación de Amedo y col., 1981).

Es también muy rápida la regeneración de la actividad del sistema enzimático, tardando aproximadamente entre tres días y dos semanas, tras la retirada del fármaco.

De todos los IMAO, el más frecuentemente empleado y mejor conocido es la fenelcina. La dosis que se ha establecido es de alrededor de 90 mg/día.

La indicación precisa de estos fármacos se concreta en los síndromes depresivo-ansiosos y en las depresiones caracterizadas por hipersomnia, letargia, cansancio, sentimientos depresivos reactivos y versatilidad del estado de ánimo (Kuitkin, 1979). Está también indicada su administración en las denominadas depresiones atípicas y en los cuadros depresivos asociados al comportamiento fóbico,

en los que los síntomas vegetativos y somáticos son especialmente relevantes (Pollit y col., 1971).

Si ha disminuido su frecuencia de uso en la clínica, en gran parte se debe a sus numerosos efectos indeseables de tipo anticolinérgico (sequedad de boca, hipotensión, sedación y mareos). Cuando los IMAO se asocian a fármacos simpaticomiméticos o alimentos ricos en tiamina o dopamina pueden llegar a producir grandes crisis hipertensivas, como consecuencia de potenciarse su acción adrenérgica (Strayhorn, 1983). Entre sus efectos clínicos, su acción desinhibidora parece ser más intensa que su acción específicamente antidepresiva, circunstancia esta que debe tenerse en cuenta en el tratamiento de depresivos con ideación suicida.

En caso de sobredosis o intoxicación aguda puede aparecer un síndrome caracterizado por fiebre, cefaleas, híper o hipotensión, coma y colapso circulatorio. Se han llegado a describir, por esta causa, accidentes mortales.

No obstante, son sustancias que no parecen ejercer una acción cardiotoxica y ni siquiera modifican el ritmo cardiaco.

En pacientes psicóticos, potencian la aparición de delirios y alucinaciones, por lo que están en ellos contraindicadas. En pacientes diabéticos están también contraindicadas por su actividad hipoglucémica. Frente a otros antidepresivos, sin embargo, los IMAO elevan el umbral convulsivante, por lo que pueden y deben recomendarse en pacientes epilépticos.

C) Otros antidepresivos

Hoy disponemos de otros muchos antidepresivos que, aunque tienen una estructura química muy diferente a la de los antidepresivos cíclicos, no obstante, sus

efectos clínicos son bastante análogos. Éste es el caso de la fluboxamina, nomifensin, mianserina, amoxapina y viloxacina.

La fluboxamina tiene una acción de tipo serotoninérgico muy rápida, lo que hace que sus efectos terapéuticos se manifiesten antes que cuando se administra imipramina (Domínguez y col., 1985). En cambio, su uso está limitado por los efectos no deseables de tipo anticolinérgico (especialmente las molestias gástricas y el insomnio).

Todavía no se han realizado los suficientes ensayos clínicos con muchas de estas nuevas moléculas, por lo que resultaría un poco precipitado hacer aquí cualquier afirmación sin el necesario fundamento científico. No obstante, en la bibliografía que va apareciendo, parece que sus efectos terapéuticos se sitúan a un nivel aceptable, además de generar menos efectos secundarios indeseables que otros antidepresivos mejor conocidos. Por el momento, no cabe ninguna duda que estas nuevas moléculas antidepresivas mejoran las funciones cognitivas, como ha puesto de manifiesto la revisión realizada a este respecto por Thompson y col. (1982), quienes han analizado 35 investigaciones sobre este punto.

D) Las sales de litio (carbonato, sulfato y acetato)

El empleo de las sales de litio en la clínica se remonta a los trabajos experimentales realizados por Cabe en 1949. En la actualidad, su uso está muy extendido y especialmente indicado para el tratamiento de las depresiones bipolares, de las depresiones refractarias a otros medicamentos y como medida profiláctica de la enfermedad depresiva, tenga ésta o no

una evolución recurrente (Coppén y col., 1982; Strayhorn, 1982). En las depresiones infantiles ha sido también empleada con excelentes resultados (Jefferson, 1982; Bowers y col., 1983; Campbell y col., 1984; McCreadie, 1985).

La indicación mejor fundamentada para la administración de esta sustancia es, sin duda alguna, los episodios maníacos, teniendo además un efecto profiláctico sobre las posibles recidivas de las fases de manía. El litio, dada su rápida absorción en el aparato digestivo, alcanza su nivel plasmático máximo entre las dos y las cuatro horas después de la absorción, teniendo una vida media efectiva de veinticuatro horas. Se distribuye a través de todos los fluidos corporales y no se metaboliza, eliminándose y/o reabsorbiéndose por el riñón, en función de cuál sea la tasa de sodio disponible en los túbulos proximales. Su nivel plasmático logra estabilizarse tras administrarse durante cinco días de forma ininterrumpida. El nivel plasmático terapéutico eficaz ha sido establecido entre 0,6 y 1,5 mEq/l. A los diez días de lograrse de forma estable este nivel plasmático, sus efectos terapéuticos comienzan a percibirse.

No conocemos muy bien, por el momento, su modo de acción, pero sí ha podido comprobarse que acelera la destrucción presináptica de aminas biógenas, que inhibe su liberación dentro de la sinapsis y que, probablemente, disminuye la sensibilidad de los receptores postsinápticos (Hollister, 1978; Strayhorn, 1982). La hipótesis más plausible es que el litio disminuye el almacenamiento de norepinefrina e incrementa la concentración de 5-hidroxitriptamina en el Sistema Nervioso Central, además de modificar posiblemente la permeabilidad de la membrana celular.

La dosis debe establecerse de acuerdo

con la litemia alcanzada por el paciente y con la respuesta clínica que se obtenga. Ordinariamente se estima que ésta debe ser de 900 a 1.200 mg/día, distribuidos en tres dosis.

La administración de litio empeora el registro EEG, aunque esta manifestación sólo puede interpretarse como un signo de neurotoxicidad en la mujer, pero no en el hombre ni en el niño (Bennett y col., 1983).

El litio se ha administrado también con resultados terapéuticos muy eficaces en niños autistas, deprimidos, retrasados mentales, etc. (Dale, 1980).

Entre los efectos no deseados pueden mencionarse la aparición de diarrea, temblor, polidipsia, poliuria, bradicardia y prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, cuando se administra a dosis tóxicas (Roose y col., 1979).

Sin embargo, muchos de estos efectos no aparecen nunca, dada su general buena tolerancia. En pacientes sometidos durante tiempo prolongado a esta medicación, pueden aparecer alteraciones renales que, tras la autopsia, han podido confirmarse como una fibrosis intersticial renal. No obstante, el control de su toxicidad es muy fácil a través de la litemia —puesto que correlaciona con ella— y a través de la medida de creatinina (Jefferson y col., 1983).

Hasta el presente, se ha mostrado como un fármaco de gran eficacia en la psicosis maniaco-depresiva y en el tratamiento de las depresiones, al disminuir la severidad y frecuencia de las recaídas (McCreadie y col., 1985).

Recientemente se ha empleado también asociado a la tranilcipromina (Price y col., 1985; Nolen y col., 1985) y a la carbamazepina (Kawamie y col., 1984) con brillantes resultados en depresiones refractarias a otros antidepresivos y en pacientes maniaco-depresivos no respondientes a la administración aislada de litio.

Como sugieren Bowers y col. (1983), parece que una elevada concentración de GABA en el plasma puede tomarse como un buen predictor de la efectividad de este tratamiento, coincidiendo esta característica en los pacientes que responden al tratamiento con litio. En éstos pudo demostrarse que el litio incrementa el GABA y el ácido homovanílico en el líquido cefalorraquídeo, mientras que disminuye el GABA plasmático*.

*E) Otras asociaciones medicamentosas
virtualmente eficaces en el tratamiento
de la depresión*

Hemos resumido la medicación específicamente antidepresiva cuyo empleo en la clínica es más frecuente y eficaz. Sin embargo, no todas las formas clínicas de la depresión responden a los fármacos antes mencionados. Se estima en alrededor del 10 por 100 las depresiones que no responden a tales procedimientos farmacológicos. Estos cuadros clínicos se engloban bajo el concepto de depresiones fármaco-resistentes, depresiones refractarias y depresiones atípicas. Es muy posible también que bajo este denominador común puedan identificarse en el futuro

* El GABA es el ácido gamma-amino butírico, un neurotransmisor que se conocía ya desde la segunda mitad del siglo pasado. Este aminoácido no atraviesa la barrera hematoencefálica, ni se incorpora a la cadena de formación de proteínas. Desde hace relativamente poco se sabe que el GABA puede considerarse como un neurotransmisor de tipo inhibitorio, es decir, aumenta las cargas negativas en el interior de la célula e inhibe la descarga eléctrica. El GABA se encuentra localizado especialmente en algunas estructuras nerviosas de la sustancia gris (corteza cerebral, mesencéfalo, cuernos estriados, hipotálamo y sustancia negra) y en las neuronas con acción inhibitoria en la médula espinal.

formas clínicas específicas que en la actualidad todavía desconocemos.

Siguiendo a Kuhn-Gebhart (1964) puede afirmarse que, cuando después de más de seis semanas de administrar un antidepresivo, no se observa en el paciente una respuesta terapéutica positiva, lo primero que ha de pensarse es en la posibilidad de un diagnóstico incorrecto por lo que se aconseja volver a evaluar el cuadro clínico.

Si, después de volverlo a estudiar, se confirma la anterior presunción diagnóstica, lo más probable es que no se haya prescrito el antidepresivo más eficaz para ese caso concreto, por lo que debe modificarse la medicación. No obstante, antes de optar por un cambio medicamentoso debemos comprobar si el paciente ha seguido o no la prescripción aconsejada (en nuestro país se estima que el 50 por 100 de los pacientes no siguen las prescripciones aconsejadas por sus respectivos médicos).

Si después de modificar el tratamiento farmacológico no se obtuviese ninguna respuesta terapéutica positiva y continuase estando vigente la presunción diagnóstica inicial, el especialista puede pensar que está frente a una depresión refractaria o atípica.

Para el tratamiento específico de estos y otros casos, resulta aconsejable el empleo de asociaciones medicamentosas muy variadas.

Así, por ejemplo, De Montigny y col. (1981) aconsejan asociar carbonato de litio a los tricíclicos hasta llegar a una dosis de 900 mg/día. Los autores postulan que la asociación litio-tricíclicos pondría en marcha el control del sistema serotoninérgico a través de la inducción de la sensibilidad de los receptores postsinápticos.

Sugerman y col. (1983) aconsejan para

el tratamiento de las depresiones refractarias y atípicas cuya sintomatología histerica y sentimientos disfóricos son muy relevantes, la administración de IMAO. En estos casos es obligado, además, realizar las pruebas funcionales endocrinas a las que aludimos inicialmente, al comienzo de este capítulo. Es conveniente también investigar si existen antecedentes personales y/o familiares respecto del consumo de alcohol y otras drogas, puesto que estas circunstancias podrían modificar sensiblemente la respuesta al tratamiento.

En aquellos pacientes en que la ideación y las tentativas de suicidio suponen un riesgo adicional, debe evitarse el empleo de imipramina, ya que, por su efecto desinhibidor, podría facilitar la consumación del suicidio. En estos casos, es conveniente asociar al antidepresivo elegido la clorpromacina o la tioridazina, por ser sustancias que reducen la sintomatología psicótica que, en ocasiones, acompaña a la depresión, a la vez que reducen las crisis de exaltación psicomotora y las producciones delirantes de algunos pacientes depresivos. Por otra parte, ambos fármacos tienen un efecto depresivo mínimo. La tioridazina puede asociarse también eficazmente a los antidepresivos en aquellas formas clínicas de depresión en que predomina la ansiedad.

En los síndromes depresivos en los que predomina la inhibición y que no responden al tratamiento con imipramina, puede administrarse L-Dopa, asociada a la descarboxilasa.

Recientemente se recomienda el uso de la carbamazepina en aquellas depresiones atípicas y refractarias en que se sospeche su vinculación con episodios maníacos o con enfermedades orgánicas no psiquiátricas (Varga, 1984). También se ha recomendado la asociación de litio y carbamazepina por sus beneficiosos

efectos sinérgicos, mientras que se desaconseja la asociación de la carbamazepina con los IMAO.

En los episodios maníacos se han obtenido buenos resultados con la administración de la alfa-metilparatiroxina (AMPT), por ser un enérgico y específico inhibidor de la tirosina-hidroxilasa que, como es sabido, interviene en la síntesis de dopamina y norepinefrina, por lo que disminuiría la tasa de catecolaminas cerebrales. De hecho, tras su administración se ha podido comprobar una disminución de las tasas de catecolaminas en el líquido cefalorraquídeo y en el tejido cerebral (Spector, 1968; Brodie, 1971), lo que confirmaría la hipótesis del aumento de las catecolaminas cerebrales en la manía.

La administración de L-Triptófano se ha empleado para combatir tanto las fases maníacas como las depresivas, aunque, según parece, es más eficaz en las primeras que en las segundas. Su asociación con los IMAO, empleados estos últimos a grandes dosis, puede mejorar algunas depresiones refractarias.

Van Praag (1972) obtuvo muy buenos resultados tras la administración de triptófano en pacientes depresivos no respondientes a la cloimipramina, con una tasa baja de 5-hidroxiindolacético en líquido cefalorraquídeo. Ha podido comprobarse que, tras su administración, aumentan los niveles de 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y del ácido homovanílico en el líquido cefalorraquídeo.

Se recomienda administrar 6 mg/día

de L-Triptófano. Murphy (1974), en un ensayo cruzado doble ciego, obtuvo mejores resultados con el L-Triptófano que con la clorpromacina en el tratamiento de la manía.

Según Asberg y col. (1976), en aquellos pacientes depresivos con una concentración de 5-HIAA en líquido cefalorraquídeo inferior a 15 mg/ml, hay una correlación significativa entre el grado de severidad de la depresión y la concentración de dicho metabolito* en líquido cefalorraquídeo; esta correlación no es significativa, en cambio, en los pacientes deprimidos en los que es superior la concentración de dicho metabolito. En los pacientes del primer grupo, la administración de triptófano** puede ser eficaz. Esta hipótesis ha sido confirmada por Van Praag (1977) en pacientes sometidos al test del probenecid. Los pacientes deprimidos con baja concentración de 5-HIAA son significativamente más propensos que el otro grupo a los intentos y actos suicidas (Asberg, comunicación personal, 1978).

Para Coppen (1972), los pacientes adscritos al primer subgrupo diferenciado por Asberg son más vulnerables a los estímulos conflictivos y estresantes y, en consecuencia, son más propensos al padecimiento de depresiones reactivas. Esta hipótesis ha sido parcialmente replicada en psicopatología experimental por Curzon (1972). Según parece, los cambios en el *turnover* de serotonina forman parte de la reacción general al estrés en los indivi-

* Se entiende por metabolitos las sustancias que se derivan de las transformaciones físicas, químicas y biológicas que experimentan en los organismos vivos tanto las moléculas que ingresamos por vía alimentaria como las que se introducen para fines terapéuticos por cualquier otra vía.

** El triptófano es un aminoácido (un ácido orgánico caracterizado por contener los grupos amino, NH_2 y carboxilo, COOH , que combinados entre sí son el constituyente principal de todas las proteínas), que se encuentra en los alimentos, preferentemente en la fruta (piña, plátanos y ciruelas) y que es el precursor de un neurotransmisor, la serotonina. Aproximadamente sólo el 2 por 100 del triptófano ingerido se convierte en serotonina. Por ser un precursor de la serotonina se considera hoy como un preparado, cuya administración puede lograr aumentar la concentración de este neurotransmisor.

duos que son muy vulnerables a la depresión*.

En la última década, se han ensayado numerosas asociaciones medicamentosas para el tratamiento de las depresiones no respondientes, aunque con desiguales resultados. Sobre este particular, la bibliografía disponible se va abriendo paso más lentamente de lo que cabría esperar. Es probable que, en el futuro, pueda llegar a dilucidarse cuál es la eficacia específica de estas asociaciones medicamentosas en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo. Por el momento, sirvan al lector, a modo de ejemplo, las siguientes asociaciones que se han estudiado con desigual fortuna: tricíclicos y triyodotironina (Prange y col., 1980); tricíclicos y metil-fenidato (Wharton y col., 1971); tricíclicos y litio (Lingjaerde y col., 1974); tricíclicos e IMAO (Mulgirigama y col., 1977; White y col., 1981); tricíclicos y reserpina (Nelson y col., 1978); IMAO y L-Triptófano (Glassman y col., 1969); IMAO y litio (Zall, 1971); y tricíclicos y neurolépticos (Nelson y col., 1978; Cohen y col., 1982).

No se trata de asociar cualquier psicofármaco con cualquier antidepresivo para tratar de acertar con la terapia efectiva, siguiendo la ley del ensayo y error. El empleo de las anteriores asociaciones medicamentosas ha respondido hasta hoy a intuiciones e hipótesis relativamente fundamentadas y casi siempre amparadas por las determinaciones bioquímicas de los metabolitos que están implicados con la enfermedad depresiva. En la actualidad, este tipo de investigaciones puede ampliarse con un mayor control experimental a través de la predicción de respuestas, niveles plasmáticos y determina-

ciones bioquímicas. En cualquier caso, como se observará en los ejemplos aludidos más arriba, por el momento la inclusión de antidepresivos tricíclicos, IMAO y litio en casi todos los tratamientos parece ineludible.

3. El tratamiento de las depresiones en la tercera edad

Un caso particular en el ámbito de la psicofarmacología de la depresión lo constituye el tratamiento de las *depresiones en la tercera edad*. La mayor parte de los especialistas sostienen, con toda razón, que el tratamiento de las depresiones en la vejez constituye un caso particular de la psicofarmacología general que debe singularizarse e individuarse. Esta presunción es cierta, aunque tal vez no agote toda la verdad, puesto que los que afirman esto caen en otro error sobreañadido. Lógicamente, el tratamiento de las depresiones en los ancianos implica diferentes estrategias que en el adulto o el joven. Pero no es menos cierto que todos los ancianos depresivos no pueden incluirse en un único caso especial, ya que entre ellos hay diferencias muy relevantes. Esto quiere decir que no basta, que es insuficiente la distinción entre la psicofarmacología de la depresión en el adulto y en el anciano; es necesario, además, individualizar cada caso particular en el ámbito geriátrico.

El diferente comportamiento de los fármacos en el tratamiento de la depresión en la tercera edad resulta afectado por muchas variables psicobiológicas específicas de esa edad, acaso por demasiadas.

En primer lugar tanto la absorción del

* Se entiende por *turnover* la acción dinámica específica entre los diversos elementos que en función de su disponibilidad biológica e interacciones resultantes entre ellos contribuye a la regulación de la acción de ciertos neurotransmisores cerebrales.

fármaco como su metabolismo es diferente en el anciano que en el adulto, por lo que la vida media de la sustancia en el organismo suele ser más larga en estos pacientes.

En segundo lugar, porque, al estar disminuido el flujo sanguíneo renal —tanto por la irregularidad del filtrado como por la secreción tubular—, la excreción de los antidepresivos en el anciano es más prolongada que en los jóvenes y adultos. También, porque el tiempo de circulación de estos fármacos es mayor, al estar disminuido el volumen/minuto sanguíneo.

Luego, porque estas sustancias son liposolubles y tienden a almacenarse en el tejido adiposo, cuando en el anciano la relación tejido muscular/tejido adiposo es superior a favor de este último. De aquí que se acumulen fácilmente los antidepresivos en el tejido adiposo. Así mismo, al estar disminuidas las proteínas del plasma en los ancianos, la fracción del fármaco vinculada (*binding*)* a esas proteínas es también menor. En último lugar, porque todo el funcionalismo del sistema nervioso cambia con la edad (síntesis de neurotransmisores, *feed-back*,** recaptación, *turnover*, etc.), lo que causaría una diferente utilización eficaz de estas sustancias. Esto puede explicar ciertos efectos paradójicos producidos por los psicofármacos antidepresivos en el anciano.

De hecho, la respuesta clínica del anciano al empleo de estas sustancias es muy diferente —no sólo en lo que se refiere a la dosificación— a la del adulto.

De una forma grosera, se estima hoy que la dosificación de antidepresivos eficaz en el anciano se encuentra entre la tercera parte y la mitad de la que se emplea en el adulto.

Los cambios que recientemente se han operado en la pirámide de la población magnifican la importancia de lo que aquí se está afirmando, ya que cada vez son más los ancianos deprimidos que necesitan de la intervención terapéutica. Por otra parte, la sensibilidad de los pacientes de la tercera edad a los efectos indeseables —tanto anticolinérgicos como adrenérgicos— de la medicación antidepresiva constituye un riesgo adicional, hasta el punto de resultar, en ocasiones, contraindicada la administración de estas sustancias.

Entre los efectos indeseables más relevantes de los antidepresivos en los pacientes geriátricos podemos citar la retención urinaria, el íleo paralítico (por la adinamia de la fibra muscular lisa en el intestino, debida al efecto anticolinérgico), la hipotensión arterial (con las posibles pérdidas del equilibrio y fracturas óseas que desencadena, así como sus fatales consecuencias en estas edades), la precipitación del glaucoma, etc. Las arritmias cardíacas tampoco suelen ser infrecuentes en estas edades (especialmente cuando se administra inipramina). Esta taquicardia sinusual o senoventricular se evidencia en el ECG (electrocardiograma), que manifiesta alteraciones en la conducción y repolarización nerviosa. Según pa-

* Se entiende por *binding* al hablar de una sustancia medicamentosa, aquella fracción de dicha sustancia que necesariamente va siempre vinculada, ligada expresamente a ciertas proteínas. Obviamente otra proporción de fármacos circulan libremente en nuestro organismo sin vincularse expresamente a ninguna proteína.

** Se entiende por *feed-back* el juego dinámico al que está sometido el metabolismo de una sustancia, en función de la disponibilidad de la misma y de otros agentes facilitadores o inhibidores de su metabolismo. Así, por ejemplo, si una sustancia se metaboliza muy rápidamente, al no existir en el organismo disponible esa sustancia, un órgano o tejido puede incrementar su producción, para restablecer la concentración de esa sustancia en dicho organismo. El *feed-back* señala, en este ejemplo, la unión informatizada, la retroalimentación informativa que acontece entre el tejido productor de esa sustancia y la concentración y disponibilidad de la misma en el organismo.

rece, los antidepresivos actúan selectivamente, causando estas alteraciones en el fascículo de His y en sus ramas terminales (Bigger y col., 1982).

En la figura 3 se representa el sistema de conducción del corazón. En oscuro están representadas las estructuras especializadas: el nódulo sino-auricular (NSA), el nódulo auriculo-ventricular (NAV), el fascículo de His (HB), la rama fascicular izquierda (LBB), la rama fascicular derecha (RBB), y las fibras de Purkinje (PJ).

Los dos trazados inferiores representan el electrograma del fascículo de His (HBE) y el electrocardiograma (ECG).

En el ECG, aparece representada la despolarización de las aurículas (P); la despolarización de los ventrículos (QRS); y la repolarización de los ventrículos (T).

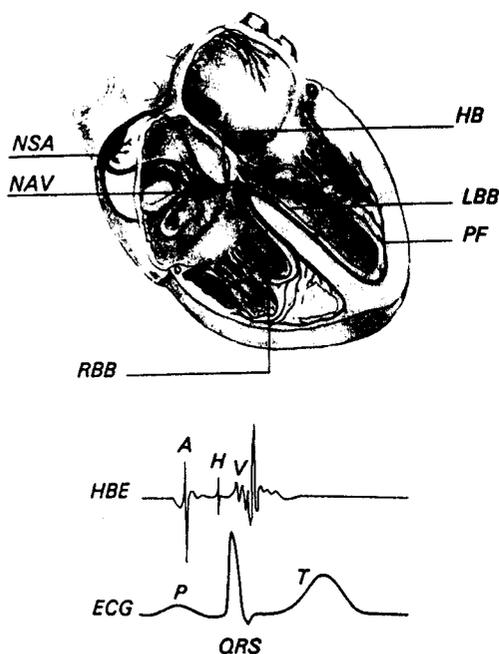


Figura 3: Esquema del sistema de conducción del corazón, trazado del electrograma del fascículo de His (HBE) y electrocardiograma (ECG). (Bigger y col., 1982).

A ello hay que añadir otros síntomas neurovegetativos muy frecuentes, y no por frecuentes menos importantes, como son la fatiga, el cansancio, la impotencia, la visión borrosa, la sequedad de boca, el temblor, la necesidad de ingerir alimentos dulces, la sudoración, etc.

En algunos casos, la administración de antidepresivos puede causar el delirio atropínico, es decir, una psicosis confusional de tipo anticolinérgico, que es muy alarmante y de presentación aguda, pero que fácilmente puede controlarse disminuyendo la dosificación o administrando por vía intramuscular uno o dos miligramos de fisostigmina.

A pesar de todos estos efectos indeseables, no obstante, la administración de antidepresivos en la tercera edad está indicada siempre que exista un diagnóstico de depresión. De todas las sustancias antidepresivas disponibles, los tricíclicos son mucho más eficaces que los IMAO y, de entre aquéllos, están especialmente indicados la imipramina y la desipramina en la depresión inhibida y la amitriptilina o la doxepina en las depresiones agudas.

De estos últimos, la doxepina es el fármaco de elección en la tercera edad, ya que, siendo tan eficaz como los otros, es la que resulta menos tóxica, por apenas tener efectos anticolinérgicos, no afectando su administración en la práctica a la conducción nerviosa cardíaca. De ordinario, los efectos clínicos terapéuticos comienzan a manifestarse a las dos semanas de su administración. A pesar de la prontitud de la respuesta terapéutica, en evitación de posibles recaídas, debe continuar administrándose durante un período de dos o tres meses y reducirse gradual y lentamente. La administración de una monodosis nocturna de antidepresivos es desaconsejable en estas edades,

ya que, tanto por la ataxia como por la hipotensión arterial potencial producidas por estos fármacos, se intensifica el riesgo de los accidentes en el anciano cuando, durante la noche, se levantan y deambulan en la oscuridad.

En algunos casos, puede estar recomendada la terapia electroconvulsiva (TEC), a pesar de ser un procedimiento todavía hoy muy controvertido en Europa. Las indicaciones de la TEC en la tercera edad se restringen únicamente a las depresiones severas, crónicas, atípicas o refractarias al empleo de fármacos antidepresivos y a aquellas depresiones que se acompañan de una intensa sintomatología psicótica. En las depresiones en el anciano que cursan con riesgo de suicidio, la TEC continúa siendo el procedimiento de elección (Wayne, 1980); (*Task Force Report* n.º 14, APA, 1978).

Las terapias cognitiva y conductual —como veremos más adelante— están especialmente indicadas en la depresión en el anciano, aunque, obviamente, su eficacia sea un poco menor que entre los pacientes jóvenes y adultos*. Estos procedimientos, en contra de lo que en principio cabría suponer, han demostrado ser eficaces. Y son hoy tanto más precisos y eficaces, cuando nuestra sociedad margina tan intensamente al anciano. Muchos de estos procedimientos pueden, además, emplearse como programas institucionales (asilos, etc.), en donde los ancianos están reclusos y privados de la necesaria estimulación. Es curioso, a este respecto, que ya Abraham (1919), hace casi setenta años, manifestara su asombro ante la buena respuesta del anciano depresivo a la intervención psicoterapéutica. La psicología comunitaria y la psicopatología

social, hoy como ayer, han encontrado en la terapia cultural un espléndido aliado para la modificación y/o prevención del comportamiento depresivo en el anciano.

Cuando se escriben estas líneas (1987), se estima que, en Madrid, viven solas más de 200.000 personas mayores de 65 años de edad, lógicamente faltas de los necesarios cuidados e incluso privadas del afecto y de los estímulos culturales a los que, como personas, tienen derecho. Este indicador parece confirmar el diagnóstico social de Lasch (1979), quien ha tipificado nuestra actual cultura como la cultura del narcisismo; una cultura en la que cada persona está únicamente pendiente de sí misma, mientras se horroriza frente al envejecimiento y margina radicalmente a las personas de la tercera edad.

4. La terapia electroconvulsiva

Se ha cumplido medio siglo desde que, primero, el húngaro Meduna y, posteriormente, los italianos Cerletti y Bini introdujeran la terapia electroconvulsiva en psiquiatría. La opinión pública sobre este tratamiento es tan ferozmente contraria como ignorante. Ésta es, posiblemente, la causa de que muchos psiquiatras europeos silencien y escamoteen públicamente el hecho de emplearla, a pesar de lo cual continúan usando de ella.

Es probable que tales actitudes sociales anti-electroshock se hayan generado a partir de una práctica abusiva de este procedimiento hace varias décadas y de algunas de sus temibles consecuencias de entonces. Sea como fuere, el hecho es

* Hemos preferido mantener en este capítulo de los tratamientos de la depresión este tipo de terapia conservando la unidad expositiva de su autor, aun cuando en el referente a la «depresión en la tercera edad» se hayan apuntado las ideas básicas. (*N. de la E.*)

que hoy se detesta la aplicación de la terapia electroconvulsiva (TEC) para el tratamiento de la depresión, a pesar de continuar siendo un buen procedimiento terapéutico, con sus naturales limitaciones, siempre que nos atengamos a sus indicaciones precisas.

Cabe hoy preguntarse si, dado el despegue y el desarrollo de la moderna psicofarmacología, existe todavía alguna indicación para el empleo de la TEC. A esa pregunta, lo mejor será responder con datos concretos. En Europa desconocemos cuál es, en verdad, la frecuencia de uso de la TEC, aunque en la actualidad muchos de los aprendices de psiquiatra no han recibido durante sus años de formación ninguna información sobre este procedimiento. En Estados Unidos, en cambio —sea por la ingenuidad de los especialistas o porque la opinión pública no es tan contraria como aquí—, sí que disponemos de datos sobre este particular. Según la APA, en 1976, se trató con TEC a 90.000 pacientes; la estimación de su frecuencia para 1985 se sitúa alrededor de 50.000 pacientes, lo que representa el 5 por 100 de los pacientes depresivos hospitalizados y el 1 por 100 de los pacientes esquizofrénicos hospitalizados (Weiner, 1985). A pesar de administrarse tan frecuentemente, también en Estados Unidos existe una cierta presión en contra, sobre todo por parte de la administración, que cada vez va estableciendo un cerco más limitado a esta práctica, como puso de manifiesto en 1984 un editorial del *American Journal of Psychiatry*, con el título de *ECT: please No More Regulations*. A lo que se ve, de una u otra forma, en todas partes hay una irracional oposición contra la TEC.

Este hecho ha sido también denunciado por Eugene Garfield, que dedicó un sustancioso comentario en el *Current*

Contents del 15 de octubre de 1979, bajo el título de *Electroconvulsive Therapy: Malignant or Maligned?* De otra parte, la actualidad y vigencia de este procedimiento no sólo se acredita en la práctica y utilización del mismo, sino también en la bibliografía científica disponible. Las obras de Fink (1979) y de Roger Breggin (1979) así lo atestiguan.

Tal vez convenga informar al público de que las técnicas de administración de la TEC han cambiado radicalmente, sin que su empleo suponga en la actualidad ningún riesgo para el paciente. Esto ha sido posible gracias a la administración de sustancias miorelajantes (que evitan las contracturas musculares y los posibles traumas o fracturas que inicialmente ocasionaba), a aplicarse bajo anestesia general (lo que impide el temor y las aprehensiones que antes suscitaba en los pacientes) y a la administración previa de sustancias anticolinérgicas y oxígeno (lo que disminuye radicalmente el riesgo cardiovascular). A ello se añade el hecho de que hoy se emplea la TEC unilateral en el hemisferio no dominante, lo que contribuye a atenuar todavía más las alteraciones de la memoria producidas por su administración (Rosenberg y col., 1984; Alexopoulos y col., 1984). Según se ha demostrado, el uso de la TEC unilateral genera menos consecuencias indeseables que el empleo de la TEC bilateral, aunque todavía está en discusión la cuestión acerca de cuál de los dos procedimientos es más eficaz, desde el punto de vista clínico (Lancaster y col., 1958; Weiner y col., 1984; Home y col., 1985). En algunos países como Escandinavia, el empleo de un solo electrodo en el hemisferio no dominante es hoy una práctica generalizada; en otros, esta práctica se va extendiendo muy lentamente, quizás porque se teme una eficacia menor, es más difícil su ad-

ministración o, sencillamente, porque no se desea abandonar la rutina tradicional. En Estados Unidos la última tendencia es la de aplicar este procedimiento únicamente en clínicas privadas —quizás porque allí es más fácil disponer del equipo y de la coordinación de los especialistas que para su administración se necesitan— o en clínicas que limitan su función únicamente a esta finalidad, peculiaridad que puede estar contribuyendo a disminuir su empleo.

A pesar de continuar empleándose, hay muchas cuestiones que todavía deben ser investigadas. Aún no se conoce con certeza cuál es el mecanismo de acción de la TEC, aunque parece modificar los receptores beta-adrenérgicos en una forma muy parecida a como lo hacen las sustancias antidepresivas. Tras su administración, se produce también un aumento de prolactina, por lo que Fink (1979) postula que la TEC actúa tanto en las estructuras diencefálicas como en el hipotálamo y en las áreas temporales límbicas. Sackeim y col. (1983) sugieren, en cambio, otro mecanismo de acción: la TEC inhibiría la excesiva y patológica excitabilidad neuronal en el sistema límbico, modificando de forma importante el sistema de neurotransmisores GABAérgico, sistema que sería también el responsable de las propiedades anticonvulsivas que tiene la TEC, como se ha demostrado (Lerer y col., 1984).

Otra cuestión sobre la que todavía no existe acuerdo es respecto de la frecuencia y el número de aplicaciones que deben administrarse. En Estados Unidos, suele administrarse a razón de tres veces por semana. En Europa, dos (Pippard y col., 1981). La práctica común aconseja suspender el tratamiento cuando se con-

sigue una «meseta terapéutica» tras su empleo, aunque no se ha establecido cuántas veces debe administrarse hasta conseguir o no ese resultado, por lo que resulta muy difícil precisar con qué criterio afirmamos si un enfermo es o no TEC-no respondiente. Blachly y col. (1966) introdujeron la TEC multimonitorizada, pudiendo producirse varias crisis en una sola aplicación. Esta forma de empleo comporta un mayor riesgo y, de hecho, su uso no ha llegado a generalizarse*.

También se discute en la actualidad qué tipo de estímulo eléctrico debe emplearse, si la onda sinusoidal o el estímulo pulsátil breve (Weiner y col., 1984); algo parecido sucede también respecto de la energía estimular empleada, aunque, según parece, cuando ésta es baja, la confusión y el déficit de memoria producidos son menores. Como puede observarse, hay muchos parámetros que todavía deben ser evaluados e investigados, de manera que se aminoren los efectos indeseables de la TEC. No obstante, no ha podido comprobarse, por el momento, ninguna alteración que, a nivel histológico, neurológico o bioquímico, se manifieste tras la administración de la TEC.

Respecto de las indicaciones de este tratamiento, es mucho lo que hemos avanzado. Hoy sabemos que los cuadros clínicos que mejor responden a la TEC son: los pacientes diagnosticados de trastorno depresivo mayor con melancolía (especialmente si la sintomatología clínica se acompaña de delirio; en estos casos, se ha obtenido una buena respuesta terapéutica entre el 80 por 100 y el 90 por 100 de los pacientes), los desórdenes distímicos, las depresiones atípicas, los episodios maníacos, la esquizofrenia aguda con sintomatología muy florida que cursa

* En España se ensayó en 1949, iniciándose en forma de narco-electro. Los riesgos no eran mayores, pero los resultados fueron menos satisfactorios.

en brotes con un funcionamiento normal entre los períodos críticos, la esquizofrenia catatónica (Salzman, 1980) y la enfermedad esquizoafectiva (en éstos dos últimos, la TEC es, sin duda, el procedimiento de elección).

En los cuadros depresivos con grave riesgo de suicidio y en las depresiones refractarias o no respondientes a psicofármacos, la TEC está también indicada.

Hoy contamos con excelentes predictores sintomatológicos de la respuesta terapéutica a la TEC. De hecho, está aconsejada en las depresiones cuando éstas se acompañan de delirios somáticos, retardo motor, severos sentimientos depresivos e insomnio matutino o postdormicial. En cambio, son predictores sintomatológicos negativos aquellos cuadros depresivos que se acompañan de labilidad emocional, hipocondría, histeria, ansiedad y despersonalización (Abrams, 1982; Fink, 1982; Sugerman, 1983).

Se han intentado también otros predictores. Coryell y col. (1984) observaron que tanto el test de supresión de la dexametasona como el subtipo familiar de Winokur constituyen buenos predictores de la respuesta terapéutica a la TEC. Según el estudio de *Northwick Park* (1984), uno de los mejores predictores es la sintomatología psicótica en la patología depresiva.

Entre los efectos secundarios indeseables que se han atribuido a la TEC se encuentran los siguientes: confusión mental transitoria, amnesia, alteraciones del EEG y sutiles cambios comportamentales. Estas alteraciones desaparecen en un corto período de tiempo. Es posible que a ellas se asocien también ciertos déficits cognitivos, aunque en este punto la polémica continúa abierta, siendo difícil saber si esos déficits se deben a la TEC o al cuadro clínico depresivo subyacente. En cualquier caso, también aquí es

necesario continuar investigando, pero sería aconsejable contrastar estas consecuencias indeseables producidas por la TEC con análogas consecuencias indeseables producidas por los psicofármacos, a la vez que evaluar el sufrimiento de los pacientes y el riesgo de suicidio, empleando uno u otro procedimiento. Desde el punto de vista comportamental no ha podido comprobarse ninguna consecuencia indeseable que no haya sido ya referida. Acaso por esto precisamente, en un amplio artículo publicado por Weiner, el autor se pregunte, entre irónico y escéptico, si la TEC causa algún daño cerebral (*Does ECT cause brain damage?*).

5. Terapias conductuales y cognitivas de la depresión

En realidad, el empleo de la terapia conductual y cognitiva, como el de la psicoterapia en general, en el tratamiento de la depresión es muy antiguo, disponiéndose de referencias bibliográficas que aconsejan su uso desde hace más de cuatro siglos. El reverendo Richard Baxter (1615-1691) aconseja encarecidamente el empleo de psicoterapia para el tratamiento de la depresión (*The Cure of Melancholy and Overmuch Sorrow by Faith and Physic*).

«La labor de aquellos que se cuidan de los pacientes angustiados y de las personas melancólicas —escribe el reverendo Baxter en el siglo XVII— es de dos clases: 1. Una prudente conducción de las mismas. 2. Medicamentos y dieta, un poco de cada... Ha de cogerse una persona que ejerza su ministerio de forma diestra y prudente... para aconsejarle, no sólo sobre su vida pública, sino privada. Quien en estos casos ejercita la prudencia, es pacífico y no litigante, con opiniones certeras y sin rarezas... No rechaza el espec-

to somático del paciente, aun cuando le sea adverso y crea que la mente es lo único que enferma, debe estar convencido de ello» (Baxter, 1830).

El empleo de la terapia cognitiva (en lo sucesivo, TC) tiene su origen en 1960, cuando un psicoanalista, Beck, descubre la ineficacia de las terapias psicoanalíticas, especialmente centradas en el análisis de los conflictos sexuales. Beck afirmó entonces que los pacientes depresivos y ansiosos dependen menos de sus conflictos sexuales que de sus pensamientos e ideas. Concretamente, algunas de éstas hacen que el sujeto se autoevalúe negativa y erróneamente, perciba la realidad de forma negativa y anticipe negativamente lo que está por suceder. El autor introdujo, entonces, ciertas estrategias que, de forma activa y estructurada, podrían ser de utilidad para la modificación de las ocurrencias y pensamientos negativos en los depresivos.

A lo largo de estos veinticinco últimos años, las estrategias cognitivas se han multiplicado y diversificado, aplicándose en el tratamiento de muy variadas alteraciones psicopatológicas. Han aparecido también instituciones en las que se dedica un especial énfasis a la investigación de estos procedimientos (*Center for Cognitive Therapy at the University of Pennsylvania*).

Esta aproximación terapéutica da una gran importancia a las representaciones mentales de los pacientes que, como estímulos internos relevantes —y como pensamientos automáticos—, modelan y configuran el estilo comportamental depresivo. Estos pensamientos automáticos suelen ser vagos y no siempre bien formulados, no resultan de una deliberación reflexiva acerca de la realidad, son muy difíciles de detener por el paciente, quien cree firmemente en ellos, a pesar de su irrealidad y de su desconexión con la ló-

gica. Las teorías cognitivas postulan que estos pensamientos, como «estilos cognitivos», constituyen un importante factor etiológico en la producción de sentimientos disfóricos, conductas desajustadas y síntomas psiquiátricos. En consecuencia, en los pacientes depresivos hay un exceso de cogniciones negativas, que tienden a perpetuarse y cuya intensidad evoluciona paralelamente a la intensidad de la sintomatología depresiva. De aquí que el depresivo se perciba a sí mismo de forma negativa, perciba el mundo también negativamente y anticipe negativamente el futuro.

Estas cogniciones se organizan en forma de «esquemas cognitivos» que arrastran con ellos asunciones, premisas, inferencias, atribuciones y modos de procesar la información típicamente depresivos, determinando percepciones, expectativas y comportamientos en el paciente, también típicamente depresivos.

De lo que se trata con estas estrategias es, en última instancia, de construir un estilo cognitivo nuevo, un nuevo modo de pensar, capaz de actuar de forma contrapuesta al perfil cognitivo típico de la depresión. Es decir, se interviene por vía cognitiva para modificar (o reestructurar) el modo de pensar depresivo y, a su través, incidir sobre los sentimientos depresivos.

En este último cuarto de siglo, las TC han demostrado su eficacia en el tratamiento de la depresión. Estos resultados son congruentes con muchas de las informaciones clínicas de que disponíamos, como el hecho de que haya depresiones provocadas por factores psicológicos, que actuaban como factores desencadenantes, precipitantes, suscitadores o mantenedores de la sintomatología depresiva (Akiskal y col., 1978; Blaney, 1977); el hecho de que otros cuadros depresivos estén fuertemente vinculados al

flujo estimular ambiental y a los refuerzos positivos o negativos que inciden sobre el paciente, por lo que se suponía que, cambiando éstos, se modificaría la depresión (Paykel y col., 1975; Polaino Lorente, 1984; Shipley, 1973, etc.); y el hecho de que, cuando un depresivo percibe que puede autocontrolar su conducta o experimenta que operativa y funcionalmente puede ejercer un cierto control sobre su medio, mejora su sintomatología depresiva (Lewinstohn, 1974).

Quien esto escribe se ha ocupado con anterioridad de este tema en repetidas ocasiones (Polaino Lorente, 1984a, 1984b, 1985, 1987), por lo que remite al lector interesado a esas publicaciones.

Sintetizo a continuación las características específicas que son propias de las TC:

1. La TC constituye un modo de terapia estructurada y rigurosamente diseñada para el tratamiento de los factores específicamente cognitivos implicados en las conductas depresivas reactivas, sean éstas moderadas o severas.

2. La TC abarca un bloque de estrategias integradas con las que el paciente y el terapeuta trabajan juntos y de forma activa.

3. La TC se propone los objetivos siguientes: 1) identificar y modificar las alteraciones cognitivas del paciente; 2) hacer explícito el esquema cognitivo subyacente al comportamiento depresivo; 3) incrementar el repertorio adaptativo del paciente para la conducta de solución de problemas, y 4) examinar, junto con el paciente, la evidencia en pro y en contra del pensamiento automático distorsionado.

4. La TC se sirve de estrategias y situaciones, diseñadas *ad hoc*, para la identificación de los desórdenes cognitivos del paciente. A este fin se asignan tareas comportamentales al sujeto depresivo, de

modo que pueda experimentar y registrar qué situaciones y qué problemas considere él, especialmente insuperables. Mediante pruebas empíricas y análisis verbal se esclarecen las creencias y los modos de atribución en que están asentados los esquemas cognitivos depresógenos.

5. La TC entrena al paciente, a través de las anteriores estrategias, de manera que sea el propio paciente quien obtenga la información relevante, para que, ayudándose de ella, pueda incrementar la interpretación-atribución de las situaciones estimulares que, hasta entonces, son funcionalmente depresógenas.

6. La TC encamina al paciente a que aprenda que asumir su alterada construcción de la realidad es el primer paso que debemos dar en el tratamiento de sus síntomas depresivos.

El terapeuta, a la vez que entrena al enfermo en estas actividades, puede ir introduciendo las estrategias de intervención que considere pertinentes, en función de las exigencias que el paciente y sus circunstancias le impongan.

7. El terapeuta debe seleccionar, de acuerdo con su paciente, el área sobre la que incidirá fundamentalmente su trabajo. En la TC de la depresión son prioritarios algunos temas y manifestaciones cognitivas. Sintetizamos a continuación, a modo de orientación, algunos de los aspectos preferenciales sobre los que el terapeuta debe centrarse y en lo posible incidir allí con las estrategias de intervención que considere más pertinentes.

- a) Premisas y/o asunciones que son inferidas de un modo persistente y repetitivo.
- b) Tematizaciones más frecuentes y conclusiones estereotipadas a las que llega el paciente, cualesquiera que sean las situaciones estimulares que le rodean.

- c) Sentimientos de desaprobación, autoestima negativa y/o dependencia suscitados bien por sus cogniciones, bien por el ámbito ecológico familiar. Premisas irreales que sostienen estas asunciones negativas.
- d) Elucidación del modo en que el paciente examina, atribuye y procesa la información estimular de su ambiente para inferir esas conclusiones erróneas.
- e) Reexamen, con ayuda del terapeuta, del proceso cognitivo que genera las conclusiones erróneas, de modo que pueda aprender el paciente otras estrategias cognitivas contrapuestas a las anteriores.
- f) Reformulación y reatribución de las percepciones y cogniciones con objeto de establecer una conducta más real y ajustada.
- g) Observación y registro de las contingencias externas que hacen emerger, reactivan o sostienen este set cognitivo negativo. Propuesta de modificación para esas contingencias.
- h) Entrenamiento del paciente en la evaluación y reformulación de las estrategias e hipótesis sugeridas por su terapeuta, de forma que pueda verificar o refutar la validez y la eficacia de aquéllas, respecto de la modificación de conducta.
- i) Las estrategias deben estructurarse con toda claridad, marcándose los objetivos y las secuencias de los pasos o etapas a seguir. La flexibilidad de la programación es muy conveniente y debe estar en función de la evolución experimentada por el enfermo.
- j) El terapeuta no debe fundamentar sus estrategias en el autoritarismo ni en la sugestión. Cada área del programa debe fundamentarse en datos que puedan ser comprobables, tanto por el paciente como por el terapeuta.

A través del análisis de estos datos, el paciente puede evaluar los resultados que va consiguiendo y, a través de éstos, modificar su propio sistema atribucional.

- k) El terapeuta debe procurar limitar sus intervenciones sin discutir o pretender invalidar las argumentaciones, interpretaciones o sentimientos del paciente. Su misión se restringe a observar, cuantificar, registrar y evaluar la conducta depresiva de éste. Sobre esta evaluación se construyen más tarde las hipótesis explicativas, y en función de éstas se diseñan las estrategias que habrán de emplearse.

El intercambio de información entre el terapeuta y el paciente debe atenerse a los anteriores datos objetivados, sin necesidad de apelar a otros argumentos interpretativos y hermenéuticos de dudosa eficacia.

Junto a estas estrategias suelen, casi siempre, emplearse otros procedimientos auxiliares que se agrupan hoy bajo la denominación de terapia comportamental, aunque en algunos de ellos resulte muy difícil la distinción entre terapia cognitiva y terapia comportamental. Me refiero, por ejemplo, al entrenamiento en relajación (Schultz, 1969), a la desensibilización imaginaria, cognoscitiva, en vivo, sistemática o implosiva (Wolpe, 1973; Marks, 1981), a los procedimientos aversivos con sensibilización encubierta (Kanfer y col., 1972), al entrenamiento en solución de problemas (Kurlander, 1979), al entrenamiento en aprendizaje de escape y de evitación activa y/o pasiva (Seligman, 1976), al entrenamiento observacional mediante el autocontrol de la retroalimentación (Gunn, 1979), etc.

Aunque la eficacia terapéutica generada por estas técnicas está bien comprobada en algunos pacientes, no obstante,

continúa abierta la polémica cuando se compara su eficacia con la obtenida por el empleo de psicofármacos. Por el momento, no parece que la polémica vaya a decaer, pero, sin entrar en ella, hoy disponemos de criterios que nos permiten aproximarnos al enfermo y saber cuál es el procedimiento terapéutico a seguir, del que cabe esperar una mayor eficacia.

Así, por ejemplo, siguiendo a Beck y col. (1979), las indicaciones para el empleo de la TC aisladamente en el tratamiento de la depresión serían las siguientes: el fracaso de la respuesta terapéutica del paciente después de haberse empleado adecuadamente dos fármacos antidepresivos; la respuesta parcial e insatisfactoria a la adecuada dosis de antidepresivos, cuando hay un fracaso parcial o total tras el empleo aislado de otras psicoterapias tradicionales; la existencia de un diagnóstico de desorden afectivo menor o depresión reactiva; la presencia de sentimientos depresivos reactivos a acontecimientos ambientales; la presencia de correlación entre estos sentimientos y las cogniciones negativas; la ausencia de alucinaciones y delirios, estando intacta la capacidad de concentración y de memoria; y la incapacidad para tolerar la medicación, sea por sus efectos secundarios indeseables o sea por suponer un excesivo riesgo para el paciente.

A las indicaciones señaladas por Beck, el autor de estas líneas añadiría otras: la edad del paciente, ya que los jóvenes responden mejor a estas estrategias que los ancianos y adultos; el nivel cultural (cuanto mayor sea éste, más fácil es obtener una buena respuesta terapéutica); la fluidez verbal y la capacidad intelectual, así como la motivación y las expectativas que el paciente tenga respecto de estas intervenciones. La personalidad del terapeuta es también un factor que contribuye de forma importante al éxito del tratamiento,

por lo que deberá evaluarse siempre que sea posible.

Entre las indicaciones que aconsejan el empleo combinado de TC y psicofármacos se encuentran las siguientes: episodios depresivos mayores que remiten tras el empleo de antidepresivos y en los que se produce una disminución de los síntomas vegetativos; depresiones recurrentes en las que la medicación ha sido eficaz; pacientes depresivos, cuyos familiares han respondido bien al tratamiento con antidepresivos; pacientes depresivos cuya respuesta a la medicación es parcial o incompleta; pacientes en los que su adherencia (*compliance*) al tratamiento medicamentoso es muy pobre, mejorándose dicha adherencia tras el empleo, para este fin, de la TC; y pacientes depresivos en los que hay una historia, crónica o intermitente, de conductas y funciones maladaptativas.

La combinación de ambos procedimientos ha sido estudiada recientemente por tres equipos diferentes (New Haven-Boston, Baltimore y Filadelfia) bajo el patrocinio de la *Psychopharmacology Research Branch*, del Instituto Nacional de Salud Mental (Lipman y col., 1975; Friedman, 1975; Paykel y col., 1976). Los resultados de estos equipos fueron coincidentes en señalar que las psicoterapias actúan específicamente sobre aquellas áreas comportamentales no específicamente depresivas (relaciones interpersonales, adaptación al ambiente, afrontamiento del estrés, etc.), pero que, estando asociadas a ellas, pueden aminorar la eficacia terapéutica en la depresión. Simultáneamente, se comprobó también que los fármacos tienen un efecto positivo sobre la psicoterapia, haciendo que el paciente sea más accesible a estas intervenciones. Por otro lado, la psicoterapia puede contribuir a optimizar la adherencia del paciente al tratamiento farmacológico.

Aunque parece que uno y otro procedimientos actúan selectivamente sobre áreas comportamentales y sintomatológicas muy distintas —efectos independientes—, cada uno de ellos interactúa con el otro, reforzando su eficacia —efecto de interacción—. En cualquier caso, no ha podido demostrarse en ninguna de estas investigaciones la existencia de una interacción negativa entre psicofármacos y psicoterapia.

No existen indicaciones para el empleo de las TC, estando *contraindicadas* cuando los pacientes depresivos presentan una alteración orgánica cerebral asociada, son consumidores de alcohol y de drogas, la depresión se acompaña de severos síntomas vegetativos, están presentes alteraciones somáticas asociadas, no existe evidencia de importantes alteraciones cognitivas, o la depresión ha sido inducida por factores iatrogénicos (Lerner, 1983).

Bibliografía

- Abrams, R. (1982): «Clinical Prediction of ECT response in depressed patients». *Psychopharmacology Bulletin*, 18:48-50.
- Akiskal, H. S., et al. (1978): «The nosological status of neurotic depression.» *Archives of General Psychiatry*, 35:756-766.
- Alexopoulos, G., et al. (1984): «Unilateral electroconvulsive therapy: an open clinical comparison of two electrode placements». *Biological Psychiatry*, 19:783-787.
- Asberg, M., y col. (1976): «Serotonin depression -A biochemical subgroup within the affective disorders?» *Science*, 191:478-480.
- Baxter, R. (1830): En *The Practical Works of the Reverend Richards Baxter*, editado por W. Orme. Londres: James Duncan Publ. pp. 235-285.
- Beck, A. T., y col. (1979): *Cognitive therapy of depression*. Nueva York: Guilford.
- Bennet, W. G., y col. (1983): «EEG and treatment of hospitalized aggressive children with haloperidol or lithium.» *Biological Psychiatry*, 18(12): 1427-1440.
- Bowers, H. B.; y col. (1983): «Correlates of lithium response in psychotic-affective syndromes.» *Comprehensive Psychiatry*, 24:469-475.
- Breggin, P. R. (1979): *Electro-shock*. Nueva York: Springer Publishing Company.
- Cade, J. (1949): «Lithium salts in the treatment of psychotic excitement». *Medical Journal of Australia*, 2:349-352.
- Campbell, M., y col. (1984): «Psychopharmacological treatment of children with the syndrome of autism.» *Pediatrics Annals*, 13:309-316.
- Cohen, B. M., y col. (1982): «Amoxapine: neuroleptic as well as antidepressant?» *American Journal of Psychiatry*, 139:1165-1167.
- Coppen, A., y col. (1982): *Handbook of affective disorders*. En E.S. Paykel (Ed.). Nueva York: Guilford.
- Coppen, A., et al. (1985): «Does the dexamethasone suppression test predict antidepressant treatment success?» *British Journal of Psychiatry*, 146:294-296.
- Coryell, W., y Zimmerman, M. (1984): «Outcome following ECT for primary unipolar depression: a test of newly proposed response predictors.» *American Journal of Psychiatry*, 141:862-866.
- Chambers, W. J., y col. (1982): «Psychotic symptoms in prepubertal major depressive disorder.» *Archives of General Psychiatry*, 39:921-927.
- Dale, P. G. (1980): «Lithium therapy in aggressive mentally subnormal patients.» *British Journal of Psychiatry*, 137:469-474.
- De Montigny, C., y col. (1981): «Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders.» *British Journal of Psychiatry*, 138:252-256.
- Dominguez, R. A., y col. (1985): «A double-blind placebo-controlled study of fluvoxamina and imipramina in depression.» *Journal of Clinical Psychiatry*, 46:84-87.
- Fink, M. (1979): *Convulsive Therapy-Theory and Practice*. Nueva York: Raven Press.
- Fink, M. (1982): «Predictors of outcome in convulsive therapy.» *Psychopharmacology Bulletin*, 18:1032-1041.
- Garfield, E. (1979): «Electroconvulsive therapy: malignant or maligned?» *Current Contents*, 42:5-9.
- Geller, B., y col. (1983): «Nortriptyline in major depressive disorder in children: Response

- steady state plasma levels, predictive kinetics and pharmacokinetics». *Psychopharmacology Bulletin*, 19:62.
- Hollister, L. E. (1978): *Clinical pharmacology of psychotherapeutic drugs*. Nueva York: Churchill, Livingstone.
- Home, R. L., y col. (1985): «Comparing bilateral to unilateral ECT in a randomized study with EEG monitoring». *Archives of General Psychiatry*.
- Jefferson, J. W. (1982): «The use of lithium in childhood and adolescence: an review». *Journal of Clinical Psychiatry*, 43:176-177.
- Jefferson, J. W., y col. (1983): *Lithium Encyclopedia for Clinical Practice*. Madison, WI: Lithium Information Center.
- Kawamiej, et al. (1984): (Citado en el Current affective illness de junio 85): *Canadian Journal of Psychiatry*, 29:7:605-608.
- Kurlander, H., et al. (1979): *Learned Helplessness, Depression and Prisoner's Dilemma*. Submitted.
- Lancaster, N. Po., y col. (1958): «Unilateral Electroconvulsive therapy». *Journal of Mental Science*, 104:221-227.
- Larsen, J. K. (1985): «Dexamethasone suppression test, THR test and Newcastle II depression rating the diagnosis of depressive disorders». *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 71:499-505.
- Lasch, C. (1979): *The Culture of Narcissism*, Nueva York: Warner Books, p. 351.
- Lerner, S. (1983): «Cognitive Therapy». *Carrier Letter*, 92:1-4.
- Lewinsohn, P. M. (1974): «Clinical and Theoretical aspects of depression». En K. S. Calhoun, H. E. Adams y M. Mitchell (Eds.), *Innovative treatment methods of psychopathology*. Nueva York: John Wiley and Sons.
- Marks, I. M. (1981): *Cure and care of neuroses*. Nueva York: John Wiley and Sons.
- McCreadie, R. G., y Morrison, D. P. (1985): «The impact of lithium in South-West Scotland». (I, II, III). *British Journal of Psychiatry*, 146:70-80.
- Niess, A., y Robinson, D. S. (1982): «Monoamine oxidase inhibitors». En E. S. Paydel (ed.), *Handbook of affective disorders*. Nueva York: Guilford Press.
- Nolen, W. A., y col. (1985): «L-5HPT in depression resistant to re-uptake inhibitors. An open comparative study with tranylcipromine». *British Journal Psychiatry*, 147:16-22.
- Nortwick Park (1984): *British Journal of Psychiatry*, 144:227-237.
- Paydel, E. S., y col. (1976): *Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol.* 9: 127-136.
- Petti, T. A., y Law, W. (1982): «Imipramine treatment of depressed children: A double-blind pilot study». *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2: 107-110.
- Pippard, J., y Ellam, L. (1981): *Electroconvulsive treatment in Great Britain, 1980: A report to the Royal College of Psychiatrists*. Londres: Headley (Gaskell).
- Polaino-Lorente, A. (1984a): «Algunos aspectos de las terapias comportamental y cognitiva en el tratamiento de las depresiones reactivas». En E. Mayor, y F. S., Labrador, *Manual de modificación de conducta*. Ed. Alhambra, pp. 661-690. Madrid.
- Polaino-Lorente, A. (1984b): *Depresión: actualización psicológica de un problema clínico*. Ed. Alhambra, Madrid.
- Polaino-Lorente, A. (1985): *La depresión*. Ed. Martínez Roca. Barcelona.
- Polaino-Lorente, A. (1987): «Terapia cognitiva y conductual en la depresión: una revisión polémica y crítica». En A.N.I.S.: *Terapias conductuales y cognitivas en Psicopatología infantojuvenil*. Ed. Alhambra, Madrid, pp. 120-149.
- Preskorn, S. H., y col. (1982): «Depression in children: Relationship between plasma imipramine levels and response». *Journal of Clinical Psychiatry*, 43:450-453.
- Price, L. H., y col. (1985): «Efficacy of lithium-tranylcipromine treatment in refractory depression». *American Journal of Psychiatry*, 142:619-623.
- Puig-Antich, J., y col. (1981): «Prepubertal endogenous major depressive hyposecrete growth hormone in response to insulin induced hypoglycemia». *Journal of Biological Psychiatry*, 16:801-818.
- Quitkin, F. M., y col. (1984): «Duration of antidepressant drug treatment. What in an adequate trial?» *Archives of General Psychiatry*, 147:593-597.
- Rickels, K., et al. (1980): «Relapse after short-term drug therapy in neurotic outpatients». *International Pharmacopsychiatry*, 15: 186-192.
- Roose, S. P., y col. (1979): «Cardiac sinus node dysfunction during lithium treatment». *American Journal of Psychiatry*, 136:804-806.

- Rosenberg, J., y Pettinati, H. M. (1984): «Differential memory complaints after bilateral and inilateral ECT». *American Journal of Psychiatry*, 141:1071-1074.
- Sackeim, H. A., y col. (1983): «Anticonvulsant and antidepressant properties of electroconvulsive therapy: A proposed mechanism of action». *Biological Psychiatry*, 18:1301-1310.
- Schubert, D. S. P. (1973): «The effects of lithium and other antidepressant medications on the autonomic nervous system». *Current Therapeutic Research*, 15(11):862-865.
- Shiple, C. R. (1973): «Pilot Study of a treatment for psychological depression». *Journal of Abnormal Psychology*, 82:372-376.
- Strober, M., y Carlson, G. (1982): «Bipolar illness in adolescents with major depression». *Archives of General Psychiatry*, 39:549-555.
- Sugerman, A. A., y col. (1983): «Refractory depression and its treatment». *Carrier Letter*, 91.
- Task Force Report, 14* (1978): American psychiatric Association. Washington DC.
- Van Praag, H. M. (1977): «Indoleamines in depression». En *Hand-book of Studies on Depression*. Excerpta Médica. Amsterdam, 303.
- Varga, E. (1984): «Tegretol in affective disorders». *Carrier Letter*, 94.
- Weiner, R. D., y col. (1984): «ECT stimulus parameters and electrode placement: Relevance to therapeutic and adverse effects». En *ECT: Basis Mechanism*, (B. Lerer, R. D. Weiner, y R. H. Belmaker, Eds.), Londres: John Libey and Co., pp. 139-147.
- Weiner, R. D. (1985): «Electroconvulsive therapy. Contemporary Issues». *Carrier Letter*, 105.
- White, K., y col. (1981): «Combined MAOI-tricyclic antidepressant treatment: a re-evaluation». *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1:264-282.
- Wolpe, J. (1973): *The practice of Behavior Therapy*. Pergamon Press.