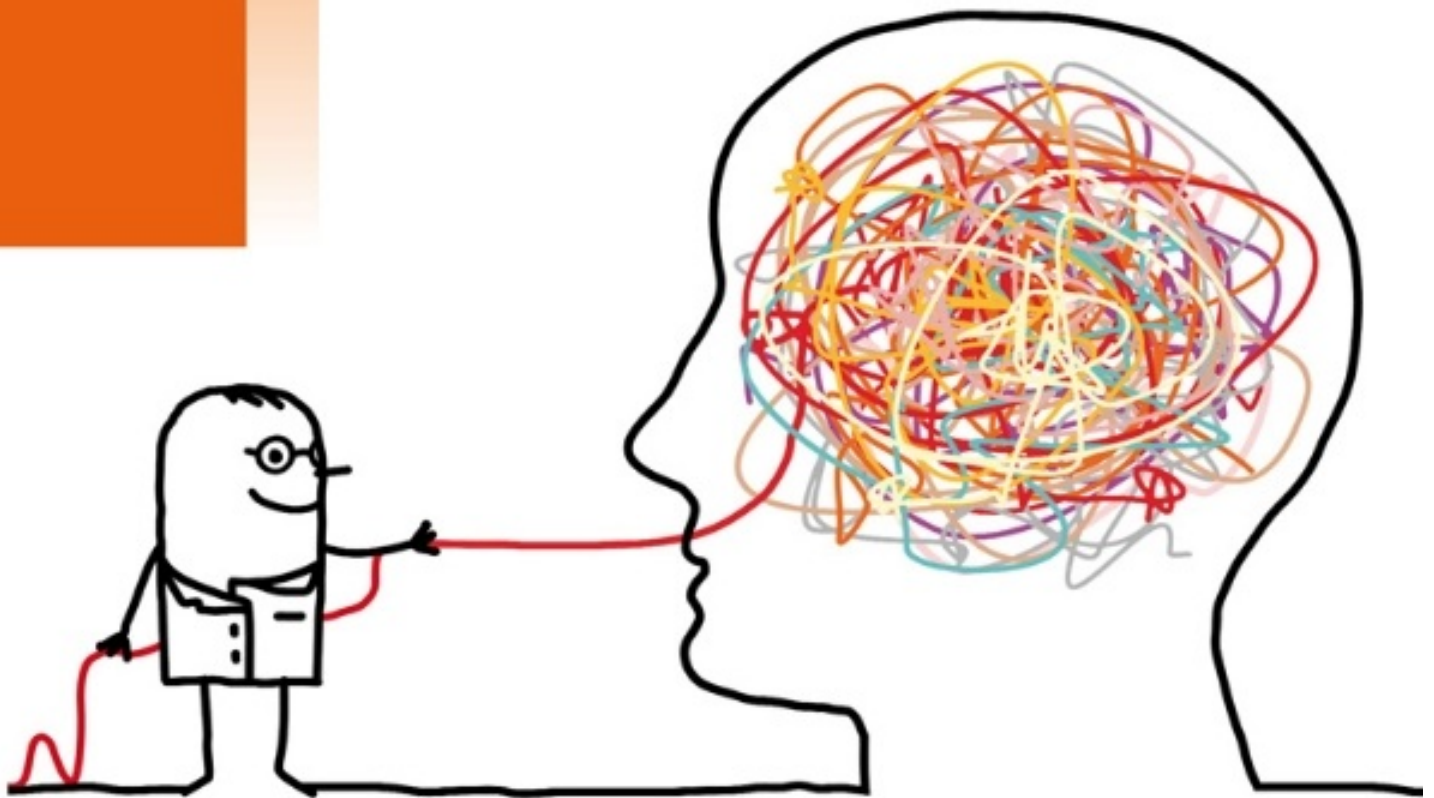


Psicología

Psicofarmacología, terapias psicológicas y tratamientos combinados (I)

Utilidad comparada en
los trastornos mentales

Alberto Fernández Teruel



EDITORIAL UOC

**Psicofarmacología,
terapias psicológicas
y tratamientos combinados (I)**

**Utilidad comparada
en los trastornos mentales**

Alberto Fernández Teruel



Diseño de la colección: Editorial UOC

Primera edición en lengua castellana: junio 2010

© Alberto Fernández Teruel, del texto

© Imagen de la portada: Istockphoto

© Editorial UOC, de esta edición

Rambla del Poblenou 156, 08018 Barcelona

www.editorialuoc.com

Realización editorial: Carrera edició, S.L.

Edición digital: Grammata.es

ISBN: 978-84-9788-974-2

Ninguna parte de esta publicación, incluyendo el diseño general y el de la cubierta, puede ser copiada, reproducida, almacenada o transmitida de ningún modo ni a través de ningún medio, ya sea electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación, de fotocopia o por otros métodos sin la previa autorización por escrito de los titulares del copyright.

Alberto Fernández Teruel

Es Profesor Titular del Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal de la Universidad Autónoma de Barcelona. Ha sido Profesor Titular de Psicobiología en la Facultad de Psicología de Santiago de Compostela, y Profesor Invitado Visitante en varias universidades españolas, así como en la Universidad de Cagliari (Cerdeña, Italia) y en el “*ETH-Zentrum-Zürich*” (Suiza). Es Director del Laboratorio Animal de Psicología Médica (Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona) y del Grupo de Investigación Consolidado (SGR) vinculado a dicho laboratorio. Ha publicado más de 110 artículos, en su mayoría internacionales, en revistas científicas especializadas en Psicofarmacología, Psicología y Neurociencia, así como varias monografías y libros, entre los que destacan *L'estimulació infantil* (1994; junto Rosa M^a Escorihuela y Adolf Tobeña), *Farmacología Conductual* (2000), y *Farmacología de la Conducta*” (2008). Recibió el «Premio Ciudad de Barcelona de Ciencia-1992» (junto a Rosa M^a Escorihuela y Adolf Tobeña), además de otros premios de investigación de l'*Institut d'Estudis Catalans* (1988) y de la *Societat Catalana de Recerca i Teràpia del Comportament* (1989, 1990).

A ella:

*Una sonrisa,
que paraliza lágrimas,
tristes por no mirarla;*

*Unruiseñor que se posó un día,
en la cornisa,...,
y no voló.*

*Una esperanza que se quedó,
y zurció,...,
el alma.*

Para ella!.

Introducción

La eficacia de las terapias psicológicas basadas en la evidencia empírica, esto es, en su capacidad para producir mejoras clínicas significativas en gran variedad de trastornos mentales y/o de conducta, está fuera de toda duda razonable. Es un hecho científico, como en la presente obra se muestra.

La eficiencia, o relación entre costes y beneficios, de las terapias psicológicas (las basadas en la evidencia empírica) es un tópico que aún se halla bajo continua discusión. Para valorar la eficiencia de estas terapias en comparación con otras (por ejemplo, en relación con los tratamientos psicofarmacológicos) deben tenerse en cuenta no sólo los costes y beneficios a corto plazo, sino la evolución de los pacientes (mantenimiento de los beneficios terapéuticos y las recaídas) mucho después de haber finalizado un tratamiento o terapia determinada.

Si se valora de ese modo, por ejemplo considerando los estudios en los que se hace seguimiento de los pacientes durante 1-2 años tras la retirada de un tratamiento psicofarmacológico o de una terapia psicológica, se observa sistemáticamente que las recaídas (superiores, en conjunto, al 50% de pacientes en el primer año de seguimiento) resultan muy significativamente menos frecuentes en los pacientes que han recibido terapia psicológica que en aquellos que recibieron tratamiento farmacológico. La relación coste/beneficio, la eficiencia, por tanto, es mayor en el caso de la terapia psicológica, siempre que (se supone) se realice la terapia más indicada (y fundamentada empíricamente) para cada caso. Cuando es así, los pacientes suelen utilizar menos los servicios médicos (Bados y cols. *International Journal of Clinical and Health Psychology* 2: 477502, 2002), lo que mejora la eficiencia terapéutica.

Hoy sabemos que tal eficiencia se debe a la protección contra las recaídas (sustancialmente mayor que en el caso de los psicofármacos), y que ello es debido a que las terapias psicológicas producen efectos cerebrales que (muy probablemente) perduran en paralelo a los cambios clínicos/conductuales.

La presente obra abunda en esos aspectos, haciendo un intento de actualizar los conocimientos y evidencias sobre qué tipo de terapia (farmacológica o psicológica) es más eficaz en cada trastorno, y cuándo y en qué condiciones la combinación de ambos tipos de tratamientos puede ser aún más beneficiosa para los pacientes que cualquiera de ellos aplicado solo.

Son aspectos de gran relevancia sociosanitaria, socioeconómica y, en definitiva, para la salud mental, dado el especialmente elevado índice de recaídas (y por tanto, de gasto y de problemas de calidad de vida) habituales en los pacientes con trastornos mentales y/o de

conducta.

Bellaterra, Barcelona, Marzo de 2010

Capítulo I

Aspectos generales sobre los psicofármacos y su combinación con terapias psicológicas

1. Clasificación de los psicofármacos y las sustancias psicoactivas: mecanismos genéricos de acción

Los psicofármacos, y las sustancias psicoactivas en general, pueden clasificarse según diferentes criterios. Uno de ellos puede ser en función de su mecanismo de acción, pero se hace difícil habida cuenta de que aquél no se conoce bien en muchos casos. Otro método de clasificación podría basarse en la estructura química. Sin embargo, sustancias con estructura muy similar presentan acciones farmacológicas muy diferentes, mientras que estructuras químicas muy diversas dan lugar frecuentemente a efectos farmacológicos similares. Por tanto, siguiendo principalmente las directrices de R. M. Julien (1995), hemos optado por presentar una clasificación resumida de las sustancias psicoactivas atendiendo a sus efectos conductuales y clínicos más característicos. La Tabla 1 presenta dicha clasificación, a la que hemos añadido un comentario sobre el principal (y genérico) mecanismo de acción de cada clase de fármacos o sustancias, siguiendo, además del autor arriba mencionado, los manuales de Bravo Ortiz, MF. (2002), J. De Pablo Rabassó (1996), G. Gómez-Jarabo (1997), S. M. Stahl (2002), Feldman y cols (1997) y Salazar M y cols (2005).

Tabla 1. Clasificación resumida de las principales sustancias psicoactivas, con ejemplos representativos y algunos mecanismos de acción genéricos

Tipo	Ejemplos	Acción genérica
I. Depresores del SNC, sedativos tradicionales no selectivos		
A. Barbitúricos	<i>Pentobarbital</i> <i>Fenobarbital</i> <i>Amobarbital</i>	+ GABAérgica * "
B. No barbitúricos, no benzodiazepínicos	<i>Meprobamato</i> <i>Hidrato de cloral</i>	? GABAérgica (?)
C. Alcoholes	<i>Alcohol etílico</i>	+ GABAérgica (NMDA, 5-HT, otras)
D. Anestésicos generales		Alteración de membranas neuronales (?)
II. Agentes ansiolíticos (tranquilizantes menores)		
A. Benzodiazepinas	<i>diazepam</i> <i>clordiazepóxido</i> <i>alprazolam</i>	+ GABAérgica (a través del receptor benzodiazepínico, o BZ)
B. No benzodiazepinas	<i>Zolpidem</i>	"
C. No benzodiazepinas, no pro-GABAérgicas	<i>Buspirona</i> <i>Gepirona</i> <i>Propranolol</i> <i>Clonidina</i>	- Serotonérgica(5-HT) - Noradrenérgica (NA)

'+', '-', indican estimulación o inhibición, respectivamente, del sistema neuroregulador señalado. >, >>, indican una acción relativa 'mayor' o 'mucho mayor' en el sistema situado a la izquierda de esos signos. '?', mecanismo de acción aún dudoso. «, indica una acción similar a la inmediatamente anterior. GABA (neurotransmisión GABAérgica): ácido gamma aminobutírico. BZ : receptor benzodiazepínico (sobre el que actúan las benzodiazepinas), ligado al complejo receptorial del GABA. 5-HT: serotonina. NA: noradrenalina. DA: dopamina. NMDA: subtipo de receptor central sobre el que actúa el glutamato.

Tabla 1. Continuación

Tipo	Ejemplos	Acción genérica
III. Agentes antiepilépticos (antoconvulsivantes)		
A. Clásicos	<i>Hidantoínas</i> (ej. <i>difenilhidantoína</i>) <i>fenobarbital</i> <i>primidona</i>	GABAérgico (?) +' GABAérgico
B. Benzodiacepinas	<i>Clonacepam</i>	"
C. Nuevos agentes	<i>Valproato sódico</i> (ácido <i>valproico</i>) <i>Carbamacepina</i>	" +' GABAérgico

IV. Agentes antidepresivos

A. Tricíclicos	<i>Imipramina</i> <i>Amitriptilina</i> <i>Clorimipramina</i> <i>Nortriptilina</i> <i>Desipramina</i>	+' NA y 5-HT +' 5-HT > NA +' 5-HT >> NA +' NA >> 5-HT +' NA >> 5-HT
B. No tricíclicos, o de la "2ª generación"	<i>Maprotilina</i> <i>Bupropión</i>	+'NA>5-HT +' Dopaminérgico DA
C. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (o 'ISRS')	<i>Fluoxetina</i> <i>Fluvoxamina</i> <i>Paroxetina</i> <i>Sertralina</i>	+' 5-HT " " "
D. 'IMAO': inhibidores de la monoaminooxidasa	Irreversibles: <i>Fenelcina</i> <i>Tranilcipromina</i> <i>Isocarboxácida</i> Reversibles: <i>Moclobemida</i>	+'NA y 5-HT " " " "

Tabla 1. Continuación

Tipo	Ejemplos	Acción genérica
V. Antimaniacos o estabilizadores del afecto		
A.	<i>Litio</i>	Proteínas G (?) (2º mensajeros ?)
B.	<i>Valproato sódico</i> (ácido <i>valproico</i>)	+' GABAérgico
C.	<i>Carbamacepina</i>	+' GABAérgico
D.	<i>Gabapentina</i>	'-' Canales de sodio
E.	<i>Lamotrigina</i>	" "
F.	<i>Nimopidina</i>	'-' Canales de calcio
VI. Antipsicóticos o neurolépticos (tranquilizantes mayores)		
A. Fenotiacinas	<i>Clorpromacina</i>	'-' DA (receptor D2)
B. Butirofenonas	<i>Haloperidol</i>	" "
C. Benzamidas	<i>Sulpiride</i>	" "
D. Antagonistas mixtos DA y 5-HT	<i>Clozapina</i> <i>Olanzapina</i> <i>Risperidona</i> <i>Ritanserina</i>	'-' 5-HT > DA " " '-' 5-HT >> DA " "

Tabla 1. Continuación

Tipo	Ejemplos	Acción genérica
VII. Sustancias que mejoran el rendimiento cognitivo: aprendizaje, memoria y demencias		
A. Nootrópicos	<i>Piracetam</i> <i>Aniracetam</i> <i>Oxiracetam</i>	(Incrementan el metabolismo cerebral y ATP)
B. Cerebroactivos (vasodilatadores)	<i>Codergocrina</i> (= <i>dihidroergotoxina</i>) Varios: <i>Antagonistas del Calcio</i>	NA, DA, 5-HT -' Calcio neuronal
C. Péptidos	<i>Vasopresina</i>	'+'receptores vasopresínicos
D. Pro-colinérgicos	<i>Tacrina</i> <i>Doneceplilo</i> <i>Rivastigmina</i> <i>Galantamina</i>	'+' Acetilcolina
E. Anti-glutamatérgicos	<i>Memantina</i>	Antagonista no competitivo de receptores NMDA del glutamato
VIII. Psicoestimulantes o estimulantes psicomotores		
A. Potenciadores de la transmisión DAérgica	<i>Cocaína</i> <i>Anfetaminas</i> <i>Derivados: metilfenidato</i>	'+' DA " "
B. Otros	<i>Cafeína</i> (y otras 'xantinas') <i>Nicotina</i>	'-' Adenosina '+' Acetilcolina

Tabla 1. Continuación

Tipo	Ejemplos	Acción genérica
IX. Analgésicos narcóticos: opiáceos		
A. Agonistas opiáceos	<i>Morfina</i> <i>Heroína</i> <i>Codeína</i> <i>Metadona</i>	('+' Receptores opiáceos endógenos del SNC)
B. Antagonistas opiáceos	<i>Naloxona</i> <i>Naltrexona</i>	'-' " "
C. Mixtos agonistas- antagonistas	<i>Buprenorfina</i>	'+' y '-' "

X. Psicodélicos y alucinógenos

A. Anticolinérgicos	<i>Escopolamina</i>	'-' Acetilcolina
B. Noradrenérgicos	<i>Mescalina</i> <i>MDMA (éxtasis)</i>	'+' NA "
C. Serotoninérgicos	<i>LSD</i> <i>Psilocibina</i>	'+' 5-HT "
D. Anestésicos	<i>Fenciclidina</i> <i>Ketamina</i>	'-' Glutamato(NMDA) "
E. 'Tetrahidrocannabinol' (THC)	<i>Marihuana</i> <i>'hashish'</i>	'+' Sistema THC

2. Aspectos generales de la combinación de terapias farmacológicas y psicológicas

La administración conjunta de tratamientos farmacológicos y psicológicos es común en la práctica clínica, aun a pesar de que la investigación sistemática de los efectos de tal combinación es aún bastante escasa (si la comparamos, por ejemplo, con la cantidad de estudios que se realizan para valorar los efectos de una de las terapias –farmacológica o psicológica– administradas solas). Por tanto, la administración de terapias psicofarmacológicas y psicológicas combinadas a los pacientes se lleva a cabo, en la práctica clínica cotidiana, sobre bases a menudo más intuitivas que fundamentadas en la investigación sistemática y empírica de sus resultados.

Al decir 'investigación sistemática' nos referimos a diseños experimentales/clínicos adecuados y suficientemente rigurosos como para permitir a los terapeutas (principalmente psiquiatras y psicólogos, y equipos conjuntos) la predicción de que determinada combinación de tratamientos aportará (o no) ventajas sobre las que tendría cualquiera de ellos – farmacológico o psicológico– por sí solo.

Al margen de lo anterior –que hace muy deseable la realización de estudios sistemáticos y bien diseñados, así como la revisión de los ya existentes (a lo que dedicamos este libro)– se dan algunos aspectos prácticos que influyen probablemente en la situación definida arriba. El

primero es el hecho de que **los tratamientos farmacológicos requieren fármacos (o medicamentos) que pueden adquirirse con relativa facilidad y que dan lugar a efectos relativamente rápidos, con el único esfuerzo del paciente de ‘tomarse la pastilla’ siguiendo las pautas indicadas.** En **segundo** término, las **terapias psicológicas requieren mayor esfuerzo, compromiso, motivación y constancia (disciplina) por parte del paciente, así como un terapeuta adicional, y sus efectos positivos aparecen (normalmente) más lentamente,** si bien *poseen la ventaja, en general, de ser más perdurables, más eficaces para la prevención de recaídas, y carecer de efectos secundarios* (como se mostrará a lo largo de este libro).

En la actualidad existe suficiente evidencia de que en el origen y curso de los diferentes problemas y trastornos psicológicos/psiquiátricos intervienen –de manera desigualmente conocida en función de los trastornos– factores biológicos y psicosociales. Hay acuerdo, además, en que los tratamientos no son de aplicación general sino que deben en cada caso adaptarse a las características del paciente si se pretende conseguir el mejor resultado terapéutico.

Otro aspecto a destacar, tal vez el más abandonado en la investigación sobre la eficacia de los tratamientos combinados, es la observación de que gran parte de los trastornos psicológicos/psiquiátricos **presentan un alto índice de recaídas** (como se verá, supera el 50% al cabo de 1-2 años de haber realizado un tratamiento eficaz), y por tanto, la comprobación de si un tratamiento (combinado o no) es más o menos eficaz **debe necesariamente acompañarse de estudios que incluyan seguimientos suficientemente prolongados (incluso de meses o años) de los pacientes,** aspecto que no es habitual en este tipo de investigaciones. Aún así, revisaremos (en el presente y en próximos capítulos) algunas de las investigaciones relevantes sobre este tema.

2.1. Combinación de tratamientos: posibles resultados positivos y negativos

Las ventajas y desventajas posibles de la combinación de tratamientos psicológico/conductuales y farmacológicos pueden enunciarse así:

a. Efectos positivos

1. Los psicofármacos pueden incrementar la adherencia al tratamiento psicológico/conductual.
2. Los tratamientos psicológicos pueden incrementar la adherencia a la terapia farmacológica.
3. Ambos tipos de tratamientos pueden presentar efectos sinérgicos sobre diferentes

síntomas o aspectos del trastorno que se trate. Ejemplo: En un paciente con ‘ataques de pánico y agorafobia’, mientras que un determinado fármaco puede reducir los ataques de ansiedad, una terapia conductual adecuada puede reducir las conductas desadaptativas.

4. Tratamientos farmacológicos y psicológicos pueden, también, presentar efectos aditivos (sumación de efectos) sobre uno o varios aspectos del trastorno.
5. Los tratamientos psicológicos pueden disminuir la reinstauración de sintomatología cuando la terapia farmacológica se está eliminando.

b. Efectos negativos

1. Los psicofármacos pueden reducir los síntomas y, como consecuencia, el paciente puede perder motivación por el cumplimiento completo del tratamiento.
2. Los psicofármacos pueden interferir directamente con los tratamientos psicológicos/conductuales (afectando la memoria o la atención...). Ejemplo: En su forma más extrema puede darse ‘**aprendizaje dependiente del estado**’, de modo que aspectos nuevos que el paciente debe aprender en el curso de una terapia conductual (como Terapia de exposición), puede no generalizarlos al **estado de ‘no medicación’** si los ha aprendido mientras estaba bajo tratamiento farmacológico. Por tanto, la mejora en síntomas podría perderse cuando el paciente deje de ser tratado farmacológicamente (Lader y Bond 1998; Marks 1983). El **aprendizaje dependiente de estado** es un fenómeno extensamente investigado en Farmacología Conductual en animales, y constituye un caso claro de como los conocimientos aportados por la disciplina básica pueden trasladarse a las aplicaciones clínicas.
3. Los psicofármacos pueden distorsionar la relación paciente-terapeuta, haciendo que el paciente asuma un papel demasiado pasivo.
4. Administrar psicofármacos es una tarea compleja que requiere exploración psicológica, para evitar, por ejemplo que el paciente pierda su confianza en su capacidad (autoeficacia) de ‘**aportar algo al tratamiento**’ y deposite todas sus expectativas de recuperación en ‘**agentes externos (los fármacos)**’. Esto es similar a situar al paciente en una posición de **incontrolabilidad**, en la que él no puede hacer nada, sino que todo lo que se puede hacer no depende de él.
5. La supresión de los tratamientos farmacológicos es también una tarea compleja que precisa de asistencia psicológica. Un ejemplo claro es la **supresión progresiva de un tratamiento con benzodiacepinas** (ej. el tranquilizante) que haya producido mejoría de síntomas de ansiedad, pero que también puede haber

producido una cierta dependencia. Si este es el caso, para evitar la reaparición de síntomas de ansiedad el tratamiento deberá reducirse paulatinamente (hasta suprimirlo por completo) y a menudo será necesaria y muy positiva clínicamente la asistencia con alguna terapia psicológica que asegure el buen fin del proceso.

2.2. Métodos de estudio controlado de la interacción entre tratamientos cuando se aplican de manera combinada

La combinación de terapias psicológicas y farmacológicas para el tratamiento de trastornos psicológicos/psiquiátricos puede dar como resultado que se **sumen los efectos de ambos** tratamientos, que **no sean más efectivos que cada uno de ellos por separado**, o incluso que **se resten eficacia entre ellos**. La forma adecuada de estudiar todas las posibles interacciones entre ambos tipos de tratamientos se ilustra en el diseño siguiente:

Tabla 2. Diseño de búsqueda de interacción entre el tratamiento psicológico y el tratamiento farmacológico

	FÁRMACO	
	Activo	Inactivo (Placebo)
Tratamiento Activo Psicológico	Ambos activos	Psicológico
Psicológico Control	Fármaco	Ambos inactivos

Esto es lo que se denomina un diseño factorial ‘2 x 2’, en el que cada paciente recibe dos tratamientos, activo o placebo, fármaco o ‘no fármaco’, y los grupos independientes que se generan son:

1. **Tratamiento psicológico control (inactivo) + Placebo (sustancia inactiva)**, o grupo ‘control doble’ que teóricamente valora la evolución de los pacientes en ausencia de tratamiento activo alguno;
2. **Tratamiento psicológico activo + Placebo (sustancia inactiva)**, o grupo control del tratamiento farmacológico que únicamente valora los efectos de la terapia psicológica.
3. **Tratamiento psicológico control (inactivo) + Fármaco**, o grupo control del tratamiento psicológico que únicamente valora los efectos del fármaco;
4. **Tratamiento psicológico activo + Fármaco**, grupo que valora los efectos de administrar los dos tratamientos (activos) conjuntamente.

Un diseño que aún mejora al anterior, pero que se usa raramente, incluye dos grupos adicionales: un **grupo de ‘Fármaco’** solo, y un grupo de **‘Tratamiento psicológico activo’** solo. Estos dos grupos permiten controlar, además de lo ya señalado y por comparación con

los grupos del diseño '2 x 2' descrito, si simplemente por administrar un 'placebo' (ej. pastillas de cierta sustancia inactiva sobre el sistema nervioso) o un 'tratamiento psicológico inactivo' (es decir, que de hecho no es estrictamente ningún tipo de terapia) los pacientes ya pueden experimentar efectos o cambios.

Los diseños factoriales, como el '2 x 2' mostrado, pueden también completarse añadiendo más niveles en los factores. Así, por ejemplo, tendríamos un diseño de '2 x 4' si en lugar de una dosis del fármaco usásemos 3 dosis. Ello permitiría estudiar las interacciones de la terapia psicológica con **las diferentes dosis del fármaco**, cosa que en muchos casos es importante porque puede ocurrir que la terapia psicológica y el tratamiento farmacológico a dosis bajas interaccionen positivamente, pero también que esto no ocurra así (e incluso la interacción pueda ser negativa) cuando se utilizan dosis más altas del fármaco.

Más adelante tendremos ocasión de comentar algunos estudios controlados en los que han usado estos diseños.

2.3. Diseños de caso único y líneas basales múltiples

Ante el problema ético de dejar pacientes sin tratamiento activo, como ocurre en diseños factoriales como el anterior, o cuando es difícil obtener muestras homogéneas (en cuanto al diagnóstico) y suficientemente grandes de pacientes, se usan también los diseños de caso único con múltiples líneas basales (Hersen 1986). En este diseño cada paciente que se incluye recibe todos los tratamientos, así como hay fases en que el tratamiento se suprime. El ejemplo más sencillo es el denominado diseño A-B-A, donde 'A' es línea basal sin tratamiento activo, y 'B' es la fase de administración del tratamiento activo. Estos procedimientos están, obviamente, más limitados que los que vimos arriba para la evaluación de interacciones entre diferentes tipos de tratamiento, pero presentan la ventaja de ser menos influidos por la variabilidad entre sujetos, puesto que aquí cada sujeto/paciente ejerce como su propio control al compararse los efectos de las diferentes fases de tratamiento (fases 'B', 'C', etc) con las medidas obtenidas durante las fases control o de 'línea basal' (fase 'A') del mismo sujeto.

3. Bibliografía

- Barchas, J.D., Berger, P.A., Cianarello, R.D. y Elliot, G.R.** (1977). *Psychopharmacology. From theory to practice*. New York: Oxford University Press.
- Biggio, G. y Costa, E.** (Eds.) (1986). *GABAergic transmission and anxiety*. New York: Raven Press.
- Biggio, G. y Costa, E.** (Eds.) (1987). *Chloride channels and their modulation by neurotransmitters and drugs*. New York: Raven Press.

- Biggio, G., Concas, A. y Costa, E.** (Eds.) (1992). *GABAergic synaptic transmission. Molecular, Pharmacological and Clinical aspects*. New York: Raven Press.
- Bravo Ortiz, MF.** (2002). *Psicofarmacología para psicólogos*. Madrid: Editorial Síntesis.
- De Pablo Rabassó, J.** (1996). *Psicofarmacología y Terapia de Conducta*. Madrid: Fundación Universidad-Empresa.
- Feldman, R.S., Meyer, J.S. y Quenzer, L.F.** (1997). *Principles of Neuropsychopharmacology*. Massachusetts: Sinauer Associates.
- Finger, S.** (1994). *Origins of Neuroscience. A history of explorations into brain function*. New York: Oxford University Press.
- Gómez-Jarabo, G.** (Ed.) (1997). *Farmacología de la Conducta. Manual Básico para Psicoterapeutas y Clínicos*. Madrid: Síntesis.
- Gracia, D., Albarracín, A., Arquiola, E., Erill, S., Montiel, L., Peset, J.L. y Laín, P.** (Eds.) (1987). *Historia del medicamento*. Barcelona: Ediciones Doyma.
- Julien, R.M.** (1995). *A primer of Drug Action*. New York: W.H. Freeman and Company.
- Lader, M.H. y Bond, A.J.** (1998). Interaction of pharmacological and psychological treatments of anxiety. *British Journal of Psychiatry*, 173 (Suppl. 34), 42-48.
- Marks, I.M.** (1983). Comparative studies on benzodiazepines and psychotherapies. *L'Encéphale*, IX, 23B-30B.
- Salazar M, Peralta C, Pastor J.** (2005). *Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Snyder, S.H.** (1992). *Drogas y cerebro*. Barcelona: Prensa Científica.
- Spiegel, R.** (1989). *Psychopharmacology. An introduction*. New York: John Wiley & Sons.
- Stahl, S.M.** (1996). *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stahl, S.M.** (2002). *Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*. Barcelona: Ariel . (Traducción de *Essential Psychopharmacology*, 2nd Edition, Cambridge University Press, 2000).
- Velasco-Martín, A. y Álvarez-González, F.J.** (1988). *Compendio de Psiconeurofarmacología*. Madrid: Díaz de Santos.

Capítulo II

Integración de tratamientos farmacológicos y terapias psicológicas en los trastornos afectivos: I. Depresión

1. Introducción

Una de las características de los trastornos afectivos, y en particular de la depresión mayor, es su carácter recurrente, esto es, lo común son las recaídas incluso tras recuperaciones completas. Ello hace que no tenga mucho sentido plantearse el tratamiento (y la eficacia del mismo) de la depresión como un proceso a corto plazo. El problema de salud, por expresarlo así, persiste si el riesgo de recaída es alto. Considerar el tratamiento como algo a largo plazo, y la eficacia del mismo en función de su capacidad de prevenir las recaídas (y no sólo de mejorar la sintomatología inicial), son factores que complican enormemente la realización de estudios controlados adecuados. Pero ya existen algunos, tanto respecto a la depresión como a la manía y al trastorno bipolar, con resultados notables (y metodologías perfeccionables en algunos casos) que merecen ser destacados y conocidos por estudiantes y profesionales.

Resumiremos aquí algunos de esos estudios controlados, relevantes o representativos por su metodología y resultados, y finalizaremos con una visión general de lo que se puede concluir hasta hoy sobre la integración de ambos tipos de terapias en el tratamiento de la depresión mayor.

2. Resultados de estudios representativos en pacientes con depresión

Los estudios que mencionaremos reúnen ciertas características:

1. Son de los pocos que realizan seguimiento (entre 6 meses y varios años) para evaluar la frecuencia de recaídas o recurrencias de síntomas tras los diferentes tratamientos.
2. Los pacientes seleccionados presentaban depresión mayor (episodio depresivo mayor, o 'depresión unipolar').
3. Todos ellos utilizan antidepresivos tricíclicos (ATCs) como tratamiento farmacológico.
4. Son estudios en los que el tratamiento psicológico utilizado ha sido

predominantemente la **terapia cognitivoconductual** (de Beck; o TCC) o la terapia interpersonal (TIP; enfocada a la potenciación de las relaciones interpersonales) en algún caso.

5. Son estudios, en los que mayoritariamente, el método ha sido ‘**ciego**’ para los evaluadores, esto es, ellos no sabían qué tratamientos habían recibido los pacientes.

2.1. Estudios de combinación de TIP con ATCs

La terapia interpersonal (TIP) aborda, por lo general, áreas típicamente problemáticas en la depresión, como son la tristeza, y las disputas, conflictos y déficits interpersonales y sociales. Se dirige al paciente hacia el examen del contexto interpersonal que rodea la aparición del episodio depresivo, así como las consecuencias interpersonales del mismo, y se le instruye (de forma menos dirigida que en las terapias conductuales) para que potencie las habilidades sociales e interpersonales y recupere de nuevo su ‘rol’ normal.

Estudio 1

Weissman y cols (1974, 1979) realizaron estudios (n=81 pacientes) en los que la TIP se combinó con ATCs, y en los que el seguimiento fue de varios meses. No observaron interacciones ni efectos aditivos entre el tratamiento psicológico y el farmacológico, ni al considerar los efectos a corto plazo sobre la remisión de la sintomatología, ni tampoco en la prevención de recaídas.

Estudio 2

Por su parte, Klerman y cols (1974), en un estudio con 150 pacientes que ya habían respondido positivamente (es decir, su sintomatología había mejorado) al tratamiento inicial (de 4-6 semanas) con el ATC amitriptilina, observaron que el mantenimiento de los tratamientos (aproximadamente 1 año más) produjo los resultados siguientes en términos de recaídas:

– Recaídas: **Grupo ATC = Grupo TIP = Grupo ATC+TIP < Grupo Placebo**

Es decir, la combinación de TIP y el ATC no parece ser más eficaz en la prevención de las recaídas que cualquiera de los tratamientos por separado. No obstante, no es desdeñable el que los autores informaron de que en los grupos que recibieron TIP se obtuvo evidencia significativa de un **mejor ajuste social** de los pacientes.

2.2. Estudios de combinación de TCC con ATCs (Tabla 1)

Estudio 3

Blackburn y cols (1986) diseñaron un estudio con 64 pacientes divididos en 3 grupos: 1) grupo **TCC**; 2) grupo **ATC**; y 3) grupo **TCC+ATC**. En este estudio, y de manera más similar al uso clínico (donde, normalmente, un ATC no se administra sólo durante unas semanas, sino durante más de 3 meses), las terapias de los tres grupos se mantuvieron durante 6 meses, y el seguimiento se realizó hasta los 2 años de haberse iniciado. Los resultados, en términos de prevención de recaídas mostraron diferencias significativas entre los grupos, en el sentido siguiente:

- **6 meses de seguimiento: ATC (30%) > TCC (6%) > ATC+TCC (0%)**
- **24 meses de seguimiento: ATC (78%) > TCC (23%) = ATC+TCC (21%)**

Los resultados sugieren un considerable efecto protector de la TCC (mayor que el del ATC) contra las recaídas, aún 1.5 años después de finalizar el tratamiento.

Estudio 4

Simons y cols (1986) realizaron un estudio con 4 grupos (TCC, ATC, TCC+ATC, TCC+placebo; n=87 pacientes), en que combinaban el ATC nortriptilina con TCC. Observaron, tras un año de seguimiento, que considerando conjuntamente los grupos con el antidepresivo (combinando los que habían y no habían recibido TCC) se producían un 55% de recaídas, mientras que éstas disminuían (significativamente) al 27% si se consideraban los grupos que habían recibido TCC (con o sin el ATC administrado conjuntamente) en su conjunto. La relación entre la eficacia contra las recaídas de los diferentes tratamientos fue:

- **Recaídas: ATC (67%) > TCC+ATC (43%) > TCC (20%) = TCC+placebo (18%)**

Destaca el hecho de que tienden a producirse más recaídas cuando a la TCC se le suma el tratamiento con el antidepresivo (grupo TCC+ATC sin comparación con los otros dos grupos con TCC).

Estudio 5

Los resultados de la investigación anterior, en especial respecto a la ventaja de añadir TCC para prevenir recaídas, se confirmaron en un estudio posterior (Evans y cols. 1992, véase cita de este estudio en Wilson 1991, y en Feighner y Boyer 1991), esta vez tras un seguimiento de 2 años (n=107 pacientes). Evans y cols. evaluaron 4 grupos: 1) grupo **TCC** (3

meses); 2) grupo **ATC mantenido** (imipramina mantenida durante 15 meses); 3) grupo **ATC agudo** (imipramina durante sólo 3 meses –tratamiento habitual–); 4) grupo **TCC+ATC (TCC 3 meses, y ATC agudo –no mantenido–)**. Cabe mencionar que en ambos estudios (Evans y cols. 1992; Simons y cols 1986) se observó que la TCC y los ATCs produjeron efectos positivos comparables a corto plazo (3 primeros meses de tratamiento) en lo que respecta a su capacidad de reducir la sintomatología depresiva con la que los pacientes entraron en la investigación.

Por otra parte, tras los 2 años de seguimiento, el porcentaje de recaídas fue de:

– **ATC agudo (50%) > ATC mantenido (32%) > TCC+ATC y TCC (15% y 21%)**

Por tanto, la TCC durante 3 meses (grupos TCC y TCC+ATC) protege de las recaídas tanto o más, que el tratamiento mantenido (realístico, más habitual en la clínica) con el ATC, y bastante más que el tratamiento agudo (3 meses) con el ATC.

Estudio 6

Miller y cols. (1990) realizaron un estudio con 45 pacientes depresivos ingresados en un hospital. Fueron tratados con **TCC, ATCs o TCC+ATCs**. Los tratamientos tuvieron una duración de alrededor de 5 meses. A los 12 meses de seguimiento se hallaron resultados globales indicativos de una mayor eficacia terapéutica del tratamiento combinado. Pero, aún más relevante si cabe, un análisis más pormenorizado indicó que la asociación **TCC+ATCs** destacaba por su especial eficacia (incluso en la rapidez de reducción inicial de síntomas) en un **subgrupo de pacientes con ‘Alta Disfunción Cognitiva’**, y no así en los que presentaban **‘Baja Disfunción Cognitiva’**.

A pesar del limitado número de pacientes, este trabajo sugiere un avance cualitativo respecto al resto de estudios mencionados, como es el hecho de que ciertos tratamientos (ejemplo, la TCC o la TCC combinada con ATCs) puedan selectivamente aplicarse a ciertos subtipos de pacientes que presentan características especiales (como el grado de disfunción cognitiva) pudiendo prever *a priori* cuál de los tratamientos, o qué combinación concreta de ellos, es más probable que ofrezca los mayores efectos terapéuticos. Más estudios de este tipo, y más amplios, serán necesarios antes de poder llegar a tal nivel de predicción, pero posiblemente este sea un camino a seguir.

Tabla 1. Resumen de los estudios más relevantes sobre integración de Terapia Cognitivo-conductual (TCC) y tratamiento con antidepresivos tricíclicos (ATC).

Estudio	% recaídas	Seguimiento	Tratamientos
Blackburn y cols. (1986)			
	6%	6 meses	TCC (Mant.)
	30%	«	ATC (Mant.)
	0%	«	TCC+ATC (Mant.)
	23%	24 meses	TCC
	78%	«	ATC
	21%	«	TCC+ATC
Simon y cols. (1986)			
	20%	12 meses	TCC
	67%	«	ATC
	43%	«	TCC+ATC
	18%	«	TCC+Placebo
Evans y cols. (1992)			
	21%	24 meses	TCC
	32%	«	ATC (Mant.)
	50%	«	ATC(Agudo)
	15%	«	TCC+ATC (Agudo)
Miller y cols. (1990) *			
	(-)	12 meses	TCC
	(-)	«	ATC
	(-)	«	TCC+ATC

* En este último estudio (n=45) se observó que la **TCC+ATC** era más eficaz que los otros tratamientos en un subgrupo de pacientes con 'Alta Disfunción Cognitiva', mientras que ATC = TCC+ATC en eficacia cuando se consideraron los pacientes con 'Baja Disfunción Cognitiva' 'Mant.': Se refiere a tratamientos mantenidos (ver texto).
(-): No se dispone de estos datos.

Estudios 7, 8 y 9

Efectos de la TCC en la depresión severa recurrente o residual. Efectos terapéuticos muy a largo plazo (seguimientos prolongados) (Tabla 2)

Los estudios y resultados de la Tabla 2 son destacables por representar los seguimientos más prolongados realizados hasta ahora. Como se observa de nuevo, la TCC proporciona un más alto nivel de protección contra las recaídas que el tratamiento óptimo con antidepresivos. Especialmente relevante es, además, la constatación en el estudio de Hollon y cols. (2005) de que, 12 meses después de haber finalizado la TCC, este tratamiento protege contra las recaídas (30.8% de recaídas) tanto como si los pacientes continúan con tratamiento antidepresivo durante los mismos 12 meses (47.2% de recaídas en este subgrupo).

Tabla 2. Efectos preventivos de la TCC sobre las recaídas en depresión severa en estudios con seguimiento muy prolongado tras

Estudio	Seguimiento	TCC	CONTROL	Tratamientos
Fava y cols. (1994, 1996, 1998a-b, 2004) (n=40)	6 años	35%*	70%	1) Pacientes sin tratamiento con antidepresivos
	6 años	25%*	80%	
Paykel y cols. (1999, 2005) (n=158)	3.5 años	29%*	47%	2) Pacientes con tratamiento con antidepresivos
Hollon y cols. (2005) (n=104)	12 meses	30.8%*	76.2%	3) 47.2% en pacientes mantenidos con antidepresivos durante 1 año

* Diferencia significativa entre el grupo TCC y el CONTROL. Los % indican porcentaje de pacientes con recaída.

Este último dato da idea, por tanto, de que la relación costo/beneficio de la administración de TCC puede ser algo a tener muy en consideración, habida cuenta de su capacidad para prevenir las recaídas en un trastorno en que (como hemos visto) éstas constituyen, por su elevada frecuencia, un problema sanitario de primera magnitud.

Estudio 10

Efectos de la TCC en la depresión en adolescentes” (Tabla 3)

El estudio de March y cols. (2004; Tabla 3) es especialmente interesante porque, aunque no se hizo seguimiento posterior a la fase de tratamientos, es un estudio con una muestra muy amplia (n = 439), realizado en adolescentes con depresión severa y que permite la comparación entre las terapias combinadas (farmacológica y psicológica) y cada una de ellas administrada aisladamente. Además, el estudio incluyó un grupo ‘placebo’.

Este estudio mostró que la combinación de terapia cognitiva-conductual (TCC) más fluoxetina (FLUOX) era el tratamiento más beneficioso respecto a la mejoría clínica observable al finalizar los tratamientos (no hubo seguimiento posterior). Es importante destacar que el pensamiento suicida se presentó de forma clínicamente significativa en un 29% de los pacientes antes de iniciar los tratamientos, y el efecto clínico sobre este síntoma también fue mayor en el grupo TCC+FLUOX que en el resto de los grupos.

Tabla 3. Efectos terapéuticos de la TCC, sola o combinada con antidepresivo ISRS, sobre la depresión mayor en adolescentes.

Estudio	Grupos				Observaciones sobre resultados
March y cols. (2004) (n=439, 12-17 años)	TCC+FLUOX 71% #	FLUOX 60.6%*	TCC 43%	PBO 35%	Mejoría significativa de los 2 con fármaco. El TCC+FLUOX mostró la mayor mejoría, incluyendo reducción de ideas suicidas.

*Diferencia significativa respecto a los grupos TCC y PBO. # Diferencia significativa respecto a los otros 3 grupos en cuanto a mejoría clínica y a reducción de pensamiento suicida. FLUOX: Fluoxetina; PBO: Placebo.

3. Conclusiones sobre la integración de tratamientos en la depresión

Aun siendo conservadores, pueden extraerse las siguientes conclusiones (provisionales) de los estudios revisados y otros no incluidos aquí (para revisiones más extensas ver Feighner y Boyer 1991; Lange y Julien 1995; Paykel 2006; Wilson 1991):

1. Una primera consideración general es la que se refiere a qué mecanismos o procesos afectan primariamente los diferentes tratamientos (farmacológicos vs psicológicoconductuales). Así, mientras que la terapia farmacológica puede (y suele) mejorar el estado afectivo/anímico, la calidad del sueño, reducir la ansiedad, y ayudar al paciente a encontrar gratificantes las actividades cotidianas, el paciente deberá a su vez aprender a percibir el 'mundo' y a responder de forma diferente. Es decir, la terapia psicológica puede (y suele) afrontar la modificación de percepciones de ausencia de control y de inadaptación (ver, por ejemplo, Lange y Julien 1995).
2. Algunos trabajos realizados con terapia de conducta (no revisados aquí por no incluir combinación con fármacos) indican que es útil a largo plazo para prevenir las recaídas (Feighner y Boyer 1991).
3. Los estudios de combinación de tratamientos en que se utilizó la TIP indican que ésta favorece la adaptación (o ajuste) social a largo plazo, aunque no parece (sea sola o combinada con ATCs) poseer efectos muy destacables sobre la reducción de síntomas o sobre las recaídas.
4. La terapia cognitivo-conductual (TCC), tanto sola como en combinación con ATCs, presenta efectos favorables claros respecto a la prevención de recaídas. Algunos estudios indican incluso una **interacción positiva** en eficacia terapéutica a corto plazo –reducción de síntomas– entre TCC y ATCs (Miller y cols. 1990; Elkin y cols 1989 y Shea y cols 1992, ambos trabajos citados en Lange y Julien 1995; Silva y cols. 2004).
5. Con la salvedad del párrafo anterior, los ATCs solos pueden dar lugar a una

respuesta terapéutica inicial (reducción de síntomas) más rápida que las terapias psicológicas, aunque presentan una capacidad considerablemente menor de prevenir las recaídas o recurrencias.

6. Hay evidencia clara de que la terapia psicológica (en particular la TCC) mantenida después de la recuperación inicial (reducción de la sintomatología) es una técnica valiosa para la prevención de recaídas o recurrencias.
7. No existe evidencia clara, en la literatura o en los estudios aquí revisados (ver Feighner y Boyer 1991; Wilson 1991), de que se den interacciones negativas entre la TCC (u otras terapias psicológicas) y los ATCs. No obstante, parece necesario realizar estudios controlados de mayor envergadura, doble ciego, y con diseños factoriales completos, en los que se controlen o midan variables como 'pacientes que abandonan el estudio/tratamiento', interacciones entre los tratamientos dependiendo del momento en que se introducen o se suprimen, etc.

4. Bibliografía

- Blackburn, I.M., Eunson, K.M. y Bishop, S.** (1986). A two-year naturalistic follow-up of depressed patients treated with cognitive therapy, pharmacotherapy and a combination of both. *Journal of Affective Disorders*, 10, 67-75.
- Fava, G.A., Grandi, S., Zielezny, M., Canestrari, R. y Morphy, M.A.** (1994). Cognitive behavioural treatment of residual symptoms in primary major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry* 151, 1295-1299.
- Fava, G.A., Grandi, S., Zielezny, M., Rafanelli, C. y Canestrari, R.** (1996). Four-year outcome for cognitive behavioural treatment of residual symptoms in major depression. *American Journal of Psychiatry* 153, 945-947.
- Fava, G.A., Grandi, S., Zielezny, M., Canestrari, R. y Morphy, M.A.** (1998a). Six year outcome for cognitive behavioural treatment of residual symptoms in major depression. *American Journal of Psychiatry* 155, 1443-1445.
- Fava, G.A., Rafanelli, C., Grandi, S., Conti, S. y Belluardo, P.**(1998b). Prevention of recurrent depression with cognitive behavioural therapy: preliminary findings. *Archives of General Psychiatry* 55, 816-820.
- Fava, G.A., Ruini, C., Finos, L., Conti, S. y Grandi, S.** (2004). Six-year outcome of cognitive behaviour therapy for prevention of recurrent depression. *American Journal of Psychiatry* 161, 1872-1876.
- Feighner y Boyer, W.F.** (1991). *Tratamiento a largo plazo de la depresión*. Chichester: Wiley.
- Hersen, M.** (1986). *Pharmacological and behavioral treatment. An integrative approach*. New York: John Wiley & Sons.

- Hollon, S.D., DeRubeis, R.J., Shelton, R.C., Amsterdam, J.D., Salomon, R.M., O'Reardon, J.P., Lovett, M.L., Young, P.R., Haman, K.L., Freeman, B.B. y Gallop, R.** (2005). Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Archives of General Psychiatry* 62, 417-422.
- Klerman, G.L., DiMascio, A., Weissman, M., Prusoff, B. y Paykel, E.S.** (1974). Treatment of depression by drugs and psychotherapy. *American Journal of Psychiatry*, 131, 186-191.
- Lader, M.H. y Bond, A.J.** (1998). Interaction of pharmacological and psychological treatments of anxiety. *British Journal of Psychiatry*, 173 (Suppl. 34), 42-48.
- Lange, D.E. y Julien, R.M.** (1995). Integration of drugs and psychotherapy in treating mental disorders. En R.M. Julien (ed.), *A primer of drug action* (pp. 415-442). New York: Freeman.
- March, J., Silva, S., Petrycki, S., Curry, J., Wells, K., Fairbank, J., Burns, B., Domino, M., McNulty, S., Vitiello, B., Severe, J.** Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Team. (2004). Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 292, 807-820.
- Marks, I.M.** (1983). Comparative studies on benzodiazepines and psychotherapies. *L'Encéphale*, IX, 23B-30B.
- Paikel, E.S., Scott, J., Teasdale, J.D., Johnson, A.L., Garland, A., Moore, R., Jenaway, A., Cornwall, P.L., Hayhurst, H., Abbott, R. y Pope, M.** (1999). Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy. A controlled trial. *Archives of General Psychiatry* 56, 829-835.
- Paikel, E.S., Scott, J., Cornwall, P.L., Abbott, R., Crane, C., Pope, M. y Johnson, A.L.** (2005). Duration of relapse prevention after cognitive therapy in residual depression: a follow-up of controlled trial. *Psychological Medicine* 35, 59-68.
- Paikel, E.S.** (2006). Cognitive therapy in relapse prevention in depression. *International Journal of Psychopharmacology* doi:10.1017, 1-6.
- Simons, A.D., Murphy, G.E., Levine, J.L. y Wetzel, R.D.** (1986). Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression: sustained improvement over one year. *Archives of General Psychiatry*, 43, 43-48.
- Weissman, M.M., Prusoff, B.A., DiMascio, A. y cols** (1979). The efficacy of drugs and psychotherapy in the treatment of acute depressive disorders. *American Journal of Psychiatry*, 136, 555-558.
- Wilson, P.H.** (1992). *Principles and practice of relapse prevention*. New York: Guilford Press.

Capítulo III

Integración de tratamientos farmacológicos y terapias psicológicas en los trastornos afectivos: II. Manía y trastorno bipolar

1. Introducción

Aunque se incluyan también dentro de los denominados trastornos afectivos, existen ciertas categorías de ellos, caracterizadas por la presencia de síntomas *maníacos*, que por sus particularidades sintomatológicas y por la especificidad de su tratamiento merecen un capítulo diferenciado.

Los episodios maníacos se distinguen (principalmente) por la presencia de excesiva **autoestima, grandiosidad, disminución de la necesidad de dormir, locuacidad, sensación de ‘vuelo de ideas’ (pensamiento acelerado), distracción, hiperactividad e incluso actividades de alto riesgo**. Los desórdenes maníacos se han clasificado (véase Belloch y cols 1995) en dos tipos básicos, el *Episodio Maníaco* y el *Episodio Hipomaníaco*, distinguiéndose básicamente porque el segundo es menos importante y de menor duración que el primero. Cuando, como resulta frecuente, los episodios maníacos se alternan con episodios depresivos, hablamos de *trastorno (o depresión) bipolar*.

2. Psicofármacos estabilizadores del afecto: antimaníacos

2.1. El litio

Al contrario de otros psicofármacos, como los primeros antidepresivos (capítulo anterior), y antipsicóticos (ver siguientes capítulos), que fueron sintetizados en los años 50, el *litio* ya tenía una historia de uso clínico (p.ej. como sedativo y anticonvulsivante) de casi 100 años cuando en 1948-1949 el psiquiatra australiano John Cade se interesó por su utilidad para tratar la manía (Spiegel 1989; Snyder 1992). J. Cade, tras inyectar orina de pacientes maníacos a cobayas, pensó –por los efectos que observó en estos– que una toxina contenida en el ácido úrico podía ser la responsable de la manía. Extrajo el ácido úrico y, después de

múltiples intentos de disolverlo (para volver a inyectarlo a los animales), logró hacerlo (por casualidad) con un compuesto salino, el *carbonato (sal) de litio*. Al inyectarla sola a los cobayas obtuvo un efecto calmante (letárgico) en los animales, lo que le hizo pensar en su posible potencial antimaníaco.

J. Cade administró la sal de litio a 10 pacientes maníacos crónicos obteniendo resultados muy positivos en términos de normalización de los síntomas maníacos. *Publicó su estudio en un periódico australiano en 1949*, con la lógica consecuencia de la limitada difusión de los resultados.

No fue hasta 1954 y 1967 que se realizaron dos estudios en Europa, en pacientes maníacos y con trastorno bipolar, confirmándose plenamente los resultados de J. Cade. La administración de litio prevenía o revertía los síntomas maníacos (normalizaba el estado afectivo) en un 70-80% de los pacientes aproximadamente.

Es importante destacar que el tratamiento con litio, y las pautas a seguir, siguen siendo en esencia las descritas por J. Cade, además de haberse consolidado como la estrategia farmacológica de elección como terapia de la manía y el trastorno bipolar.

Cuál es el mecanismo de acción del litio ?, es una pregunta aún sin respuesta definitiva. Se han sugerido las siguientes (no exentas de controversia) acciones, expuestas en la Tabla 1. (ver, especialmente, Feldman y cols 1997; Julien 1995):

Tabla 1. Acciones neuroquímicas del litio

-
- 1) Inhibidor de enzimas involucrados en el sistema de segundos mensajeros del inositol, disminuyendo los niveles de éste
 - 2) Reducción de la funcionalidad del sistema de AMP cíclico
 - 3) Alteración en propiedades y función de proteínas G
 - 4) Incremento de la actividad 5-HT central (evidencia clínica consistente con ello)
 - 5) Parece disminuir la liberación de NA
 - 6) Altera metabolismo de 5-HT, GABA y acetilcolina
-

Insistimos en que los mecanismos por los que el litio presenta su actividad única de **revertir y prevenir** los ciclos maníaco-depresivos son aún controvertidos. Los manuales actualizados que hemos citado (arriba) dan buena muestra de ello.

2.2. El ácido valproico

Este fármaco, usualmente en forma de sal (*valproato sódico*), se ha mostrado como un normalizador del afecto especialmente eficaz en los casos en que los pacientes bipolares no responden al litio, en los que presentan alternancia rápida entre ciclos maníaco-depresivos y en la prevención de recurrencias tanto maníacas como de episodios depresivos.

Es una sustancia anticonvulsivante (antiepiléptico), usado para el tratamiento de la

epilepsia, que se sabe que aumenta la funcionalidad de las sinapsis GABAérgicas (potencia la neurotransmisión GABA). El mecanismo específico por el que actúa es aún dudoso, habiéndose sugerido que puede aumentar la funcionalidad GABA por modulación de algún enzima presináptico e incluso por su acción directa (como agonista) sobre los receptores picrotóxicos ligados al canal del cloro (ver Fernández-Teruel y cols 1988).

2.3. La carbamacepina

Es otro fármaco antiepiléptico (anticonvulsivante), cuyo mecanismo de acción central parece ser también el de potenciar el funcionalismo de las sinapsis GABA. Sin embargo, al igual que ocurre con el ácido valproico, aún no se conoce con precisión como actúa.

De modo similar al caso del valproato, es una sustancia útil en el tratamiento y prevención de la manía y el trastorno bipolar, en especial en casos resistentes al litio, y en pacientes *cicladores rápidos* (intervalos cortos entre ciclos maníaco-depresivos).

2.4. Alternativas más recientes para el tratamiento farmacológico del trastorno bipolar

Recientemente se ha puesto de manifiesto que los antidepresivos ISRS podrían ser una alternativa en la prevención del trastorno bipolar. La fluoxetina, en concreto, parece dar resultados positivos en pacientes que no respondieron al tratamiento con litio .

La **lamotrigina y la gabapentina**, son dos fármacos inhibidores de los canales de sodio, con probables efectos sobre la liberación de neurotransmisores excitadores (como el glutamato), que también se han empezado a utilizar en el tratamiento de la manía recientemente.

En ocasiones se usan también antipsicóticos de nueva generación, como la olanzapina, como ayuda para controlar la hiperactividad psicomotora en episodios concretos de manía aguda. El antipsicótico se retirará cuando tales síntomas se normalicen (ver revisión en Gómez-Jarabo 1997).

3. Integración entre tratamientos farmacológicos y psicológicos en la manía y el trastorno bipolar

Colom y colaboradores (2003) realizaron el que posiblemente es el estudio clínico más relevante y metodológicamente estricto de combinación de una terapia psicológica con la terapia farmacológica usual de mantenimiento (comparando esta combinación con un grupo de

pacientes que recibían sólo psicofármacos), con objeto de evaluar la eficacia comparativa sobre las recaídas (nuevos episodios de manía, hipomanía, mixtos o depresivos) a lo largo de 2 años de seguimiento. La terapia psicológica consistió en un programa psicoeducativo en grupo de 21 sesiones, estandarizado para el tratamiento del trastorno bipolar por el grupo de investigación (de referencia mundial) de este trastorno con sede en Barcelona (“Barcelona Bipolar Disorders Program”) (ver Colom y cols. 2003).

Como se observa en la Tabla 2, la adición de la terapia psicoeducativa de grupo (al tratamiento farmacológico de mantenimiento) produjo una muy importante y significativa prevención de cualquier tipo de recaídas durante los 2 años de seguimiento. Este resultado demuestra que dicha terapia psicológica posee un efecto protector a largo plazo del que el tratamiento farmacológico solo carece, y que añadida a éste potencia considerablemente el efecto preventivo sobre las recaídas. Se ha abierto así una vía terapéutica nueva, por la combinación de los dos tipos de terapias, que abre importantes expectativas respecto a la mejora de la calidad de vida de los pacientes con trastornos maníacos y bipolares (ver también Scott y cols. 2007). La relevancia de estos resultados clínicos debe a su vez considerarse en el contexto de la prevención del riesgo de evolución hacia trastornos psicóticos que un porcentaje importante de dichos pacientes presentan.

De modo similar se debe considerar el hecho de que también un tipo específico de terapia cognitiva (individual), combinada con el tratamiento farmacológico de mantenimiento (como en el ejemplo del estudio de la Tabla 2), ha mostrado ser capaz de reducir significativamente la incidencia de recaídas (ver detalles en Konstantinos y cols. 2007; y Scott y cols. 2007).

Tabla 2. Efectos de la combinación de terapia psicoeducativa de grupo y tratamiento farmacológico sobre las recaídas de pacientes con trastorno bipolar durante un seguimiento de 2 años (Colom y cols. 2003).

	Grupo Control (sólo fármaco) *	Grupo Terapia Psicoeducativa	Significación estadística
Recaídas (cualquier tipo)	91.7 %	66.7 %	p < 0.001
Manía o hipomanía	75 %	49 %	p < 0.003
Episodios mixtos	45 %	19.6 %	p < 0.003
Depresión	71.7 %	40.7 %	p < 0.001

Ambos grupos constaban de 60 pacientes. El estudio se realizó por el método simple “ciego”. * Todos los pacientes se mantuvieron bajo tratamiento farmacológico de mantenimiento con alguno de los fármacos mencionados en este capítulo, sin que hubiesen diferencias significativas de tratamientos farmacológicos entre los dos grupos de estudio.

4. Bibliografía

- Aley, K.O. y Kulkarni, S.K.** (1989). GABA-mediated modification of despair behavior in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 339, 306-311.
- Almeida, R.N. y Leite, J.R.** (1990). Effects of acute or chronic carbamazepine on

experimentally induced conflict in the rat. *Psychopharmacology*, 100, 227.

- Belloch, A., Sandín, B. y Ramos, F.** (1995). *Manual de psicopatología*. Vol. 1-2. Madrid: McGraw-Hill.
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Reinares, M. et al.** (2003) A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Archives of General Psychiatry*, 60, 402-407.
- Feldman, R.S., Meyer, J.S. y Quenzer, L.F.** (1991). *Principles of Neuropsychopharmacology*. Massachusetts: Sinauer Associates.
- Fernández-Teruel, A., Boix, F., Escorihuela, R.M., Yáñez, P. y Tobeña, A.** (1988). Sodium valproate reduces immobility in the behavioral despair test in rats. *European Journal of Pharmacology*, 152, 1-7.
- Fernández-Teruel, A., Boix, F., Escorihuela, R.M., Guix, T. y Tobeña, A.** (1989). Activity of several GABAergic agents on the behavioral despair test in rats. *Psychiatry and Psychobiology*, 4, 167-173.
- Gómez-Jarabo, G.** (ed.) (1997). *Farmacología de la Conducta. Manual básico para psicoterapeutas y clínicos*. Madrid: Síntesis Psicología.
- Julien, R.M.** (1995). *A primer of drug action*. New York: W.H. Freeman & Company.
- Konstantinos, N.F., Vieta, E., Siamuli, M., Valenti, M. et al.** (2007) Treatment of bipolar disorder: a complex treatment for a multi-faceted disorder. *Annals of General Psychiatry*, 6, 1-12.
- Myslobodsky, M., Feldon, J. y Lerner, T.** (1983). Anticonflict action of sodium valproate. Interaction with convulsant benzodiazepine (Ro 5-3663) and imidazodiazepine (Ro 15-1788). *Life Sciences*, 33, 317-321.
- Scott, J., Colom, F. y Vieta, E.** (2007) A meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10, 123-129.
- Snyder, S.** (1992). *Drogas y cerebro*. Barcelona: Prensa Científica. **Spiegel, R.** (1989). *Psychopharmacology. An introduction*. New York: John Wiley & Sons.
- Ticku, M.K. y Davis, W.C.** (1981) Effects of valproic acid on [3H]diazepam and [3H]dihydropicrotoxinin binding sites at the benzodiazepine-GABA receptor-ionophore complex. *Brain research*, 223, 218-222.
- Ticku, M.K. y Ramanjaneyulu, R.** (1984). Differential interactions of GABA agonists, depressant and convulsant drugs with [35S]-t-Butylbicyclophosphorothionate binding sites in cortex and cerebellum. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 21, 151-158.
- Willner, P.** (ed.) (1991). *Behavioural models in psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press.

Capítulo IV

Integración de tratamientos farmacológicos y psicológicos en los trastornos de ansiedad

1. Introducción

Resumimos aquí los tratamientos farmacológicos preferentemente aplicados para cada uno de los diferentes trastornos de ansiedad (en general, el orden en que los enumeramos es el orden de elección para tratar cada trastorno en concreto):

1. Trastorno por crisis de angustia, o trastorno de pánico (con o sin agorafobia):
 - Benzodiacepinas (BZs) de alta potencia (por ejemplo, alprazolam *–tranquimacín–*, clonacepam); inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS, como la fluoxetina *–Prozac–* y la paroxetina); otros antidepresivos (tricíclicos e IMAOs).
2. Trastorno obsesivo compulsivo (TOC):
 - Clorimipramina, e ISRS (fluoxetina, paroxetina).
3. Fobia social:
 - BZs de alta potencia, y también IMAOs y ISRS.
4. Fobias simples:
 - BZs e IMAOs. También la imipramina.
5. Trastorno por estrés postraumático:
 - Beta-bloqueantes y antidepresivos.
6. Trastorno por ansiedad generalizada:
 - Bzs, buspirona, IMAOs e ISRS.

Globalmente, la cronicidad de los trastornos de ansiedad es similar a la de los trastornos afectivos (y en ambos casos menor que la de la psicosis). La recaída o recurrencia tras la desaparición (o mejora) de los síntomas es también un fenómeno habitual. De ahí que la eficacia terapéutica de los tratamientos (farmacológicos, conductuales, o combinados) deba considerarse en el contexto de su capacidad tanto para reducir o suprimir la sintomatología aguda como para que tal mejora se prolongue al máximo en el tiempo mediante la prevención de recaídas.

Veamos a continuación algunos ejemplos de los más representativos en que se han combinado tratamientos farmacológicos y psicológicos/conductuales para tratar diversos trastornos de ansiedad. Los estudios a que nos referiremos reúnen unas ciertas características dignas de mención:

1. Son estudios controlados en los que los pacientes con determinado trastorno son **aleatoriamente** asignados a los diferentes grupos de tratamiento.
2. Algunos de los estudios (se precisará en su momento) son diseños factoriales 2 x 2 realizados a **doble ciego**, es decir, ni los terapeutas/investigadores ni los pacientes sabían qué tipo de tratamiento farmacológico o conductual aplicaban o recibían, así como tampoco si los tratamientos eran efectivos (fármaco o tratamiento psicológico) o no (condiciones 'placebo').
3. Los tipos de tratamiento psicológico/conductual preferentes son terapias que implican procesos de **exposición** (o **inundación**), sea en vivo y/o imaginada, así como también terapias **cognitivas** adaptadas al trastorno concreto.
4. En general, los estudios incluyen seguimiento de los pacientes (tras la supresión de los tratamientos) de varios meses.

2. Resultados de estudios representativos

2.1. Terapia de exposición y/o clorimipramina en el Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC)

2.1.1. Características del estudio

Las características principales del estudio se pueden resumir así (ver Marks y cols. 1988; e información complementaria en Kaskivis y Marks 1988):

- a. 49 pacientes diagnosticados con TOC severo (con diferentes instrumentos diagnósticos a parte del DSM-III), asignados aleatoriamente a 4 grupos de tratamiento (ver debajo).
- b. Estudio realizado en doble ciego.
- c. Aproximadamente 6 meses de tratamiento para cada uno de los grupos, más 6 meses de seguimiento tras suprimir los tratamientos.
- d. Los 4 grupos (cada uno con 12-13 pacientes) estudiados fueron:
 1. **Grupo «C+é», Clorimipramina (26 semanas) + «Anti-exposición»**

- (mismo periodo; equivalente a ausencia de tratamiento conductual);
2. Grupo «C+e», Clorimipramina (26 semanas) + «Terapia de auto-exposición» (23 semanas);
 3. Grupo «C+eE», Clorimipramina (26 semanas) + «Terapia auto-exposición» (23 semanas) y «Exposición asistida por terapeuta» (de la semana 8 a la 23);
 4. Grupo «Placebo+eE», «Pastillas placebo» (26 semanas) + «Terapia auto-exposición» (23 semanas) y «Exposición asistida por terapeuta» (de la semana 8 a la 23).
- e. Muy resumidamente, las características de las terapias conductuales usadas fueron (ver Marks y cols. 1988):
1. **Auto-exposición (e):** El paciente debía enfrentarse (tomar contacto) enseguida, y a diario, con los estímulos que más ansiedad y necesidad de realizar rituales le provocasen, instruyéndole de que sería tras el contacto prolongado con dichos estímulos y evitando al máximo la realización de rituales como su ansiedad disminuiría. Los pacientes podían reclamar ayuda de personas que les ayudasen y que les pudiesen ‘modelar’ respecto a la realización de conductas normales como lavarse las manos, examinar puertas, etc (dependiendo de las compulsiones principales de cada paciente). Los pacientes elaboraban diarios de sus actividades y progresos.
 2. **Exposición asistida por terapeuta (E):** Estas sesiones se realizaban principalmente en la clínica. El terapeuta ayudaba y enseñaba al paciente a realizar tareas de exposición a los estímulos que más ansiedad le provocasen, así como a prevenir los rituales compulsivos.
 3. **Instrucciones de anti-exposición (é):** Los pacientes en esta condición eran instruidos para evitar en todo momento los estímulos provocadores de ansiedad y de rituales, diciéndoles que de esa manera se reduciría su ansiedad y discomfort, así como las urgencias ritualizadoras. En caso de que apareciesen las urgencias de realizar rituales, se les decía que los hiciesen tanto como necesitasen para calmarse.

2.1.2. Resultados principales

Se evaluaron multitud de aspectos relativos a la evolución clínica, tanto por los terapeutas

como por los mismos pacientes, durante las semanas 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 17, 23, 25, 35 y 52. Ejemplos son, evaluación de rituales y obsesiones (frecuencia, severidad, tiempo total dedicado a ellos por día, etc), conducta de evitación, estado depresivo según varias escalas (como la de Beck, Hamilton, etc), ansiedad y pánico, adaptación social/familiar y al trabajo, expectativas sobre los tratamientos, síntomas físicos, y adherencia/cumplimiento de los tratamientos.

En conjunto, los principales resultados pueden resumirse así (ver también Tabla 1):

1. Es importante notar que durante las **primeras 8 semanas** de tratamiento los 2 grupos que recibieron '**clorimipramina + auto-exposición**' (**C+e** y **C+eE**) mostraron **mayor –o más rápida– mejoría** en los principales síntomas (ej. rituales, evitación, depresión y desadaptación social) que el grupo '**Placebo + auto-exposición**'. Sin embargo, a partir de la 8ª semana, la clorimipramina no pareció añadir efectividad terapéutica a la auto-exposición.
2. Asimismo, tras las primeras 17 semanas de tratamiento, tanto la '**e**' como la '**eE**' dieron lugar a una mayor reducción de los principales síntomas que la observada en el grupo con clorimipramina pero sin auto-exposición (grupo '**C+é**'). Es decir,

Reducción de síntomas:

$$'C+e' = 'C+eE' = 'Placebo+eE' > 'C+é'$$

3. Respecto a la evaluación clínica de los pacientes durante el seguimiento, concretamente en la semana 52 después del inicio del estudio (o sea, aproximadamente 6 meses después de la supresión de los tratamientos), la Tabla 1. resume el resultado agrupando los pacientes en los que se mantenía una significativa '**mejoría**' o '**gran mejoría**' especialmente en las principales medidas de rituales (tanto referidas al 'tiempo empleado en ellos' como a la 'intensidad de disconfort' experimentado).

Tabla 1. Pacientes con TOC que mostraban 'mejoría' o 'gran mejoría' en la semana 52 del estudio de Marks y cols (1988).

Grupos	C+e	C+eE	Placebo+eE	C+é
Gran mejoría	9	7	5	2
Mejoría	1	1	3	1
Sin cambios	1	3	2	6
% Mejorados significativamente	90%	73%	80%	33%
Abandonos o datos incompletos de	1	2	2	3

2.1.3. Principales conclusiones de este estudio y otros relacionados

1. El anterior, junto con otros estudios relacionados (ver Marks 1991), indican efectos terapéuticos de la clorimipramina en el TOC, que aparecen sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento.

2. No obstante, mediado el tratamiento, la **auto-exposición** se muestra más eficaz que el fármaco para inducir resultados terapéuticos significativos y perdurables durante al menos el primer año.

Si embargo, los resultados de la Tabla 1. sugieren, además, que 16 pacientes (sobre un total de 22) de los grupos 'C+e' y 'C+eE' (esto es, un 72.7% de pacientes que recibieron clorimipramina más exposición, tomados conjuntamente esos dos grupos) mostraban '**gran mejoría**' a las 52 semanas, por 5 pacientes (de un total de 10, o sea un 50%) del grupo '**Placebo+e**'. Dado el número limitado de pacientes, tal vez esto sea prudente considerar esta observación como una *sugerencia de que añadir clorimipramina a la exposición (o auto-exposición) pueda potenciar la eficacia terapéutica de esta última a largo plazo*. Sin duda serán necesarios nuevos estudios controlados y en doble ciego para confirmar si esta percepción es cierta o no.

3. Aunque el presente estudio no arroja luz sobre ello, bastantes estudios y autores sugieren que la inclusión de antidepresivos (como la clorimipramina, pero también se han usado otros en algunas ocasiones, como IMAOs y ISRS) como parte del tratamiento del TOC puede añadir eficacia terapéutica a la del tratamiento conductual (particularmente a corto plazo), en especial cuando hay presencia importante de depresión en los pacientes y cuando pueda ser útil prevenir la excesiva ansiedad o pánico y así mejorar el cumplimiento de los tratamientos de exposición. En relación con esto último, se ha sugerido que tal efecto positivo podría estar relacionado con la reducción del excesivo «*arousal*» (activación periférica) que presentan los pacientes en ocasiones, y que es sabido que puede impedir la habituación, proceso imprescindible en los tratamientos de exposición (ver también Hersen 1986; Marks y cols. 1980; Marks 1991).

4. Otros autores sugieren que la eficacia de los antidepresivos en el TOC es independiente del grado de depresión que muestren los pacientes, y que el curso de los efectos del antidepresivo sobre el TOC es independiente (más lento) del curso que muestra sobre los síntomas depresivos (ver Cottraux y cols 1990, citado por De Pablo 1996).

5. En general, los estudios con suficiente seguimiento sugieren que los efectos terapéuticos de la clorimipramina (u otros antidepresivos) sobre el TOC tienden a ser menos duraderos (y ser menos preventivos de las recaídas) que los de las terapias de exposición con prevención de respuesta –como la del presente estudio– (por ejemplo, Hersen 1986; Marks 1991).

6. Aunque no parece existir aún mucha evidencia de estudios controlados, algunos autores (ver por ejemplo, De Pablo 1996) indican que la combinación ‘antidepresivo + terapia de exposición/prevencción de respuesta’ puede presentar efectos aditivos, o sea efectos terapéuticos superiores o más rápidos (al menos en las fases iniciales del tratamiento). En el presente estudio, Marks y cols. (1988) concluyen, de hecho, que los grupos ‘**clorimipramina + autoexposición**’ mostraron mayor reducción de síntomas que el grupo ‘**clorimipramina sola**’ y el grupo ‘**placebo + autoexposición**’ durante las primeras 8 semanas de tratamiento (aunque no a partir de la 8ª semana).

2.2. Terapia de exposición y/o fármacos en el Trastorno de Pánico+Agorafobia (TP+A)

Muy a menudo agorafobia y ataques de pánico se presentan juntos, sin que hasta hoy exista acuerdo de qué es causa (o antecedente) de qué, o de porqué aparece conducta de evitación agorafóbica en los pacientes con trastorno de pánico (Lelliot y cols. 1989; Marks 1991; Tobeña y cols. 1990). En las siguientes líneas examinaremos evidencia de estudios controlados (y revisiones de gran parte de la literatura al respecto) en los que normalmente se ha tratado a pacientes que presentan ‘Trastorno de Pánico con Agorafobia’. Para completar esta sección recomendamos consultar los trabajos y revisiones de Clum (1989), Marshall y Segal (1986), Marks (1991), y Marks y cols. (1993).

2.2.1. Estudio 1: Revisiones de Clum (1989), Marks (1991), Lader y Bond (1998)

Clum (1989) revisó todos los estudios existentes hasta ese año (varias decenas) en los que se había tratado pacientes con TP+A con fármacos (antidepresivos tricíclicos –ATC–, IMAOs, alprazolam, beta-bloqueantes –propanolol–), con terapias psicológicas/conductuales (terapias de exposición, cognitivas y otras) o con la combinación de ambos tipos de tratamientos. Marks (1991; traducción de su libro de 1987) realizó una revisión prácticamente paralela de los estudios realizados hasta 1987. Lader y Bond (1998) incluyen en su revisión estudios más recientes, hasta el año 1995. Entre las conclusiones principales de estos tres ‘meta-análisis’ complementarios podríamos destacar:

1. Por lo que respecta a la **eficacia a corto plazo de los diferentes tratamientos** en la reducción de síntomas, especialmente de los ataques de pánico (o crisis de ansiedad o angustia), los tratamientos más eficaces parecen ser las terapias de conducta –especialmente de ‘exposición’– (Marks y cols 1983; Michelson y

Marchione 1986; citados en Clum 1989, y Marks 1991), las BZs de alta potencia (ej. alprazolam; Alexander y Alexander 1986; Ballenger y cols. 1988; citados en Clum 1989, y Marks 1991), algunos ATCs (ej. Mavissakalian y cols 1983; Charney y cols. 1986; citados en Clum 1989, y Marks 1991) y algunos IMAOs (Clum 1989, Marks 1991). Otros tratamientos farmacológicos presentan eficacia reducida.

2. Existe alguna evidencia de que, al menos en condiciones particulares de administración de los tratamientos, cuando a una terapia de exposición se añade un tratamiento con un antidepresivo la eficacia de la primera puede verse disminuida. Aunque no todos los estudios coinciden al respecto (Clum 1989; Lader y Bond 1998; Marks 1991).
3. Relacionado con lo anterior, en los casos de tratamientos farmacológico-conductuales combinados (en el TPA) es importante tener en cuenta en qué momento se administra la terapia de exposición –y cuanto dura la sesión– respecto al momento en que se administra el fármaco, porque niveles altos de éste en el cerebro (especialmente si se trata de BZs) pueden perjudicar el progreso de la ‘exposición’ (Clum 1989; Marks 1983, 1991). Uno de los fenómenos, aunque no el único, que puede hallarse en la base de tal interacción negativa es el ‘**aprendizaje dependiente de estado**’ (ver explicación más adelante; y Lader y Bond 1998; Marks 1983; Marshall y Segal 1986).
4. Por lo que se refiere a la capacidad de los diferentes tratamientos de **prevenir las recaídas**, existe acuerdo en que, en general, los tratamientos farmacológicos protegen sustancialmente menos que la terapia de ‘exposición’. Por tanto, cuando se administre un fármaco (y en especial si es una BZ) para tratar el TP+A será útil tener en cuenta que el añadir terapia de exposición (introduciéndola tiempo suficiente antes de la supresión del fármaco) ayudará a lograr la máxima protección contra las recaídas (Clum 1989; Lader y Bond 1998; Marshall y Segal 1986; Marks y cols. 1993).
5. Lader y Bond (1998) describen los principales resultados de un reciente estudio (de Oehrberg y cols 1995; citado en Lader y Bond 1998), realizado en Dinamarca, en el que se comparó la eficacia del antidepresivo **paroxetina** (de la familia de los ISRS, como la fluoxetina) y/o **terapia cognitiva** en el tratamiento del trastorno de pánico. La ‘**paroxetina + terapia cognitiva**’ mostró efectos terapéuticos significativamente mejores que el tratamiento de ‘**pastillas placebo + terapia cognitiva**’. Y se observó también que la retirada del fármaco no provocó efectos negativos, a diferencia de lo que ocurre con las BZs y con otros antidepresivos (como ya hemos mencionado).

Lader y Bond (1998) concluyen, provisionalmente, que algunos fármacos parece que pueden interferir (y de hecho lo hacen) con la capacidad preventiva de las recaídas que poseen ciertas terapias conductuales (por ejemplo, la exposición) en el TP+A, pero podría ser que no ocurra lo mismo, y que incluso la acción del tratamiento combinado sea más potente, cuando las terapias psicológicas que se aplican son de tipo cognitivo. Sin duda son aspectos que requerirán aún ser estudiados más exhaustivamente.

2.2.2. Estudio 2: Ensayo controlado de ‘Tratamiento con alprazolam, exposición o ambos combinados en pacientes con TP+A de Londres-Toronto’ (Marks y cols 1993)

Características del estudio:

- a. Ensayo internacional (en paralelo en Londres y Toronto), con asignación **aleatoria** de los pacientes a los grupos de tratamiento (ver debajo), realizado a **doble ciego**.
- b. Entraron en el estudio un total de **154 pacientes** (cada una de las ciudades aportaron aproximadamente la mitad) diagnosticados de **TP+A**, que fueron divididos en **4 grupos experimentales (de igual tamaño) según un diseño factorial 2 x 2**.
- c. Los 4 grupos del diseño fueron:
 1. **Grupo «AE»;** Alprazolam (semanas 0-8 + reducción de dosis y supresión de las semanas 8-16) + **Terapia de exposición en vivo** (8 primeras semanas). Este grupo es el de tratamiento combinado.
 2. **Grupo «AR»;** Alprazolam (igual que arriba) + **Relajación** (Placebo psicológico; mismo periodo que arriba). Este grupo es el que prueba los efectos de ‘fármaco solo’.
 3. **Grupo «PE»;** Placebo (pastillas placebo; mismo periodo que arriba) + **Exposición en vivo** (mismo periodo que arriba). Este grupo prueba el efecto del ‘tratamiento conductual solo’.
 4. **Grupo «PR»;** Placebo (pastillas placebo) + **Relajación** (Placebo psicológico). Este grupo es el ‘doble placebo’.
- d. Se realizó seguimiento de los pacientes hasta la semana 43, es decir más de 8 meses después de acabar el tratamiento psicológico y más de 6 meses después de suprimirse totalmente el fármaco.
- e. La **terapia de exposición en vivo** combinó el que el paciente se ‘expusiese’ a estímulos fóbicos reales en la clínica con tareas de auto-exposición (a realizar en casa) varias horas a la semana (y al menos 4 días/semana). Los pacientes debían

cumplimentar diarios de dichas tareas y de los progresos (síntomas, intensidad, etc). La **relajación** se basó en cintas (de cassette; según el método Wolpe y Lazarus 1966; ver Marks 1993) que los pacientes seguirían a diario, principalmente en casa, pero con sesiones intercaladas en la clínica. No recibieron instrucciones de exposición.

- f. Las principales variables clínicas (o de síntomas) que se evaluaron fueron, la respuesta a los 4 principales estímulos fóbicos (inductores de evitación agorafóbica) para cada paciente, los ataques de pánico (o crisis de ansiedad; valorando la intensidad, frecuencia y duración), puntuaciones de '**mejoría global**' (según valoraciones de los terapeutas, que, recordemos, desconocían el tratamiento de cada paciente), y el ajuste/adaptación social y al trabajo.

Resultados y conclusiones principales

1. Las medidas de **ataques de pánico** mejoraron (o sea, las crisis se redujeron) drásticamente en todos los grupos durante las primeras 8 semanas, sin que se observasen diferencias significativas entre ellos (valoración de la semana 8). No obstante los tratamientos con alprazolam solo o combinado con la exposición (grupos **AR** y **AE**) parecieron inducir un efecto más rápido que el observado en el grupo **PE**, pero no así respecto al grupo **PR**. Sugiere esto que la exposición sola (**PE**) puede (como por otra parte es lógico) incrementar la ansiedad en los estadios iniciales (primeras semanas) del tratamiento, de forma que es en estas primeras fases de exposición cuando el tratamiento con alprazolam puede ayudar a que el paciente se enfrente mejor con las situaciones ansiógenas. Esto constituye una **posible interacción positiva** (ver por ejemplo, Lader y Bond 1998) entre ambos tratamientos, al menos por lo que se refiere a la fase inicial, que cabe tener en consideración por su utilidad clínica.
2. En el resto de variables de evolución clínica (indicadas arriba), se observó que los pacientes con alprazolam solo (**AR**) mejoraron en especial entre la semana 2 y la 6, pero a partir de ahí no mostraron mejoría adicional. Por su parte, los grupos tratados con exposición, con o sin alprazolam (**PE** y **AE**), también empezaron a mejorar en la semana 2, pero la mejoría siguió incrementándose a través de las semanas 6, 8, y continuaron (aún con mejorías mayores, del orden del doble que en el grupo **AR**) durante las semanas de reducción-supresión del fármaco y hasta las 43 semanas que duró el seguimiento.
3. Es muy remarcable que el grupo de 'doble placebo' (**PR**) experimentó mejoras tan importantes como los otros 3 grupos en las medidas de **ataques de pánico**, aunque no así en los otros 3 tipos de variables, donde especialmente los 2 grupos

con exposición presentaron la mejor respuesta terapéutica. Queda por tanto abierta la posibilidad de que los beneficios observados en el grupo **PR** tengan algo que ver con la relajación (considerada como ‘placebo psicológico’ en este estudio), aunque parecen limitarse a un efecto (nada desdeñable) sobre los ataques de pánico, y no sobre la agorafobia y el resto de limitaciones asociadas al TP+A.

4. Los resultados hallados en las puntuaciones (obtenidas por los clínicos/investigadores) de ‘**mejoría global**’ al final del seguimiento (43 semanas) se exponen en la Tabla 2. Previamente, hacia las 16-18 semanas se observó que los pacientes del grupo **PE** habían mejorado (o mantenían la mejoría) de forma significativamente superior a los de los grupos **AE** y **AR** (ver Marks y cols 1993). Este resultado se mantenía esencialmente a las 43 semanas. Es decir, al margen de que la mayor mejoría a corto-medio plazo la experimentaban los pacientes **PE** (‘Pastillas placebo + exposición’), también ocurría que ese grupo era el que menos recaídas presentó a las 43 semanas, o, dicho de otro modo, el que mejor mantenía los beneficios obtenidos del tratamiento. La adición de alprazolam (grupo **AE**) reducía la capacidad de la exposición para prevenir recaídas, es decir, mostraba una **interacción negativa** con la exposición en dicha medida.

Tabla 2. Resultados de ‘Mejoría Global’ (en % de pacientes): **A)** Los que mejoraron significativamente (Notable/Gran Mejoría) en algún momento del tratamiento; **B)** Los que se mantenían con el mismo grado de mejoría (es decir, sin recaída) a las 43 semanas de seguimiento

Grupos	PR	AR	AE	PE
A) Notable/gran mejoría	25%	51%	71%	71%
B) Mantenían la mejoría	18%	29%	36%	62%**

Notas: Estos resultados se refieren a pacientes que ‘en algún momento del tratamiento’ habían mostrado notable/gran mejoría.

** diferencias significativas respecto a los otros grupos (adaptado de Marks y cols 1993).

5. Otras conclusiones que sugieren los autores son:

- El tratamiento con alprazolam (tal vez a dosis más bajas, aunque no hay suficientes estudios sobre este aspecto) puede tener un papel positivo (de ayuda) en las fases iniciales de la exposición. Tal combinación podría ser particularmente útil en aquellos pacientes que sean incapaces de afrontar la ‘exposición’, o en los que la ansiedad que les provoca sea excesiva. Pero este punto necesita estudios específicos, a pesar de que es una asunción frecuente en la práctica clínica (De Pablo 1996; Hersen 1986; Lange y Julien 1995).
- Algunos antidepresivos (AD) pueden incrementar los efectos terapéuticos de la

exposición en el TP+A, pero a diferencia de lo visto con el alprazolam, cuando el AD se suprime los beneficios observados no se pierden ni disminuyen (Marks y cols. 1993).

– En esencia, el alprazolam reduce los beneficios de la exposición tras la supresión de los tratamientos, no mientras el fármaco se está administrando. Esto podría reflejar ‘**aprendizaje dependiente de estado**’ (observado con otras benzodiazepinas y barbitúricos), proceso por el que lo que se aprende bajo los efectos de ciertos fármacos no se retiene suficiente cuando el fármaco ha desaparecido del sistema nervioso (Bouton y cols. 1990; Lader y Bond 1998; Marks y cols. 1993). Alternativamente, pueden también darse interferencias directas del fármaco sobre procesos de consolidación (memoria) ímplicitos en la habituación/extinción (durante la exposición; ver Marks y Tobeña 1990; Tobeña y cols. 1993).

– Otra observación destacada por Marks y cols. (1993; pero ver también Lader y Bond 1998) es la de que, aquellos pacientes que más atribuyeron su mejoría a la medicación (semana 8), presentaron más miedo y conducta de evitación ante las situaciones/estímulos fóbicos, y recayeron más posteriormente (Basoglu y cols 1993; citado en Marks y cols. 1993).

2.2.3. Estudio 3: ‘Terapia cognitiva-conductual durante la disminución y retirada del tratamiento con alprazolam en pacientes con TP+A’ (Spiegel y cols. 1994)

Características del estudio:

- a. 20 pacientes diagnosticados de TP+A, que habían recibido tratamiento con alprazolam hasta la desaparición de los ‘ataques de pánico’, se asignaron **aleatoriamente** a 2 grupos (n=10 por grupo):
 1. **Grupo 1, ‘Supresión progresiva de alprazolam’**; la dosis de fármaco se iba reduciendo semanalmente hasta ser suprimido totalmente.
 2. **Grupo 2, ‘Supresión de fármaco + 12 semanas de terapia cognitivo-conductual’**; de forma que cuando se alcanzaba la supresión total del fármaco también finalizaba la terapia psicológica.
- b. Tras la retirada de los tratamientos se realizó un seguimiento de 6 meses. Las principales variables evaluadas fueron principalmente la recaída (nuevos ataques de pánico) y el retorno al tratamiento farmacológico tras haber sido suprimido (otro indicador de recaída o recurrencia).
- c. La **terapia cognitivo-conductual** empleada se enfocó hacia: i) informar/educar

sobre las características del trastorno; ii) práctica de métodos de respiración diafragmática lenta; iii) reestructuración cognitiva; y, iv) exposición a señales interoceptivas (ej. exposición a la tensión y activación periféricas asociadas a sensaciones de miedo/ansiedad/fobia) (para más detalle ver Spiegel y cols. 1994, y referencias de dicho trabajo).

Resultados y principales conclusiones

1. Al finalizar los tratamientos, el 80% de los pacientes del '**Grupo 1**' (supresión progresiva del alprazolam sin terapia psicológica) y el 90% de los del '**Grupo 2**' (supresión progresiva del fármaco más terapia psicológica) habían suprimido la toma del fármaco (diferencia no significativa).
2. A los 6 meses de seguimiento el **50% de los pacientes del 'Grupo 1'** habían experimentado recaídas y vuelto al tratamiento farmacológico, mientras que **ninguno (0%) de los pacientes del 'Grupo 2'** recayeron o volvieron al tratamiento farmacológico (diferencia significativa entre los dos grupos).
3. El estudio no deja de tener un alcance limitado, por el escaso número de sujetos, y por otros aspectos metodológicos. Pero aún así tiende a dar la razón a todo lo que hemos visto hasta aquí respecto a la frecuencia de recaídas (en el TP+A) tras tratamientos con alprazolam (generalizable a otras BZs; Marks y cols. 1993). Es importante observar, no obstante, que las intervenciones conductuales (o cognitivo-conductuales) pueden revertir ese aparente 'handicap' de las BZs.

Y eso no deja de ser un aspecto a tener en consideración en la práctica clínica, habida cuenta de lo habitual que es el tratamiento con BZs (así como con otros fármacos) en pacientes con TP+A (y otros trastornos de ansiedad).

2.3. Terapia de 'manejo de la ansiedad' y buspirona en el 'Trastorno por ansiedad Generalizada' (o TAG; Lader y Bond 1998)

Lader y colaboradores (Bond y cols. 2002; Lader y Bond 1998) realizaron un estudio, con un diseño factorial 2 x 2 a doble ciego, con 60 pacientes diagnosticados de TAG asignados aleatoriamente a cada uno de los siguientes 4 grupos (15 pacientes por grupo):

1. **Grupo «B+MA»; Buspirona + 'Terapia de manejo de la ansiedad'**
2. **Grupo «B+ND»; Buspirona + 'Terapia no directiva' (placebo)**
3. **Grupo «P+MA»; Pastillas Placebo + 'Terapia de manejo de la ansiedad'**

4. Grupo «*P+ND*»; Placebo + ‘Terapia no directiva’ (doble placebo)

Todas las terapias duraron 7 semanas.

La ‘**Terapia de manejo de la ansiedad**’ es una técnica ya usada con éxito en el TAG, que básicamente comprende explicaciones sobre los síntomas, entrenamiento de relajación, modificación de las conductas de evitación, y el reconocimiento y afrontamiento de las cogniciones negativas.

La ‘**Terapia no directiva**’ (usada aquí como ‘placebo psicológico’) consistió en conversaciones libres (no dirigidas hacia ningún objetivo particular) con un terapeuta durante 45 minutos a la semana.

Principales resultados y conclusiones

1. La parte del estudio publicada hasta hoy sólo incluye resultados de las primeras 8 semanas (duración de los tratamientos = 7 semanas). Todos los grupos mostraron una mejoría drástica (y clínicamente significativa) hacia la semana 8, disminuyendo las puntuaciones de ansiedad (Escala de Hamilton) de una media de 28 al inicio del estudio a aproximadamente 12-16 en la 8ª semana.
2. 12 de los pacientes en los grupos con bupiriona no toleraron el fármaco y debieron ser excluidos. Este es un problema potencial de la bupiriona, que en algunos casos incrementa la ansiedad durante los primeros días de tratamiento, como también se ha visto en farmacología conductual básica con animales (por ejemplo, en el modelo animal de ansiedad del ‘laberinto elevado en cruz’; ej. Andrews y File 1993).
3. Si algo se puede destacar de los resultados es que los 3 grupos con tratamientos ‘activos’ (esto es, **B+MA**, **B+ND** y **P+MA**) parecieron haber reducido algo más sus valores de ansiedad. Concretamente, el grupo **B+MA** mostró valores de 12-13 en la semana 8, por valores de aproximadamente 16 del grupo **P+ND**. No hay diferencias significativas, según los autores, que destacan además el importante efecto terapéutico (al menos a corto plazo) observado incluso tras el tratamiento con ‘pastillas placebo + terapia no directiva’ (doble placebo). El 60% de pacientes que pudieron tolerar la bupiriona mejoraron de manera sustancial y equiparable a los otros grupos.

Por otra parte, tampoco se observa que la bupiriona añada ningún beneficio terapéutico a la ‘terapia de manejo de la ansiedad’ (Bond y cols. 2002; Lader y Bond 1998).

2.4. Terapia cognitivo-conductual y farmacológica en la fobia social (Shea-Gelernter y cols. 1991)

En el estudio de Shea-Gelernter y cols. (1991), a doble ciego, 65 pacientes con fobia social fueron asignados a 4 grupos de tratamiento:

1. «TCC»; **Terapia cognitiva-conductual** (esencialmente autoexposición a estímulos fóbicos y reestructuración cognitiva)
2. «F+E»; **Fenelcina (IMAO) + terapia de auto-exposición** (sólo instrucciones de auto-exposición)
3. «A+E»; **Alprazolam + terapia de auto-exposición**
4. «P+E»; **Pastillas placebo + terapia de auto-exposición**

Todos los tratamientos duraron 12 semanas, y se realizaron 2 meses de seguimiento adicionales.

Resultados y conclusiones principales

1. Todos los grupos mejoraron significativamente en las principales medidas de fobia social (inadaptación social y al trabajo, ansiedad/miedo, evitación, cogniciones negativas, etc). Aunque no hubo ningún grupo que destacase claramente (estadísticamente) sobre los demás, cabe señalar algunas indicaciones (en algunas de las variables medidas) de que los tratamientos que incluyeron algún fármaco mostraron beneficios superiores al grupo de placebo (**P+E**).
2. En relación con lo anterior, el grupo que recibió **fenelcina (F+E)** mostró un 63% de pacientes que respondieron positivamente (con beneficios terapéuticos significativos) al tratamiento, respecto al 20-38% de los otros 3 grupos. Dicha diferencia es marginalmente significativa ($p < 0.09$, prueba de Chi-cuadrado entre los 4 grupos), pero hay que señalar que **podría ser debida a una interacción positiva de la fenelcina con la auto-exposición** que estuviese optimizando el resultado terapéutico. El estudio presente, debido a su diseño, no permite responder esta cuestión concluyentemente, aunque parece una sugerencia interesante (Shea-Gelernter y cols. 1991).
3. Resultados bastante más relevantes (y sólidos) aparecieron en el análisis de las recaídas durante el seguimiento, en el que se observó que: **a)** el grupo con alprazolam mostró el mayor índice de recaídas; **b)** el grupo con 'terapia cognitivo-conductual' no empeoró durante el seguimiento, sino que incluso siguió mejorando; **c)** el grupo con fenelcina mantuvo los beneficios terapéuticos durante

el seguimiento, sin que se observase un índice de recaídas sustancial en relación a los otros grupos (y sí menor que en el grupo de alprazolam).

4. Cabe ser prudente y concluir, como hacen los autores, que debido a limitaciones del diseño (ej. carece de grupo estrictamente ‘placebo + placebo’) no puede descartarse tampoco que parte de los efectos terapéuticos observados sean debidos a la presencia de ‘auto-exposición’ en todos los grupos (Shea-Gelernter y cols. 1991).

3. Resumen de resultados de estudios controlados mas recientes y que incluyeron terapia cognitiva-conductual (TCC)

Las tablas 3. y 4. resumen los resultados de estudios clínicos controlados, más recientes en general, que incluyeron la combinación de terapia farmacológica con terapia psicológica. El hecho a destacar es que el tratamiento psicológico fue, en algunos casos, la TCC (en otros fue terapia de exposición).

Tomados los resultados de la Tabla 1. (estudio de Marks y cols. 1988) y la Tabla 4. en su conjunto, los estudios de tratamientos combinados en el TOC indican que ni la terapia de Ex/Pr (ver definición en tabla 3. y Marks y cols. 1988) ni la TCC ven sus efectos terapéuticos disminuidos por la adición de fármacos (antidepresivos) inhibidores de la recaptación de serotonina (clorimipramina, fluvoxamina, sertralina). Por otra parte, aunque en varios estudios se trata de una tendencia no significativa, es cierto (como Marks y cols. 1988 ya sugerían) que la adición del tratamiento farmacológico parece añadir algún beneficio terapéutico al de las terapias psicológicas, especialmente en la fase aguda del tratamiento (primeras semanas-meses del mismo). Esto último es lo que parece deducirse de Marks y cols. (1988), de Cottraux y cols. (1990; Tabla 3.; aunque es una tendencia, parece importante) y del estudio “POTS” (2004; Tabla 3).

Respecto al efecto de las terapias combinadas en el trastorno de pánico (Tabla 4. y Tabla 2., estudio de Marks y cols. 1993), los efectos agudos de los tratamientos indican que puede obtenerse mayor beneficio de la combinación de TCC y farmacoterapia (ver Barlow y cols. 2000; Tabla 4.). No obstante, tras la suspensión del tratamiento, los resultados del seguimiento en los estudios de Marks y cols. (1993) y de Barlow y cols. (2000) indican que los grupos de terapia psicológica (exposición o TCC –que incluye elementos de aquella) sola son superiores a los de “terapia psicológica+farmacoterapia”. En efecto, la combinación terapéutica, al menos con una benzodiazepina (Tabla 2.) o con imipramina (Tabla 4.), parece impedir los beneficios a largo plazo de la TCC o la terapia de exposición, pues en ese grupo (de combinación terapéutica) se observa un significativo aumento de la incidencia de recaídas (idéntico al de los grupos con fármaco solo) que no es observado en los grupos que recibieron terapia psicológica sola (ver Barlow y cols. 2000; Marks y cols. 1993; ver también revisión

de Foa y cols. 2002).

Tabla 3. Eficacia de la terapia de "exposición + prevención de respuestas" (Exp/Pr) y la TCC, solas o combinadas con farmacoterapia, en el TOC.

Efecto medido en el...	Postratamiento				Seguimiento			
	Ex/Pr	Ex/Pr	FV		(6 meses)			
Cottraux y cols. (1990, 1992) (n=60)	Ex/Pr +FV	Ex/Pr +PBO	FV		Ex/Pr+FV +FV	Ex/Pr +PBO		FV
	60%	40%	54%		64%	50%		45%
Hohagen y cols. (1998) (n= 58)	Ex/Pr+FV	Ex/Pr+PBO			(no seguimiento)			
	87.5% *	66%						
					(3 meses)			
Foa y cols. (2005)(n=122)	Ex/Pr +CMI	Ex/Pr	CMI	PBO	Ex/Pr +CMI	Ex/Pr	CMI	PBO
	79%**	86%**	48%	10%	80%**	89%**	55%	—
POTS (2004) (n=112, adolescentes)	TCC+SER	TCC	SER	PBO	(no seguimiento)			
	53%**	39%*	21%	10%				
					(7 años)			
Rufer y cols. (2005) (n=37)	TCC+FV	TCC+PBO			TCC+FV	TCC+PBO		
	<i>(Resultados muy significativos de reducción de síntomas en ambos grupos tras el tratamiento)</i>				60%	67%		

* Se representan los "%" de pacientes con reducción de síntomas igual o mayor al 35%. Ex/Pr: Terapia de exposición con prevención de respuesta. FV: Fluvoxamina. CMI: Clorimipramina. SER: Sertralina. PBO: Placebo.
*Diferencia significativa respecto al grupo con PBO. **Diferencia significativa respecto a los grupos PBO y con fármaco sólo (CMI o SER).

Los resultados disponibles respecto al tratamiento de la fobia social no permiten conclusiones tan claras. Por una parte, el estudio de Shea-Gelernter y cols. (1991; "doble ciego"), mencionado antes en este capítulo, mostró superioridad terapéutica (en especial respecto a la prevención de recaídas) del grupo tratado con "fenelcina + autoexposición" respecto a los otros 3 grupos, incluido el tratado con "alprazolam+autoexposición". Es decir, tanto en el efecto agudo del tratamiento como en el seguimiento todo indica que la combinación del antidepresivo (fenelcina) con autoexposición es más beneficiosa que si el fármaco que se usa es la benzodiazepina (ver Foa y cols. 2002).

Utilizando como farmacoterapia otro antidepresivo, la sertralina, el estudio (abierto; aleatorizado y "doble ciego") de Blomhoff y cols. (2001) y Haug y cols. (2003) indica que, durante el tratamiento, el fármaco (solo o combinado con exposición) es la condición más beneficiosa. Sin embargo, los dos grupos que recibieron fármaco fueron los que mostraron mayor tendencia al deterioro (empeoramiento) durante la fase de seguimiento.

El estudio de Davidson y cols. (2004), aleatorizado y a doble ciego pero sin seguimiento, muestra que todas las condiciones terapéuticas fueron significativamente más beneficiosas que el tratamiento con placebo (PBO; Tabla 4) pero sin que hubiesen diferencias entre ellas en

eficacia terapéutica.

Por lo tanto, no parece que respecto al tratamiento de la fobia social se puedan extraer conclusiones definitivas, más allá del hecho de que la farmacoterapia –en especial con antidepresivos– es claramente útil en la fase aguda de tratamiento, pero con efectos a largo plazo más dudosos. La terapia de exposición (y la TCC, incluyendo elementos de exposición) también muestra eficacia terapéutica, y quizá hay algún indicador de que podría ser más protectora contra las recaídas que las farmacoterapias mencionadas (con la excepción de la fenelcina).

Tabla 4. Eficacia de la TCC, combinada o no con farmacoterapia, en el trastorno de pánico, en la fobia social y en el trastorno por ansiedad generalizada.

Efecto medido en el...	Postratamiento					Seguimiento				
Trastorno de pánico										
(1 año)										
Cottraux y cols. (1995) (n=77)	TCC+PBO		TCC+BUSP			TCC+PBO		TCC+BUSP		
	74%		67%			68%		44%		
(6 meses)										
Barlow y cols. (2000) (n=312)	TCC+ IMI	TCC+ PBO	TCC	IMI	PBO	TCC+ IMI	TCC+ PBO	TCC	IMI	PBO
	90%*#	76%*	73%*	80%*	38%	50%	83%**	85%**	60%	—
	*Diferencia significativa respecto a PBO					#Diferencia significativa respecto a TCC y PBO				
	**Diferencia significativa respecto a grupo TCC+IMI									
Fobia social										
(7 meses)										
Blomhoff y cols. (2001)	EXP+ SER	EXP+ PBO	SER	PBO		EXP+ SER	EXP+ PBO	SER	PBO	
Haug y cols. (2003) (n=387)	45%*	33%	40%*	24%		Deterioro significat.	Tendencia a mejoría significat.	Deterioro		—
Davidson y cols. (2004) (n=295)	TCC+ FLU	TCC+ PBO	TCC	FLU	PBO	(sin seguimiento)				
	54%*	51%*	52%*	51%*	32%					
	*Diferencia significativa respecto a PBO									
Trastorno por ansiedad generalizada										
(6 meses)										
Power y cols. (1990) (n=113)	TCC+ DZ	TCC+ PBO	TCC	DZ	PBO	TCC+ DZ	TCC+ PBO	TCC	DZ	PBO
	90%**	83%*	86%*	68*	37%	71%#	67%#	71%#	41%	—
	*Diferencia significativa respecto a PBO					#Diferencia significativa respecto a DZ				
	**Diferencia significativa respecto a DZ y PBO									

En general, se muestra el “%” de pacientes que respondieron con un 40-50% o más de reducción de los principales síntomas. BUSP: Bupiriona. IMI: Imipramina. SER: Sertralina. DZ: Diazepam. EXP: Terapia de exposición. TCC: Terapia Cognitiva-Conductual (con exposición). FLU: Fluoxetina.

En el tratamiento del trastorno por ansiedad generalizada (Tabla 4) también se ha observado que las terapias que incluyen TCC (sea sola, con DZ o con PBO) presentan mayor eficacia terapéutica tanto tras finalizar los tratamientos como tras un seguimiento de 6 meses (Power y cols. 1990; Tabla 4.)

4. Incrementando la memoria y la retención de la terapia de exposición para los trastornos de ansiedad.

Bajo el prisma de que las terapias de exposición, y de las TCC que incluyen ese componente como parte del proceso de tratamiento, fundamentan su efectividad en el “aprendizaje” que los pacientes realizan de nuevas contingencias (esto es, “extinción”), cabe pensar que los fármacos (del tipo de las benzodiazepinas y antidepresivos) que usualmente se combinan con dichas terapias –con la intención de buscar un mayor beneficio para los pacientes– pueden interferir con los efectos de las mismas (a corto y/o a largo plazo) bien porque dan lugar a “efectos de dependencia de estado” (ver sección final de este capítulo) o incluso porque posean acciones que vayan en detrimento de la memoria y/o de la consolidación de lo aprendido. En línea con este razonamiento se hallan los efectos negativos de combinar benzodiazepinas o antidepresivos con la TCC o terapia de exposición en el tratamiento de algunos trastornos de ansiedad, como hemos visto en las secciones precedentes.

En congruencia con lo anterior, algunos autores se han planteado que si la “extinción” (proceso al que da lugar la “exposición”) es una terapia cuyo elemento primordial es el aprendizaje, entonces cabría esperar que administrando fármacos “potenciadores cognitivos” (que se ha comprobado que facilitan el aprendizaje) simultáneamente a las sesiones de exposición se pudiese observar un incremento de la efectividad terapéutica (es decir, de la retención/memoria/consolidación de lo aprendido) en el tratamiento. Los resultados, muy positivos y confirmadores de esta hipótesis, de los ensayos clínicos basados en esta innovadora aproximación terapéutica se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Estudios controlados (por placebo y a doble ciego) de los efectos de la terapia de exposición, combinada con un potenciador de la memoria (Dcycloserina), sobre la acrofobia (Exp. 1), la fobia social (Exp. 2), el TOC (Exp. 3) y el trastorno de pánico (Exp. 4).

Efecto...	Postratamiento		Seguimiento	
	EXP+PBO	EXP+ D-CYCLOSERINA	EXP+PBO	EXP+ D-CYCLOSERINA
EXP.1: Ressler y cols. (2004) (n=10-17/grupo)			(3 meses)	
(i)	7%	16%*	9%	18%*
(ii)	13%	37%*	20%	41%*
(iii)	—	—	3.5%	7%*
EXP.2: Hofmann y cols. (2006) (n=12-15/grupo)			(1 mes)	
(iv)	12%	20%*	15%	32%*
EXP. 3: Kushner y cols. (2007; n=15-17/grupo)	17%	38%*	N.S. (5 semanas)	
EXP. 4: Tolin y cols. (2006; n=12-13)			(1 mes)	
	21%	62%*	31%	75%*

Los “%” muestran las reducciones (efecto terapéutico y durante el seguimiento) en diferentes medidas/síntomas principales de los trastornos, o el % de pacientes considerados “en remisión” (en el caso del EXP. 4). * Diferencia significativa respecto al grupo EXP+PBO (ver símbolos en tablas anteriores). D-Cycloserina: Potenciador de la neurotransmisión glutamatérgica central y de la memoria. (i) Medidas del Cuestionario de Evitación Acrofóbica. (ii) Cuestionario de Ansiedad acrofóbica. (iii) Exposiciones “reales” a las alturas durante el seguimiento. (iv) Medidas del “Inventario de ansiedad y fobia social”. Ver revisión de Hofmann (2007).

Como se observa en la Tabla 5, la D-cycloserina, un agonista (estimulador) parcial de los receptores NMDA (subtipo de receptores glutamatérgicos) centrales y potenciador de la memoria en animales de laboratorio sometidos a extinción de fobias experimentales (ver referencias en Hofmann y cols. 2006, y Ressler y cols. 2004), cuando se combinó con terapia de exposición potenció los efectos de la misma (también durante el seguimiento) en pacientes con fobia a las alturas (acrofobia; Ressler y cols. 2004), con fobia social (Hofmann y cols. 2006), con trastorno obsesivo-compulsivo (TOC; Kushner y cols. 2007) o con trastorno de pánico con agorafobia moderada (Tolin y cols. 2006; ver Hofmann 2007).

5. Puentes desde la farmacología conductual y la psicología experimental

Entre los aspectos más investigados en Farmacología Conductual, y mediante el uso de modelos animales, se halla el de las respuestas de ansiedad, los efectos de fármacos ansiolíticos y ansiogénicos, y la acción de manipulaciones no farmacológicas que pueden disminuir o aumentar la ansiedad. Por tanto, desde la Farmacología Conductual básica se pueden establecer conexiones probablemente relevantes respecto al tema que nos ha ocupado hasta aquí.

1. El fenómeno del ‘**aprendizaje dependiente de estado**’ es algo sobradamente demostrado en la investigación básica. Y especialmente con las benzodiazepinas, así como con los barbitúricos y varias drogas adictivas. En suma, está demostrado que todos esos psicotropos producen importantes efectos interoceptivos, que devienen estímulos discriminativos (o condicionados) para el sujeto, y que dan lugar a que lo que ‘aprende’ o ‘experimenta’ bajo los efectos de esas sustancias no sea capaz de retenerlo (es decir, de mostrar que lo ha consolidado) cuando se halla en ausencia de las mismas (ver Bouton y cols. 1990; Marks 1991; Marks y Tobeña 1990, y Tobeña y cols. 1993, para la similitud entre este fenómeno y lo que ocurre en humanos en algunas condiciones de combinación terapéutica).
2. Al margen del fenómeno anterior, es sobradamente conocido que, determinadas benzodiazepinas y a determinadas dosis, pueden afectar (en forma de disminución) directamente procesos de memoria/consolidación (para revisión ver p. ej. Marks 1991; y Tobeña y cols. 1993).

3. Por otra parte, se ha demostrado que un tratamiento conductual (la «habituaación a la manipulaci3n»; ver Boix y cols. 1988) en ratas, en cierto modo semejante a la exposici3n en humanos —por cuanto significa exponer diariamente a los animales a las manipulaciones por parte del experimentador es capaz de producir reducciones significativas de sus respuestas/conductas de ansiedad o defensivas, es decir, habituaación (o extinci3n) de la ansiedad. Tras dicho tratamiento los animales se muestran menos ansiosos, lo que se demuestra en modelos animales de ansiedad (p. ej. Fern3ndez-Teruel y cols. 1991).
4. Se ha observado que el mencionado tratamiento conductual es capaz de anular los efectos de las benzodiazepinas sobre la ansiedad y sobre aspectos neuroqu3micos cerebrales (ej. anula el efecto t3pico de las BZs sobre la transmisi3n 5-HT) (ver p. ej. Boix y cols. 1988, 1990; File y cols. 1992).
5. Adem3s de lo anterior —esto es, interacci3n negativa entre el efecto de las BZs y el de un tratamiento conductual de ‘exposici3n’ a las manipulaciones—, cabe destacar que cuando se han probado dosis menores (que las habitualmente 3ptimas en animales no ‘habituaados a las manipulaciones’) el efecto de las BZs (concretamente del alprazolam) en animales ‘expuestos a la habituaación a las manipulaciones’ puede sumarse al que *per se* tiene el tratamiento conductual, produci3ndose un aumento neto del efecto ansiol3tico y una disminuci3n de los efectos secundarios (ej. de la sedaci3n) (S3nchez y cols. 2000).
6. Los trabajos anteriores muestran varios aspectos importantes: a) un procedimiento ‘terap3utico’ conductual —habituaación a la estimulaci3n ansiog3nica de las propias manipulaciones por parte del experimentador— modifica el comportamiento de los animales; b) tal procedimiento conductual interactúa con los efectos de los psicof3rmacos (tambi3n con los de la buspirona; Andrews y File 1993); c) dicha interacci3n parece estar mediada por acciones de ambos tipos de tratamientos a nivel neuroqu3mico (Boix y cols. 1990; Andrews y cols. 1992); d) la interacci3n no es exclusivamente negativa, sino que investigando con diferentes dosis de los psicof3rmacos parece que puede ser tambi3n positiva (Fern3ndez-Teruel y cols. 2010, trabajo no publicado), esto es, los dos tipos de tratamientos pueden llegar a potenciarse.
7. La investigaci3n b3sica en extinci3n de miedos aprendidos en ratas demuestra que dicho proceso de extinci3n, dependiente de receptores glutamat3rgicos centrales (NMDA) y de la actividad de la am3gdala cerebral, resulta acelerado o facilitado cuando al mismo tiempo que se realiza el procedimiento o “terapia” de extinci3n (es decir, terapia de “exposici3n” a los est3mulos inductores de miedo para que se produzca extinci3n del mismo) se administran f3rmacos glutamat3rgicos potenciadores de la memoria. Resultados consistentes con la investigaci3n b3sica

se han hallado en estudios clínicos con pacientes afectados por trastornos de ansiedad y que recibieron terapia de exposición combinada con los mencionados fármacos (ej. ver Davis y cols. 2006; Kushner y cols. 2007; Ressler y cols. 2004; Tolin y cols. 2006; y la revisión de Hofmann 2007).

6. Bibliografía

- Andrews, N. y File, S.** (1993). Handling history of rats modifies behavioural effects of drugs in the elevated plusmaze test of anxiety. *European Journal of Pharmacology*, 235, 109-112.
- Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW.** (2000). Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder. A randomized trial. *JAMA*, 283, 2529-2536.
- Blomhoff S, Haug TT, Hellstrom K, Holme I, Humble M, Madsbu HP, Wold JE.** (2001). Randomised controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia. *British Journal of Psychiatry*, 179, 23-30.
- Boix, F., Fernández-Teruel, A. y Tobeña, A.** (1988). The anxiolytic action of benzodiazepines is not present in handling-habituated rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 31, 541-546.
- Boix, F., Fernández-Teruel, A., Escorihuela, R.M. y Tobeña, A.** (1990). **handling-habituation prevents the effects of** diazepam and alprazolam on brain serotonin levels in rats. *Behavioural Brain Research*, 36, 209-215.
- Bond AJ, Wingrove J, Curran HV, Lader MH** (2002). Treatment of generalised anxiety disorder with a short course of psychological therapy, combined with buspirone or placebo. *Journal of Affective Disorders*, 72, 267-271.
- Bouton, M.E., Kenney, F.A. y Rosengard, C.** (1990). State-dependent fear extinction with two benzodiazepine tranquilizers. *Behavioral Neuroscience*, 104, 44-55.
- Clum, G.A.** (1989). Psychological interventions vs drugs in the treatment of panic. *Behavior Therapy*, 20, 429-457.
- Cottraux J, Mollard E, Bouvard M, Marks I, Sluys M, Nury AM, Douge R, Cialdella P.** (1990). A controlled study of fluvoxamine and exposure in obsessive-compulsive disorder. *International Journal of Clinical Psychopharmacology*, 5, 17-30.
- Cottraux J, Mollard E, Bouvard M, Marks I.** (1993). Exposure therapy, fluvoxamine, or combination treatment in obsessive-compulsive disorder: one year follow-up. *Psychiatry Research*, 49, 63-75.
- Cottraux J, Note ID, Cungi C, Legeron P, Heim F, Chein weiss L y cols.** (1995). A controlled study of cognitive behaviour therapy with buspirone or placebo in panic

disorder with agoraphobia. *British Journal of Psychiatry*, 167, 635-641.

Davidson JR, Foa EB, Huppert JD, Keefe FJ, Franklin ME, Compton JS, Zhao N, Connor KM, Lynch TR, Gadde KM. (2004). Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. *Archives of General Psychiatry*, 61, 1005-1013.

De Pablo, J. (1996). *Psicofarmacología y terapia de conducta*. Madrid: Fundación Universidad-Empresa.

Fernández-Teruel, A., Escorihuela, R.M., Boix, F. y Tobeña, A. (1991). Effects of different handling-stimulation procedures and benzodiazepines on two-way active avoidance acquisition in rats. *Pharmacological Research*, 24, 273-282.

Fernández-Teruel, A., Tobeña, A. y Escorihuela, R.M. (2010) Modification of the anxiolytic and sedative effects of alprazolam by previous handling: chronic handling does not necessarily mean handling-habituation. *En proceso de publicación*.

File, S., Andrews, N., Wu, P.Y., Zharkovsky, A. y Zangrossi, H. (1992). Modification of chlordiazepoxide's behavioural and neurochemical effects by handling and plus-maze experience. *European Journal of Pharmacology*, 218, 9-14.

Foa EB, Franklin ME, Moser J. (2002). Context in the clinic: How well do cognitive-behavioral therapies and medications work in combination? *Biological Psychiatry*, 52, 987-997.

Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ, Davies S, Campeas R, Franklin ME, Huppert JD, Kjnisted K, Rowan V, Schmidt AB, Simpson HB, Tu X. (2005). Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clorimipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162, 151-161.

Haug TT, Blomhoff S, Hellstrom K, Holme I, Humble M, Mdsbu HP, Wold JE. (2003). Exposure therapy and sertraline in social phobia: 1-year follow-up of a randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 182, 312-318.

Hersen, M. (1986). *Pharmacological and behavioral treatment. An integrative approach*. New York: John Wiley & Sons.

Hohagen F, Winkelmann G, Rasche-Rüchle H, Hand I, König

A, Münchau N, Hiss H, Geiger-Kabisch C, Käpler C, Schramm P, Rey E, Aldenhoff J, Berger M. (1998). Combination of behaviour therapy with fluvoxamine in comparison with behaviour therapy and placebo. Results of a multicentre study. *British Journal of Psychiatry*, 173, 71-78.

Hofmann SG. (2007). Enhancing exposure-based therapy from a translational research perspective. *Behaviour Research & Therapy*, 45, 1987-2001.

Hofmann SG, Meuret AE, Smits JAJ, Simon NM, Pollack MH, Eisenmenger K, Shiekh M, Otto MW (2006). Augmentation of exposure therapy with D-Cycloserine for social

anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63, 298-304.

Kasvikis, Y. y Marks, I.M. (1988). Clomipramine in obsessivecompulsive ritualisers treated with exposure therapy: relations between dose, plasma levels, outcome and side effects. *Psychopharmacology*, 95, 113-118.

Kushner MG, Kim SW, Donahue C, Thuras P, Adson D, Kotlyar M, McCabe J, Peterson J, Foa EB. (2007). D-cycloserine augmented exposure therapy for obsessivecompulsive disorder.

Lader, M.H. y Bond, A.J. (1998). Interaction of pharmacological and psychological treatments of anxiety. *British Journal of Psychiatry*, 173 (Suppl. 34), 42-48.

Lelliot, P., Marks, I.M., McNamee, G. y Tobeña, A. (1989). Onset of panic disorder with agoraphobia: Towards an integrated model. *Archives of General Psychiatry*, 46, 10001004.

Marks, I.M., Stern, R.S., Mawson, D., Cobb, J. y McDonald, R. (1980). Clomipramine and exposure for obsessive-compulsive rituals. *British Journal of Psychiatry*, 136, 1-25.

Marks, I.M., Lelliot, P., Basoglu, M., Noshirvani, H., Monteiro, W., Cohen, D. y Kasvikis, Y. (1988). Clomipramine, self-exposure and therapist-aided exposure for obsessivecompulsive rituals. *British Journal of Psychiatry*, 152, 522-534.

Marks, I.M. y Tobeña, A. (1990). Learning and unlearning fear: a clinical and evolutionary perspective. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 14, 365-384.

Marks, I.M. (1991). *Miedos, fobias y rituales. 2. Clínica y tratamientos*. Barcelona: Martínez Roca. (Traducción de: *Fears, Phobias and Rituals*. Oxford University Press. 1987).

Marks, I.M., Swinson, R.P., Basoglu, M., Kuch, K., Noshirvani, H., O'Sullivan, G., Lelliot, P.T., Kirby, M., McNamee, G., Sengun, S. y Wickwire, K. (1993). Alprazolam and exposure alone and combined in panic disorder with agoraphobia. A controlled study in London and Toronto. *British Journal of Psychiatry*, 162, 776-787.

Marshall, W.L. y Segal, Z. (1986). Phobia and anxiety. En M. Hersen (ed.), *Pharmacological and behavioral treatment. An integrative approach* (pp. 260-288). New York: John Wiley & Sons.

Mavissakalian, M., Michelson, L. y Dealy, R.S. (1983). Pharmacological treatment of agoraphobia: Imipramine versus imipramine with programmed practice. *British Journal of Psychiatry*, 143, 348-355.

Power KG, Simpson MB, Swanson V, Wallace LA (1990). A controlled comparison of cognitive-behaviour therapy, diazepam, and placebo in the management of generalized anxiety disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 4, 267-292.

POTS, The pediatric OCD treatment study (POTS) randomized controlled trial. (2004). Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *JAMA The Journal of the American*

Medical Association, 292, 1969-1976.

- Ressler KJ, Rothbaum BO, Tannenbaum L, Anderson P, Graap K, Zimmand E, Hodges L, Davis M** (2004). Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy. *Archives of General Psychiatry*, 61, 1136-1144.
- Rufer M, Hand I, Alsleben H, Braatz A, Ortman J, Katekamp B, Fricke S, Peter H.** (2005). Long-term course and out-come of obsessive-compulsive patients after cognitive-behavioral therapy in combination with either fluvoxamine or placebo. A 7-year follow-up of a randomized double-blind trial. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255, 121-128.
- Shea-Gelernter, C., Uhde, T., Cimbolic, P., Arnkoff, D.B., Vittone, B.J., Tancer, M.E. y Bartko, J.J.** (1991). Cognitivebehavioral and pharmacological treatments of social phobia. *Archives of General Psychiatry*, 48, 938-945.
- Spiegel, D.A., Bruce, T.J., Gregg, S.F. y Nuzzarello, A.** (1994). Does cognitive behavior therapy assist slow-taper alprazolam discontinuation in Panic Disorder?. *American Journal of Psychiatry*, 151, 876-881.
- Tobeña, A., Sánchez, R., Pose, R., Masana, J. y Martin del Campo, A.** (1990). Brief treatment with alprazolam and behavioral guidance in panic disorder. *Anxiety Research*, 3, 163-174.
- Tobeña, A., Fernández-Teruel, A., Escorihuela, R.M., Núñez, J.F., Zapata, A., Ferré, P. y Sánchez, R.** (1993). Limits of habituation and extinction: implications for relapse prevention programs in addictions. *Drug and Alcohol Dependence*, 32, 209-217.
- Tolin DF, Pearlson GD, Krystal JH, Davies M, Brady RE, Simon NM.** (2006). A controlled trial of D-cycloserine with brief CBT for panic disorder. Presentado al *40th annual convention of the Association for Behavioral and Cognitive Therapies*, Chicago, IL, USA.

Capítulo V

Integración terapéutica en el tratamiento del trastorno por estrés postraumático (TEPT)

1. Introducción: características, prevalencia y comorbilidad del TEPT

El Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT) es una alteración psicológica importante que aparece como consecuencia de haber experimentado un acontecimiento vital traumático (ej. agresión física, agresión sexual, abusos o maltratos en general, atentados, guerras, pérdidas personales graves, etc). Dicho acontecimiento traumático se puede caracterizar por tener componentes que hayan hecho sentir que la vida corría peligro, y las respuestas asociadas a ello son de miedo intenso, impotencia y horror o terror. Acompañado a menudo por otros trastornos psicológicos, el TEPT es una alteración compleja y a menudo severa, que con frecuencia conlleva comportamientos desadaptativos, incapacitación y deterioro sustancial vital y de la salud (ejemplo, Foa y cols. 2000;).

Estudios occidentales (principalmente nos referimos a Estados Unidos, aunque los datos son en esencia aplicables a nuestro entorno) muestran que aproximadamente el 25% de adultos expuestos a sucesos traumáticos desarrollan TEPT, y que éste afecta aproximadamente al 8% de la población adulta en algún momento de su vida. Por ejemplo, aproximadamente un tercio de las mujeres que fueron violadas desarrollan TEPT. Las mujeres, en general, presentan el doble de tasa de prevalencia (alrededor de un 10%) que los hombres (alrededor de un 5%).

En cuanto a la comorbilidad del TEPT, aproximadamente el 75-80% de los pacientes que lo sufren experimentan también depresión, trastornos de ansiedad y/o de abuso o dependencia de sustancias. Entre éstas, la incidencia de abuso/dependencia de alcohol en pacientes con TEPT se halla alrededor del 50% en hombres y del 25% en mujeres. Respecto al abuso de otras sustancias adictivas, la prevalencia aproximada es de un 35% en hombres y un 25% en mujeres con TEPT.

2. Diagnóstico

El TEPT se clasifica como agudo (si la duración de síntomas es inferior a 3 meses), crónico (si los síntomas duran más de 3 meses) y como TEPT de inicio retardado, en caso de que los síntomas aparezcan meses o años después del suceso traumático.

La sintomatología principal presente en el TEPT es la siguiente:

- *Síntomas de reexperimentación*: en forma de recuerdos y sueños recurrentes y especialmente vívidos, asociados a angustia intensa (pesadillas) y reactividad fisiológica.
- *Síntomas de evitación y embotamiento emocional*: en forma de esfuerzos y conductas dirigidas a evitar personas, lugares, ideas, actividades y conversaciones, así como falta de interés generalizada y percepción de “escaso porvenir”.
- *Síntomas de hipervigilia (“hiperarousal”)*: en forma de aumento marcado de la actividad del sistema nervioso simpático, respuestas de sobresalto exageradas, dificultades para dormir (insomnio) frecuentes, irritabilidad y falta de concentración.

3. Tratamiento farmacológico del TEPT

Se utilizan para el tratamiento del TEPT los diferentes tipos de antidepresivos (ISRS, IMAO y tricíclicos), aunque, como se verá después, principalmente los ISRS como la paroxetina, la sertralina y la fluoxetina. También se usan como farmacoterapia los ansiolíticos (benzodiacepinas), fármacos anticonvulsivos (ver más abajo), fármacos bloqueantes de la transmisión adrenérgica (beta-bloqueantes; ver más abajo) e incluso fármacos antipsicóticos de última generación.

Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, o ISRS (véase Capítulo 1 y 2), están actualmente considerados como los fármacos de primera elección para el tratamiento del TEPT y su eficacia ha sido avalada por diversos estudios (ver p. ej. Foa y cols. 2000; Nemeroff y cols. 2006). Un ejemplo de ello es el estudio de Vermetten y colaboradores (2003), en el que los resultados terapéuticos del tratamiento de 9-12 meses con paroxetina (fármaco ISRS) en pacientes con TEPT pueden resumirse así:

Los pacientes tratados con paroxetina experimentaron:

1. una reducción de alrededor de un 50% de los síntomas de reexperimentación, de evitación y de “hiperarousal”;
2. así como un incremento significativo del volumen del hipocampo (estructura cerebral íntimamente ligada a procesos cognitivos y de memoria, así como al procesamiento de respuestas de ansiedad) en ambos hemisferios cerebrales.

3.1. Disrupción de la consolidación de la “memoria traumática” como terapia farmacológica preventiva en el TEPT: Un nuevo abordaje terapéutico

Uno de los frentes fronterizos e innovadores en la investigación básica y clínica, en relación al TEPT, lo constituye el plantearse si es posible disminuir o “borrar” el establecimiento de nuevas “memorias” emocionales o traumáticas. Es decir: ¿Es posible, y sería beneficioso terapéuticamente hablando, evitar o paliar la consolidación de la “memoria” de un acontecimiento traumático muy reciente?. Si la respuesta es afirmativa podría tener consecuencias terapéuticas muy importantes, en especial para el creciente número de personas que padecen TEPT (véase, por ejemplo, Davis y cols. 2007).

De la investigación básica de laboratorio sabemos que en el momento álgido de padecimiento como consecuencia de un trauma emocional, y en un tiempo (relativamente corto) posterior, la noradrenalina cerebral ostenta un papel muy importante que tendrá mucho que ver con el nivel de consolidación que se dé de dicha memoria emocional/traumática. Estudios con animales lo corroboran, puesto que si se antagoniza la función de la noradrenalina central durante ciertos periodos críticos cercanos a la ocurrencia del acontecimiento traumático, la memoria de los animales respecto a tal acontecimiento se ve empeorada: los animales presentan un menor “trauma” emocional posterior. En humanos sanos (que no padecen TEPT) y en muestras de pacientes clínicos existen datos experimentales que son coherentes con lo observado en animales (ej. Davis y cols. 2007).

Los datos anteriores han llevado a los investigadores clínicos a plantearse si *sería posible disminuir o bloquear los (o algunos de los) efectos emocionales devastadores (a menudo) que aparecen en pacientes con TEPT mediante la administración de fármacos antagonistas de la actividad noradrenérgica en periodos críticos tras la ocurrencia del acontecimiento traumático*. Se han obtenido resultados muy prometedores, en el sentido de disminución significativa de los síntomas de TEPT, administrando **propranolol** (bloqueante/antagonista de los receptores beta-noradrenérgicos) o **prazosín** (antagonista de los receptores alfa-1 noradrenérgicos) en esos periodos críticos en que la memoria emocional del “trauma” se está consolidando (Pitman y cols. 2002; Raskin y cols. 2007; Taylor y cols 2008).

En un estudio realizado por Brunet y colaboradores (2008), el propranolol administrado inmediatamente después de que los pacientes con TEPT reexperimentasen un suceso traumático consiguió que algunas respuestas psicofisiológicas relacionadas con los síntomas de “hiperarousal” (derivadas de la hiperactividad del sistema nervioso simpático) se viesen significativamente reducidas cuando una semana después los pacientes volvieron a experimentar imágenes del acontecimiento traumático.

Nos hallamos por tanto ante un cambio de perspectiva muy importante en el tratamiento del TEPT y de las consecuencias de los traumas emocionales intensos: evitar que los efectos emocionales y/o psico/neurofisiológicos del trauma aparezcan en su máxima intensidad desde el principio (con antagonistas de la función noradrenérgica), de tal forma que así se produzca una menor consolidación de la “memoria emocional” y, por

tanto, las manifestaciones (o síntomas) de TEPT puedan verse sustancialmente reducidas posteriormente. Sin duda, si esta estrategia terapéutica tiene éxito en futuros estudios clínicos, este puede ser un camino que evite grandes dosis de sufrimiento en estos pacientes.

Por último, los anticonvulsantes (también utilizados para el tratamiento del trastorno bipolar) como **la lamotrigina** y el **valproato** (ácido valproico; potenciador de la función GABAérgica; véase los capítulos I y III) se están probando en pacientes con TEPT con resultados esperanzadores (Adamou y cols. 2007; Hertzberg y cols. 1999).

4. Terapias psicológicas, solas o combinadas con farmacoterapia, en el tratamiento del TEPT

Las revisiones más recientes sobre el uso de las terapias psicológicas y sus efectos terapéuticos sobre el TEPT indican que la terapia de “exposición prolongada” (véase Capítulo I para generalidades y otros usos de la terapia de “exposición”) constituye el tratamiento psicológico de mayor eficacia y, por tanto, debería ser el de primera elección entre las psicoterapias. Así, varios estudios han mostrado que, comparada con la terapia por inoculación de estrés, la terapia de reestructuración cognitiva, la desensibilización sistemática, la relajación y otras, la exposición prolongada es la terapia que mayores beneficios terapéuticos produce (en términos de porcentaje de pacientes significativamente – en más de un 50%– mejorados de los síntomas de TEPT; ver Foa y cols. 1999, Marks y cols. 1998, ambos citados/resumidos en Nemeroff y cols. 2006; Rothbaum y cols 2006). Un ejemplo de ello es el estudio de Brady y colaboradores (2001), en el que una terapia psicológica combinada, con la exposición prolongada como elemento esencial, produjo los siguientes resultados en pacientes con TEPT y problemas de adicción asociados (Brady y cols. 2001; ver ampliación también en “NIDA Notes”, vol. 18, nº 1, 2003):

Los síntomas de TEPT, y de severidad adictiva, evolucionaron aproximadamente como se representa a continuación (siendo “Antes” los valores aproximados antes del tratamiento combinado y “Después” los valores tras el tratamiento combinado)

- I. **SÍNTOMAS DE INTRUSIONES (REEXPERIENCIAS)**
Antes: [XXXXXXXXXX]
Después:[XXX]
- II. **SÍNTOMAS DE EVITACIÓN**
Antes: [XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX]
Después: [XXXXXXXXXX]
- III. **SÍNTOMAS DE “HIPERAROUSAL” (O HIPERVIGILANCIA)**
Antes: [XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX]

Después: [XXXXXXXXXXXXX]

IV. *ADICCIÓN A DROGAS*

Antes: [XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX]

Después: [XXXXXXXXXXXXX]

V. *ADICCIÓN AL ALCOHOL*

Antes: [XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX]

Después: [XXXXXXXXXXXXX]

Es especialmente destacable el hecho de que los beneficios terapéuticos de la terapia combinada de exposición, representados en las líneas superiores, se mantuvieron durante los 6 meses (de seguimiento) posteriores a la finalización del tratamiento. Ello indica nuevamente el importante efecto preventivo de las recaídas que este tipo de terapias poseen (Brady y cols. 2001; Nemeroff y cols. 2006).

4.1. Integración entre terapias psicológicas y farmacoterapia en el tratamiento del TEPT

Los trabajos publicados en este sentido son aún muy escasos, y mayoritariamente preliminares por diversos aspectos metodológicos que en estudios clínicos futuros deben mejorarse claramente antes de podernos permitir conclusiones más definitivas (Foa y cols. 2000; Nemeroff y cols. 2006).

En un estudio, realizado por Rothbaum y cols. (2006), se administró sertralina (un fármaco ISRS) a 65 pacientes con TEPT durante 10 semanas. Globalmente, los pacientes mejoraron significativamente de los principales síntomas de TEPT durante ese tratamiento. Cumplidas las 10 semanas de administración de sertralina, se dividieron los pacientes al azar en dos grupos (de unos 30 pacientes cada grupo), uno que recibiría “sertralina sola” durante 5 semanas adicionales, y otro que recibiría “sertralina más 10 sesiones de terapia de exposición (TE)” (2 sesiones por semana) durante el mismo periodo. Los resultados mostraron que los pacientes que realizaron la terapia de exposición (además del tratamiento con sertralina) durante las últimas 5 semanas mejoraron más de su sintomatología, y este efecto fue esencialmente debido a que la TE hizo que aquellos pacientes que habían respondido poco al tratamiento farmacológico durante las primeras 10 semanas (pacientes “resistentes”) se viesen significativamente beneficiados por la combinación con la terapia de exposición (Rothbaum y cols. 2006). Esto es, mientras que los pacientes “resistentes” que recibieron sólo sertralina en las semanas 11-15 presentaban al final puntuaciones de alrededor de 26 (de media) puntos en la entrevista estructurada “SIP” (específica para la valoración de gravedad de síntomas de TEPT), los pacientes también “resistentes” pero que además de la sertralina recibieron TE durante las semanas 11-15 presentaban puntuaciones de alrededor de 14-15 (de media) en la

misma escala/entrevista SIP (Rothbaum y cols. 2006). Esta diferencia, entre ambos grupos de pacientes, es estadística y clínicamente significativa.

También es altamente interesante el resultado del seguimiento, que se hizo en una muestra de 45 pacientes procedentes del estudio anterior, para valorar las recaídas en ambos grupos (pacientes con “sertralina sola” –grupo SER– vs pacientes con “sertralina más terapia de exposición entre la semana 11 y 15” –grupo SER+TE) tras la finalización –la semana 15– de los tratamientos. Los datos se han extraído de una comunicación a un congreso internacional (Cahill y cols. 2003), donde los autores no especifican cuántas semanas o meses duró el seguimiento (ver Cahill y cols. 2003, citado en Nemeroff y cols. 2006) de los pacientes. En cualquier caso, Nemeroff y colaboradores (2006) informan que el resultado fue que tras la finalización de los tratamientos ninguno (0%) de los pacientes del grupo SER+TE experimentó recaída mientras que el 30% de pacientes del grupo SER recayeron (ver Cahill y cols. 2003, citado en Nemeroff y cols. 2006).

Simon y colaboradores (2008) observaron, en 44 pacientes con TEPT, que la terapia de exposición prolongada (TE; 8 sesiones, a lo largo de 4-6 semanas) produjo mejoría clínica muy significativa en el global del grupo. Sin embargo, y como ocurre en la mayoría de estudios clínicos realizados hasta hoy (ver Foa y cols. 2000; Nemeroff y cols. 2006), una gran parte de los pacientes fueron “resistentes” al tratamiento inicial con la TE (nótese que, en este caso, la TE duró relativamente poco). Los 23 pacientes “resistentes” a la TE inicial fueron asignados al azar a dos grupos que recibieron tratamiento con TE sola más pastillas “placebo” (grupo TE) o bien “paroxetina más otras 5 sesiones de TE” (grupo PAR+TE). En contra de lo que los autores esperaban, en este estudio la adición de paroxetina (fármaco ISRS) no mejoró la eficacia clínica de la TE sola en los pacientes “resistentes” (Simon y cols. 2008).

Otto y colaboradores (2003), estudiaron la eficacia clínica del tratamiento con sertralina sola (grupo SER), o combinada con terapia cognitiva-conductual (grupo SER+TCC) en 10 refugiadas de guerra que padecían TEPT muy severo y que, según los autores, presentaban una “dramática necesidad de tratamiento” (Otto y cols. 2003). La TCC utilizada reunía los componentes esenciales de la terapia de exposición prolongada más otros aspectos relacionados con reestructuración cognitiva y entrenamiento de habilidades de afrontamiento. Las pacientes no habían respondido bien a tratamientos farmacológicos previos, así que fueron divididas al azar en dos grupos (de 5 pacientes cada uno) que recibirían SER o SER+TCC durante varias semanas (10 sesiones de TCC). Los resultados de este estudio fueron muy notables, y a favor de la combinación del fármaco más la TCC, pues la mejoría de los principales síntomas de TEPT que se produjo en el grupo SER+TCC fue sustancialmente mayor que la observada en el grupo SER (Otto y cols. 2003).

5. Direcciones futuras

A falta de mayor número de estudios clínicos controlados, con muestras mayores de pacientes, con metodología suficientemente rigurosa y con seguimientos prolongados, los mencionados arriba ofrecen los primeros indicios serios de que en determinadas circunstancias (por ejemplo, en pacientes que son relativamente resistentes a algún tratamiento) la combinación terapéutica, de la mejor farmacoterapia con la mejor terapia psicológica, puede suponer beneficios adicionales para los pacientes. Sin embargo, hemos mencionado también casos en que la combinación terapéutica no añade eficacia al uso de una monoterapia determinada.

Quedan por comprobar, entre otros aspectos, cuál es la mejor forma de combinar ambos tipos de terapias según sea la severidad y características cualitativas de los pacientes con TEPT, e incluso, en qué tipos de pacientes puede estar indicada una determinada monoterapia en lugar de la combinación terapéutica. Por otra parte, y salvo el estudio de Cahill y cols. (2003) mencionado antes, no existe prácticamente información (concluyente) sobre la combinación de farmacoterapia y terapia psicológica en relación a la prevención de recaídas.

Para valorar todos esos aspectos serán necesarios estudios clínicos controlados, metodológicamente rigurosos y con seguimientos prolongados tras la finalización de los tratamientos (véan se, también, las conclusiones de la reunión de expertos mundiales en TEPT en Ciudad del Cabo, 2009; Stein y Zohar 2009).

6. Bibliografía

- Adamou M, Puchalska S, Plummer W, Hale AS.** (2007). Valproate in the treatment of PTSD: systematic review and meta analysis. *Current Medical Research Opinion*, 23: 1285-1291.
- Brady KT, Dansky BS, Back SE, Foa EB, Carroll KM.** (2001) Exposure therapy in the treatment of PTSD among cocaine-dependent individuals: preliminary findings. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 21, 47-54.
- Davis M, Barad M, Otto M, Southwick S.** (2006). Combining pharmacotherapy with cognitive behavioural therapy: Traditional and new approaches. *Journal of Traumatic Stress*, 19, 571-581
- Foa EB, Keane TM, Friedman MJ.** (2000). *Effective treatments for PTSD*. New York: The Guildford Press.
- Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME, Beckham JC, Sutherland SM, Connor KM, Davidson JRT.** (1999). A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 45, 1226-1229.
- Nemeroff CB, Bremner JD, Foa EB, Mayberg HS, North CS, Stein MB.** (2006) Posttraumatic Stress Disorder: A state-of-the-science review. *Journal of Psychiatric Research*, 40, 1-21.

NIDA Notes, vol. 18, n° 1, 2003.

Otto MW, Hinton D, Korbly NB, Chea A, Ba P, Gershuny BS, Pollack MH. (2003) Treatment of pharmacotherapyrefractory posttraumatic stress disorder among Cambodian refugees: a pilot study of combination treatment with cognitive-behavior therapy vs sertraline alone. *Behaviour Research and Therapy*, 41, 1271-1276.

Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, Healy AR, Cheema F, Lasko NB, Cahill L, Orr SP. (2002). Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biological Psychiatry*, 51, 189-192.

Raskind MA, Peskind ER, Hoff DJ, Hart KL, Holmes HA, Warren D, Shofer J, O'Connell J, Taylor F, Gross C, Rohde K, McFall ME. (2007). A parallel group placebocontrolled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 61, 928-934.

Rothbaum BO, Cahill SP, Foa EB, Davidson JRT, Compton J, Connor KM, Astin MC, Hahn H-G. (2006) Augmentation of sertraline with prolonged exposure in the treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Traumatic Stress*, 19, 625-638.

Simon NM, Connor KM, Lang AJ, Rauch S, Krulewicz S, LeBeau RT, Davidson JRT, Stein M, Otto MW, Foa EB, Pollack M. (2008) Paroxetine CR augmentation for Posttraumatic Stress Disorder refractory to prolonged exposure therapy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 400-405.

Stein DJ, Zohar J (eds) (2009) The Cape Town consensus on Posttraumatic Stress Disorder. *CNS Spectrums*, 14 (Suppl. 1), 4-58.

Taylor FB, Martin P, Thompson C, Williams J, Mellman TA, Gross C, Peskind ER, Raskind MA. (2008). Prazosin effects on objective sleep measures and clinical symptoms in civilian trauma posttraumatic stress disorder: A placebo-controlled study. *Biological Psychiatry*, 63, 629-632.

Capítulo VI

Integración e interacciones entre tratamientos farmacológicos y psicológicos de la esquizofrenia

1. Introducción: ¿por qué la necesidad de integración terapéutica?

Incluso manteniéndose controlados con tratamiento farmacológico adecuado con antipsicóticos, el conjunto de estudios realizados indican que alrededor de un 50% o más de los pacientes psicóticos-esquizofrénicos experimentan alguna recaída importante (véase más adelante en este capítulo), en forma de episodio psicótico, en los 2 años siguientes al diagnóstico inicial e inicio del tratamiento.

Por otra parte, dichas recaídas no son lo único importante ni el único riesgo en el curso de la esquizofrenia. De hecho, se atribuye (y resulta obvia) una enorme relevancia al hecho de que salvo en los episodios exacerbados de síntomas el paciente pueda llevar una vida relativamente normal. Así, al margen de dichos episodios (o recaídas) será al menos igual de importante que su calidad de vida esté el máximo de conservada a pesar de los síntomas persistentes/crónicos (por ejemplo, aislamiento/inhibición social y familiar, limitaciones de lenguaje o comunicación, déficit de cuidado personal, actividades disminuidas y ‘extrañas’, etc) y de los déficits funcionales que conllevan tanto el trastorno en sí como las consecuencias del tratamiento farmacológico (ej. efectos secundarios importantes de los fármacos), y que a su vez son aspectos que afectan severamente el bienestar de las familias ver Kavanagh 1992, en Wilson 1992).

Algunos estudios retrospectivos sugieren, además, que la presencia de ‘**acontecimientos vitales**’ (ambientales, sociales, familiares, etc) **estresantes** incrementa el riesgo a corto plazo de que un paciente esquizofrénico sufra una recaída o exacerbación de síntomas que empeore su situación clínica (Kavanagh 1992).

Un concepto, al que se atribuye enorme relevancia en gran número de estudios, es el de las ‘**Emociones Expresadas**’ (EE) por parte de los familiares del paciente. Suele ser común que, ante las frecuentes situaciones estresantes que se les plantean, los familiares de los pacientes muestren (o expresen) hostilidad, altos niveles de crítica, excesiva implicación emocional (ej. excesivo autosacrificio, sobreprotección, etc). Dicha conducta familiar es considerada como ejemplo de **alta EE**. En estos casos se ha observado, por ejemplo, que durante los 9-12 meses siguientes a la constatación de que las familias presentan **alta EE** se producen un 48% de

recaídas de los pacientes esquizofrénicos, por un 21% de recaídas en casos de familias con **baja EE** (Kavanagh 1992). Dado que la baja EE parece predecir una mejor evolución del trastorno, y habida cuenta que la literatura sobre '**acontecimientos vitales estresantes**' coincide en que el soporte social actúa como tampón sobre el impacto de las situaciones de estrés, la investigación actual se centra también en el objetivo de que las familias presenten una **EE baja** además de un estilo 'cálido' y de 'apoyo' en la relación con el paciente. Existen algunos datos sugerentes de que ambas condiciones unidas son predictoras de un menor riesgo de recaídas o exacerbación de síntomas (Kavanagh 1992).

1.1. Aspectos en los que se concentra la integración de tratamientos

1. **Abordajes conductuales.** Está claro que uno de los aspectos más importantes es el de *garantizar la **adherencia al tratamiento*** por parte de los pacientes. Es crítico, porque los tratamientos crónicos (muy prolongados) con antipsicóticos son, hasta hoy, la norma y el modo de que los pacientes puedan recuperar una cierta calidad de vida, en muchos casos casi normal. Y es también crítico porque (como vimos en el tema anterior) dichos tratamientos tienen importantísimos efectos secundarios en porcentajes muy notables de pacientes.

Algunos procedimientos aplicados para garantizar la adherencia al tratamiento son: **asegurarse de que el paciente entiende las instrucciones; uso de señales asociadas al recuerdo de tratamiento** (por ejemplo, debe tomárselo durante la comida, o cuando ve determinado programa de televisión, etc) **o/y de reforzamientos; supervisión por parte de los familiares; proveer la medicación en forma de inyecciones 'depot' que son administradas por personal médico y a intervalos de 2-4 semanas** (en lugar de diariamente como ocurre con las píldoras u otras formas orales).

2. **Abordajes conductuales. Control de déficits funcionales,** en pacientes esquizofrénicos crónicos, mediante abordajes conductuales como el de la '**economía de fichas**' aplicado al contexto laboral o al ámbito vital/familiar. Según esta aproximación, la consecución de determinados objetivos conductuales por parte de los pacientes es reforzada con fichas que les permitirán conseguir ciertos privilegios, como regalos, actividades especiales, etc. Estos procedimientos se han aplicado con éxito respecto al control del cuidado personal, realización del trabajo, mejora de la interacción social, control de síntomas, y la consecución de objetivos en relación al tratamiento farmacológico. Los beneficios, por otra parte evidentes, de tales programas, se mantienen en tanto que se mantengan las contingencias. En relación a lo anterior, en el que es tal vez

el estudio controlado más extensivo hasta hoy (Paul y Lentz 1977, citado por Kavanagh 1992), que duró 6 años (los 18 últimos meses fueron de seguimiento), se observó que el 93% de pacientes esquizofrénicos crónicos que fueron sometidos a la **economía de fichas** permanecían –tras el seguimiento– integrados en la comunidad, por sólo el 48% de los ‘controles’ (que no se integraron en el programa de economía de fichas). También interesante: sólo un 11% de los que habían seguido el programa de ‘economía de fichas’ lograron vivir independientemente integrados en la comunidad (al menos durante un periodo sustancial sin readmisión en el hospital), pero ninguno (0%) de los que no siguieron tal programa lo lograron (Kavanagh 1992).

3. **Intervenciones familiares (IF)**. *Intervención sobre las familias de pacientes, con objeto de instruirles en ‘estrategias de apoyo’ y reducir las ‘interacciones estresantes con el paciente’*. En resumen, la ‘**intervención familiar**’ a la que nos referimos incluye los siguientes aspectos/objetivos conductuales que deben ser alcanzados por la familia y el paciente:

Implicación en la medida de síntomas.

Entrenamiento en habilidades básicas de comunicación.

Establecimiento de objetivos y logro de los mismos.

Resolución de problemas.

Manejo y control de síntomas.

Manejo y control del estrés y de las emociones.

Mantenimiento de los cambios.

La tabla 1 resume lo esencial de estudios en los que se comparó los resultados, en términos de recaídas en los siguientes 9-12 meses, de pacientes cuyas familias habían recibido ‘**intervención familiar**’ (IF) para reducir sus niveles de EE respecto a pacientes ‘controles’ (cuyas familias no eran sometidas a dicha intervención). Se partía de familias con **alta EE** en todos los casos. Puede observarse que en los pacientes cuyas familias (incluyéndolos también a ellos) recibieron IF el porcentaje de recaídas fue de un 8-12% en los primeros 9 meses, y de 17-40% (un único estudio reveló el 40%) al cabo de 2 años, mientras que los porcentajes de recaídas de los pacientes cuyas familias no recibieron IF fueron del 28-65% al cabo de 9 meses y del 59-83% al cabo de 24 meses. Las medianas para el tratamiento de IF son de 8% y 33% (9 meses de seguimiento), y de 49% y 72% (24 meses de seguimiento; ver tabla 5) en los que no recibieron IF.

Tabla 1. Resultados terapéuticos, en cuanto a la prevención de recaídas (%), de la ‘Intervención Familiar’ (IF) combinada con tratamiento farmacológico respecto al tratamiento farmacológico con antipsicóticos pero sin IF (AP).

Estudio (*)	IF (%)	AP (%)
Seguimiento 9 meses		
Leff y cols (1982)	8%	50% **
Falloon y cols (1982)	6%	44% **
Hogarty y cols (1986)	10%	28%
Tarrier y cols (1988)	12%	48% *
Leff y cols (1989)	8%	—
Media =	8%	49%
Seguimiento 12 meses		
Xiong y cols (1994)	33 %	61 %
Seguimiento 24 meses		
Leff y cols (1985)	40%	78%
Falloon y cols (1985)	17%	83% **
Hogarty y cols (1987)	32%	66%
Tarrier y cols (1989)	33%	59%
Leff y cols (1990)	33%	—
Media =	33%	72%
Hogarty y cols (1986) (estudio en el que se usó IF+ 'entrenamiento en habilidades sociales')		
	0% (a los 9 meses)	—
	25% (a los 2 años)	—

(*) Estudios revisados en Kavanagh (1992; Wilson 1992; Muela y Godoy 2004).

** , diferencia significativa respecto al tratamiento con IF.

—, estudios en los que sólo se evaluó el efecto de la IF.

Merece mención especial, por ser más reciente, el estudio de Andalucía sobre la eficacia de la “**intervención familiar**” en el tratamiento y prevención de recaídas en la esquizofrenia (Muela y Godoy, 2004; Tabla 2), con participación de 25 familias, 15 asignadas al grupo de tratamiento y 10 al grupo control. Como puede observarse en la tabla 2, tras 2 años de seguimiento de los pacientes, el citado estudio presenta resultados que van en la misma dirección de los estudios internacionales antes mencionados (Tabla 2)

Tabla 2. Prevención de recaídas por la IF en el estudio de Andalucía tras dos años de seguimiento.

GRUPO	n	Recaídas
(Clorpromacina)	10	4 (40%)
Experimental (Clorpromacina + IF)	15	0 (0%) *

*p = 0.017. El tratamiento del grupo experimental duró 7 meses.

Varios de los estudios referidos en las tablas anteriores sugieren que otros de los beneficios que la IF reporta son la **mejor adherencia del paciente al tratamiento farmacológico** y el hecho de que incluso **las dosis de dicho tratamiento puedan ser reducidas** (ej. Falloon y cols. 1985, citado en Kavanagh 1992; Gingerich y Bellack 1995).

2. Nuevas estrategias: la terapia cognitivaconductual (TCC) como

tratamiento de personas con riesgo muy alto de psicosis o para pacientes psicóticos con elevada incidencia de recaídas

Existen dos problemas acuciantes, y de gran importancia sanitaria, en relación a las psicosis y a la esquizofrenia en particular. El primero es el carácter crónico de la enfermedad y el elevado índice de recaídas en los pacientes (aunque reciban, como es casi siempre el caso, el tratamiento adecuado con fármacos antipsicóticos), como se ha mostrado en secciones anteriores. El segundo es la detección precoz de personas con alto riesgo de padecer psicosis (o esquizofrenia, en particular) y la necesidad de implementar tratamientos eficaces para prevenir o retrasar la evolución hacia la enfermedad (psicosis). Estos aspectos están empezando a ser abordados en estudios controlados recientes o aún en fase de realización. Una muestra representativa de ellos se resume en las tablas 3 y 4 .

La Tabla 3 indica que la TCC (sola o conjuntamente con un antipsicótico) previene significativamente la transición hacia la psicosis en pacientes clasificados como personas con alto riesgo de padecerla.

El estudio de Gumley y cols. (2003), en la Tabla 4, pone de manifiesto que la terapia cognitiva-conductual (TCC) es una ayuda significativa (para la prevención de recaídas) en pacientes con historia de esquizofrenia y con alto riesgo de recaídas.

Tabla 3. Estudios controlados de efectos de la TCC, medidos en porcentaje de pacientes que experimentan transición hacia la psicosis, en personas con alto riesgo de padecerla.

Estudio	Efectos tras tratamiento		Efectos tras seguimiento	
Duración:	(6 meses)		(6 meses)	
"PACE" (n=59)	TCC+RISP 10% **	CONT 36%	TCC+RISP 10% **	CONT 36%
	(6 meses)		(6 meses)	
"EDIE" (n=60)	TCC —	CONT —	TCC 6% **	CONT 22%
	<i>(En este estudio se obtuvieron también efectos significativos de la TCC sobre los síntomas positivos y sobre la prescripción de antipsicóticos)</i>			
	(12 meses)		(12 meses)	
"FETZ" (n=123)	TCC —	CONT —	TCC 5% **	CONT 15%

* Ver amplias revisiones de los estudios de esta tabla en los trabajos de Bechdolf y cols. (2006) y Haddock y Lewis (2005). RISP: Risperidona (antipsicótico). CONT: Grupo control, tratado con asistencia psicológica según las necesidades particulares (según demanda). ** Indica efecto terapéutico/preventivo significativo.

Tabla 4. Estudio controlado de eficacia de la TCC en pacientes con historia de psicosis y alto riesgo de recaídas.

Estudio	Grupos y porcentaje (%) de pacientes con recaída o re-hospitalización	
Duración= 12 meses	TCC	TAU(Tratamiento usual)
Gumley y cols. (2003) (n=144)	15.3% *	26.4%

* Ver amplias revisiones de los estudios de esta tabla en los trabajos de Bechdolf y cols. (2006) y Haddock y Lewis (2005). RISP: Risperidona (antipsicótico). CONT: Grupo control, tratado con asistencia psicológica según las necesidades particulares (según demanda). ** Indica efecto terapéutico/preventivo significativo.

3. Conclusiones sobre la integración de tratamientos en la esquizofrenia

Las principales conclusiones del tema que nos ocupa en este capítulo pueden resumirse así (para información complementaria consultar Hersen 1986; Lange y Julien 1995; Kavanagh 1992; Wilson 1992):

1. El tratamiento con antipsicóticos es indispensable para la mejora de los episodios psicóticos agudos y el control durante los periodos en que ya ha remitido la fase aguda del trastorno. Es imprescindible el control farmacológico de las fases agudas del trastorno, porque de otra forma será imposible conseguir que el paciente se implique en cualquier programa terapéutico no farmacológico. No obstante, y mayoritariamente, los fármacos permiten sobre todo el control de los síntomas positivos, de manera que cuando la fase aguda (de exacerbación de síntomas) ha pasado es beneficioso, para que el paciente esté en mejores condiciones de controlar los síntomas negativos y los efectos secundarios de los fármacos, la introducción de terapias psicológicas/conductuales como la 'economía de fichas', el 'entrenamiento en habilidades sociales', o la IF.
2. Cabe destacar, en especial, el gran beneficio que supone, respecto a la mejor adaptación psicosocial y la prevención de recaídas, la IF en pacientes ambulatorios (es decir, no hospitalizados). Por otra parte, la 'economía de fichas' ha mostrado su eficacia en pacientes institucionalizados, y, en especial si se mantienen las contingencias, también es eficaz fuera del contexto hospitalario.
3. Las terapias psicológicas mencionadas basan su utilidad en la mejora que producen en aspectos que el tratamiento único con fármacos antipsicóticos no afecta, a saber: mejorar la eficiencia en aspectos cognitivos, en la toma de iniciativas y realización de actividades, en el cuidado de sí mismo, en el ajuste/adaptación psicosocial (relacional, familiar) y comunicación, en el reconocimiento y control de los síntomas que persisten crónicamente (fuera de los episodios psicóticos propiamente dichos), y en el control de la adherencia al tratamiento farmacológico y de los efectos secundarios/adversos del mismo.
4. Dada la gravedad, cronicidad y carácter recurrente de las psicosis (en particular

la esquizofrenia) parece importante tener en cuenta que el pronóstico respecto a las recaídas (además del resto de aspectos ya mencionados) mejora sustancialmente si al tratamiento con antipsicóticos (neurolépticos) se añade algún tipo de las mencionadas terapias psicológicas/conductuales. Entre ellas, los diferentes estudios realizados hasta ahora indican que la IF constituye una estrategia de utilidad notable.

4. Bibliografía

- Fernández-Teruel, A., Escorihuela R.M., Castellano, B., González, B. y Tobeña, A.** (1997). Neonatal handling and environmental enrichment effects on emotionality, novelty/reward seeking and age-related cognitive and hippocampal impairments: focus on the Roman rat lines. *Behavior Genetics*, 27, 513-526.
- Gingerich, S.L. y Bellack A.S.** (1995). Research-based family interventions for the treatment of schizophrenia. *The Clinical Psychologist*, 48(1), 24-27.
- Hersen, M.** (1986). *Pharmacological and behavioral treatment. An integrative approach.* New York: John Wiley & Sons.
- Julien, R.M.** (1995). *A primer of drug action.* New York: Freeman.
- Kananagh, D.J.** (1992). Schizophrenia. En P. H. Wilson (ed.), *Principles and practice of relapse prevention* (pp. 157-190). New York: The Guilford Press.
- Lange , D.E. y Julien, R.M** (1995). Integration of drugs and psychotherapy in treating mental disorders. Em R.M. Julien (ed.), *A primer of drug action* (pp. 415-442). New York: Freeman.
- Muela, J.A. y Godoy, J.F.** (2002) Family intervention programme in schizophrenia: Two-year follow-up of the Andalusia study. *Psychology in Spain*, 6(1), 56-60.
- Peters, S.L., Gray, J.A. y Joseph, M.H.** (1991). Pre-weaning non-handling of rats disrupts latent inhibition in males, and results in persisting sex and area-dependent increases in dopamine and serotonin turnover. *Behavioural Pharmacology*, 2, 215-223.
- Wilner, P.** (1991). *Behavioural models in psychopharmacology.* Cambridge: Cambridge University Press.
- Wilson, P.H.** (1992). *Principles and practice of relapse prevention .* New York: The Guilford Press.
- Xiong, W., Phillips, R., Hu, S., Wang, R., Dai, Q., Kleinman, J. y Kleinman, A.** (1994). Family-based intervention for schizophrenic patients in China: A randomized controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 165, 239-247.

Capítulo VII

Integración e interacciones entre tratamientos farmacológicos y psicológicos de las adicciones

1. Introducción

En el ámbito del abuso de drogas y de las adicciones los dos tipos principales de tratamientos, la farmacoterapia y las terapias psicológicas han tendido a desarrollarse de forma paralela pero siguiendo trayectorias independientes. Ello ha dado lugar a que, a pesar del desarrollo de farmacoterapias de potencia considerable, como la introducción de la buprenorfina y la naltrexona, los estudios sobre su uso y eficacia no hayan contemplado –en general– el papel que el contexto del tratamiento (y, por tanto, factores psicológicos como el condicionamiento clásico) tiene en los resultados terapéuticos. De modo similar, se ha demostrado la eficacia de varias terapias psicológicas específicas en las adicciones, pero comúnmente han sido evaluadas sin incluir el factor farmacológico en los respectivos estudios, incluso en casos en los que existen farmacoterapias de comprobada eficacia.

El presente capítulo pretende mostrar un resumen de los estudios realizados en los que sí se ha evaluado la efectividad de la combinación de los dos tipos de terapias, y demostrar así que, si bien la farmacoterapia o la terapia psicológica administradas aisladamente pueden presentar significativas limitaciones, tales debilidades pueden ser superadas por la mayor eficacia de la correcta aplicación de ambos tipos de terapias de forma integrada.

2. Estudios representativos

2.1. Abuso del alcohol y alcoholismo

2.1.1. El estudio de “MESA GRANDE” y otros estudios representativos que utilizaron farmacoterapia o terapias psicológicas solas (sin combinar).

El estudio de “Mesa Grande” (Miller y Wilbourne 2002) constituye un meta-análisis metodológico y de resultados de todos los estudios o ensayos clínicos –de ahí el término meta-

análisis—, publicados entre 1953 y 2000, que evaluaron los efectos de diferentes terapias farmacológicas o psicológicas/conductuales en el alcoholismo. Aspectos del procedimiento de este estudio y de los principales resultados se resumen en las Tablas 1 y 2.

Teniendo en cuenta otras investigaciones, a parte de la de “Mesa Grande”, y observando conjuntamente las Tablas 2 y 3, se deduce algo que parece claro a la luz de la gran mayoría de los estudios y análisis publicados: La naltrexona, el acamprosato y el disulfiram (aparentemente en menor grado) son tratamientos farmacológicos útiles (que presentan eficacia significativa) en la terapia de deshabituación del alcoholismo.

Tabla 1. Estudio “MESA GRANDE”: Meta-análisis metodológico y sobre la eficacia de tratamientos del alcoholismo. Características generales.

-
1. Se seleccionaron 361 estudios clínicos que cumplieran con (al menos) mínimos criterios de calidad metodológica. N total= 72.052 pacientes.
 2. Se clasificaron los estudios en función de 12 criterios de bondad o rigor metodológico. Así, por ejemplo, 4 puntos se obtenían por aleatorización, 2 puntos por obtener datos finales de más del 70% de los sujetos incluidos al inicio del estudio, 2 puntos por realizar un seguimiento (incluyendo la duración de los tratamientos) de al menos 12 meses,...., etc. (para más detalles consultar Miller y Wilbourne 2002).
 3. El 73 % de ellos realizados en Estados Unidos y Canadá, y el resto (27%) en otros países.
 4. En 62 estudios (17%) se calificó la metodología de “excelente” (Puntuaciones de “MQS” superiores a 10). Dos tercios de ellos fueron publicados a partir de 1985.
 5. A partir de 1990, las correlaciones entre la puntuación de calidad metodológica (MQS) de los estudios y el hallazgo de resultados terapéuticos (independientemente del tipo de terapia) significativos oscilaron entre $r = 0.31$ y $r = 0.49$ ($p < 0.01$).
 6. En números aproximados, en el estudio se evaluaron ensayos clínicos que en su conjunto reunían más de 30 tipos de terapia psicológica/conductual y más de 20 de terapias farmacológicas (o físicas).
-

Tabla 2. Resultados principales de las terapias más eficaces y estudios clínicos con más rigor metodológico del meta-análisis “Mesa Grande”.

Terapia	Nº de Estudios	Media de "MQS" (índice de calidad)	%+
Psicológica/Psicosocial/Conductual			
– Entrenamiento habilidades Sociales y de Afrontamiento (EHSA)	25	10.5	68
– Intervención breve (IB)	31	12.7	68
– Contrato Conductual	5	10.4	80
– Reforzamiento Comunitario (incluye EHSA)	4	13.0	100
– Terapia Conductual Marital (TCM)	8	12.9	62
– Exposición a "señales" de droga (ES)	2	10.0	100
Farmacológica			
– Acamprosato	5	11.6	100
– Naltrexona	6	11.3	83
– Disulfiram (terapia aversiva)	24	10.7	50

"MQS": Índice medio de calidad metodológica de los estudios realizados con esa terapia (la puntuación máxima/estudio=17).

"%+": Porcentaje de estudios con resultados positivos en cuanto a la eficacia de esa modalidad terapéutica. **"IB":** Terapia que, en 2-3 sesiones de unos 20 minutos, informa sobre la adicción y motiva al paciente. TCM y ES incluyen elementos de EHSA (ver Miller y Wilbourne 2002; Aalto y cols 2001; Drummond 1997, 2002; Drummond y Glautier 1994).

Por otra parte, entre la diversidad de terapias psicológicas evaluadas, el entrenamiento en habilidades/estrategias de afrontamiento y comunicación (CST, "Coping/Social Skills Training"; ej. Monti y Rohsenow 1999), la terapia de exposición a "señales" de droga (CET, "Cue exposure therapy", ej. Drummond y Glautier 1994; Monti y Rohsenow 1999; ver también Tabla 4), los contratos conductuales o de contingencias y la intervención motivacional breve (IB; por ejemplo, Spirito y cols. 2004) son las que parecen poseer mayor potencia terapéutica, en términos de facilitar la deshabituación y la abstinencia. La IB merece un comentario especial porque, aunque en la mayoría (pero no en todos) de estudios presenta efectos positivos (sola o en combinación con farmacoterapia), existen muchos interrogantes sobre cuáles pueden ser los elementos "activos" de dicha terapia.

Tabla 3. Resultados de estudios clínicos farmacológicos representativos.

Grupos de comparación	Diseño	Seguimiento (meses)	Principales resultados	Refs
*NTX vs. placebo	Doble ciego Multicéntrico a la mitad, N= 175	4	Reducción del consumo y del deseo/ansia	1
*ACAMP vs. Placebo	Doble ciego Aleatorio N= 538	12	- (+) días de abstinencia	2
*DISULF vs. ACAMP	Abierto N= 100	8	- (+) abstinencia - (-) deseo/ansia/urgencia	3
* NTX vs. ACAMP	Meta-análisis de estudios controlados con grupo "placebo"		-Efectos significativos de ambos de magnitud moderada) en la reducción de consumo	4

NTX, naltrexona. ACAMP, acamprosato; DISULF, disulfiram. Refs.: 1) Chick y cols (2000); 2) Paille y cols (1995); 3) Sousa y Sousa (2005); 4) Kranzler y Van Kirk (2001).

En cambio, los aspectos terapéuticos activos de las terapias CET y CST (y contratos de contingencias, que suelen incluirse también en la terapia por “reforzamiento de la comunidad”) parecen mucho más claros y sólidamente anclados en el cuerpo de conocimientos de la psicología y teorías de aprendizaje (por ejemplo, Childress y cols. 1994; Monti y Rohsenow 1999).

2.1.2. Combinación de farmacoterapias y terapias psicológicas en el tratamiento de deshabitación del abuso de alcohol y alcoholismo

Como se observa en la Tabla 4 es claro que la terapia psicológica, concretamente la CBT (terapia cognitiva-conductual) y la CET/CST (exposición a “señales” de droga + entrenamiento en habilidades de afrontamiento), ejerce efectos clínicos positivos que se suman (y superan) a los de la naltrexona o la CBT administradas como tratamientos únicos. En cambio, sólo la terapia NF (seguimiento/soporte prácticamente diario por una enfermera especializada durante varias semanas) –pero no la CBT– ha demostrado mejorar la eficacia del acamprosato en la deshabitación alcohólica (Tabla 4). Está por determinar, en estudios más exhaustivos, cuál o cuáles son los elementos activos que la terapia NF contiene.

También es interesante observar que si se añade CBT o TSF (Tabla 4) al tratamiento con disulfiram se obtienen resultados terapéuticos superiores a la administración de CBT, TSF o disulfiram administrados aisladamente (Carroll y cols. 1998).

Podemos concluir, por tanto (y provisionalmente), que la combinación de terapias psicológicas bien establecidas (y “protocolizadas” o estandarizadas) y farmacológicas en el tratamiento de deshabitación para el alcoholismo ofrece un panorama optimista, o al menos alentador, puesto que en los escasos estudios publicados se han obtenido resultados mayoritariamente positivos para la combinación terapéutica psicológica/farmacológica (en

especial cuando el fármaco utilizado era naltrexona), y en los casos en que no se ha obtenido evidencia claramente positiva la combinación de terapias no se ha diferenciado (en las principales medidas/variables dependientes de los estudios) del mejor resultado terapéutico obtenido tras la administración de las terapias psicológicas o farmacológicas por separado (véase estudio COMBINE, Anton y cols. 2006; Mattson y Litten 2005).

Tabla 4. Resultados de estudios clínicos con combinación terapéutica.

Grupos de comparación	Aspectos del diseño	Seguimiento (meses)	Principales resultados	Refs
*NTX vs. placebo	Doble ciego Multicéntrico N= 175	4	Reducción del consumo y del deseo/ansia a la mitad	1
*NTX +CBT NTX o CBT	vs. Aleatorio 2x2 N=160	3	-Varias medidas: (-) sujetos recayeron; (-) recaídas y (+) tiempo entre ellas	1
*NTX+CBT vs. CBT N=136	2 grupos	3	- (+) tiempo abstinentes	2
*CET/CST+NTX vs. RELAX+NTX N=165	2x2	12	- (+) reducción de la bebida y "ansiedad" o "urgencias" durante 12 meses.	3,4
*NTX+CBT vs. NTX o placebo	Doble ciego 2x2, N=118	6	- (+) tiempo hasta 1er episodio de bebida	5
*ACAMP+NF vs. ACAMP N=100	2 grupos	6	- (+) estado clínico y días de abstinencia	6
*ACAMP+CBT vs. CBT N= 50	2 grupos	3	- (+) días y % de sujetos abstinentes	7
*ACAMP+CBT vs. ACAMP	> 3 grupos: estudios abiertos (N= entre 70 y 1289)	6-7 8-11	-No diferencias	
*DISULF+CBT o DISULF+TSF vs. DISULF, CBT,TSF	5 grupos (aleatorio) N= 122	3	-DISULF+CBT y DISULF+TSF (+) que CBT, TSF o DISULF	12

(+),(-); indican mayor/mejor o menor. *NTX: Naltrexona. ACAMP: Acamprosato. DISULF: Disulfiram. CBT: Terapia cognitiva-conductual. CET ("Cue exposure training"): Entrenamiento de exposición a señales/estímulos asociados a "droga". CST ("Coping skills training"): Entrenamiento en habilidades/estrategias de afrontamiento de situaciones que pueden generar "urgencia" o deseo de consumo. NF: Seguimiento/soporte frecuente por enfermera experta en adicción. TSF: Terapia de Facilitación de 12 pasos. Refs.: 1) Anton y cols (2005); 2) Feeney y cols. (2004); 3-4) Monti y cols. (1993, 2001); 5) Balldin y cols (2003); 6) Pelc y cols (2005); 7) Feeney y cols. (2002); 8-11) De Wildt y cols (2002), Hammarberg y cols (2004), Soyka y cols (2002), y Pelc y cols (2002); 12) Carroll y cols. (1998).*

2.2. Terapias en la adicción a la nicotina y psicoestimulantes (cocaína)

1) La nicotina

La terapia de "sustitución de nicotina" y la administración de bupropion confieren el doble de posibilidades de conseguir la abstinencia de nicotina (tabaquismo) a corto y medio plazo

(considérese “medio plazo” como aproximadamente 1 año o menos; Ingersoll y Cohen 2005; Glover y cols. 2003). Persisten muchos interrogantes aún sobre si la combinación de esas farmacoterapias, parcialmente efectivas, entre ellas, puede ser más positiva (Ingersoll y Cohen 2005). Por el contrario, la combinación de esas terapias farmacológicas con los mejores (o aquellos que han sido más probados) tratamientos cognitivoconductuales muestra un incremento de la abstinencia de entre un 150% y un 200% respecto a cualquiera de aquellas terapias (psicológicas y/o farmacológicas) administradas aisladamente (véase por ejemplo la ref. 3 de la Tabla 5), aunque no en todo tipo de muestras de adictos (Ingersoll y Cohen 2005; Glover y cols. 2003; Sutherland 2003).

Ejemplos de lo anterior, así como estudios de la efectividad de psicoterapias administradas aisladamente, se hallan en la Tabla 5.

Tabla 5. Resumen de resultados representativos de terapias psicológicas o combinadas con terapias farmacológicas en la adicción a la nicotina.

Grupos de comparación	Seguimiento (meses)	Principales resultados	Refs
* CST vs. "Consejo" (3 estudios diferentes) N> 57/grupo	6 ó 12	-Abstinentes: 45.5% vs 30% 41% vs 34% y 36.7% vs 17.5%	1
**"Soporte familiar+grupal" vs. "No soporte familiar" vs. (n=23)	1	-Abstinencia: 100% vs. 50%	2
**"TCconsejo" +Parche-N (G1) "Consejo" + Parche-N (G2) "TCconsejo" +Parche-P (G3) "Consejo" + Parche-P (G4) (N≥ 43 por grupo)	2	-Abstinentes: G1 = 60% G2 = 38% G3= 39% G4 = 20%	3
*ICBI + Parche-N vs. "Consejo (control)" +Parche-N (N=223)	6 y 12	-Abstinencia.- 6 meses: 35% vs. 21% 12 meses: 33% vs. 20%	4

(Refs.: 1) Stitzer y Walsh (1997); 2) Key y cols (2004); 3) Fiore y cols (1994; citado en ref. 1); 4) Simon y cols. (2003). CST, como en Tabla 4. "Consejo"; sesiones informativas sin la pretensión de realizar una terapia efectiva (son grupos "Control"). "TCconsejo"; serie de 8 sesiones intensivas con consejos conductuales orientados a favorecer la abstinencia. "Parche-N" y "Parche-P", indican, respectivamente, parches de nicotina o parches placebo inactivos. ICBI; terapia cognitiva-conductual intensiva con elementos de "habilidades de afrontamiento de situaciones de riesgo de recaída". Terapia de "soporte familiar+grupal", ver ref. (2) de Key y cols (2004).

2) La cocaína

El caso del tratamiento de la adicción a la cocaína (generalizable a otros psicoestimulantes) tiene especial interés porque a pesar de haberse evaluado muchas sustancias como potenciales tratamientos, ninguna, hasta ahora, ha demostrado eficacia inequívoca sobre la dependencia de la cocaína. Por la misma razón no existen estudios relevantes sobre la efectividad de la combinación de farmacoterapias y terapias psicológicas

en el tratamiento de dicha adicción. Ello hace aún más relevante el considerar la evidencia existente sobre la eficacia de las terapias psicológicas estudiadas hasta el momento.

Childress y colaboradores, así como otros autores (por ejemplo, Childress y cols. 1993; ver también Carroll 1997; Hodgson 1993; Monti y Rohsenow 1999), vienen sugiriendo convincentemente (desde finales de los años 80) que la exposición gradual y sistemática a los estímulos/situaciones condicionados a “droga” (o a sus efectos placenteros), también denominadas “señales de droga” (CET, o “*Cue exposure training*”), así como el entrenamiento en “habilidades situacionales/sociales/comunicativas de afrontamiento” (llamado en inglés “*Coping skills training*” –CST–) de las situaciones que puedan generar “ansia/urgencia” o “deseo irresistible” de consumir de nuevo (“*Craving*”), son dos aspectos que deberían implementarse en las terapias psicológicas/conductuales de las adicciones. Dichas terapias (CET y CST, en sus diferentes variantes), se hallan entre las mejor fundamentadas científicamente, pues entroncan con el cuerpo de conocimientos de la psicología del aprendizaje y del aprendizaje social. Por su solidez científica permiten, por tanto, una mejor operacionalización de sus elementos activos y la elaboración y comprobación de hipótesis científicas concretas, en relación con otras terapias psicológicas menos interpretables en cuanto a sus “ingredientes” terapéuticos activos.

En la Tabla 6 se resumen algunos estudios representativos de los resultados de las principales terapias, administradas aisladamente o en combinación.

Tabla 6. Principales resultados de estudios representativos de evaluación de terapias psicológicas en la deshabituación de la adicción a la cocaína.

Grupos de comparación	Diseño experimental	Principales resultados	Refs
* CST (Prevención de recaídas-PR-) vs. "Control"	2 grupos(N=42) Seguim.=4-9 meses (2 estudios)	- Abstinencia: CST = 42% Control = 19%	1,2
* Mismos tratamientos	2 grupos (N=92) Seguim.: 12 meses	- "Índice de severidad adictiva": CST (aprox. un 30%)< Control	1
**Reforzamiento Comunitario-RC-" vs. "Control"	2 grupos (N=38) Seguim.: 6 meses	- Abstinencia: Aprox. 52% en "RC" vs. Aprox. 5% en "Control"	3
* CET vs "Control"	2 grupos (N=60) Seguim.: 2 meses	-Abstinencia y reducción del deseo irresistible: CET>Control	4
**CBT+Manejo de Contingencias" vs. "Manejo Conting."	Aleatorio (2 grupos) (N=193) Seguim.:12 meses	-Mejor la terapia combinada que el "Manejo de contingencias" administrado aisladamente	5
* CST vs. MET o MRT	2x2. Simple ciego (N= 165) Seguim.: 12 meses	-Mayor reducción de uso de cocaína en mujeres del CST que en los grupos MET y MRT	6
-DISULF+CBT o DISULF+TSF vs. DISULF, CBT,TSF	5 grupos (aleatorio) N= 122	-DISULF+CBT (58%) y DISULF+TSF (52%) (+) abstinencia de cocaína que CBT, TSF o DISULF (21-30%)	7

(MET; terapia de reforzamiento motivacional. MRT; meditación-relajación (grupo de control). "Seguim.", indica el periodo de seguimiento de los pacientes. Refs.: 1) Stitzer y Walsh (1997); 2) Rohsenow y cols (2000); 3) Higgins y cols (1993; citado en Stitzer y Walsh 1997); 4) Childress y cols (1993); 5) Epstein y cols (2003); 6) Rohsenow y cols (2004). 7) Carroll y cols (1998).

2.3. Terapias en la adicción a los opiáceos (heroína)

Los programas de sustitución y mantenimiento con metadona (sustituto opiáceo de la heroína) y el tratamiento con el antagonista opiáceo naltrexona son las farmacoterapias mas utilizadas en este tipo de adictos. El principal problema con los programas de metadona radica en que en sí misma es adictiva (aunque legal y sin los efectos devastadores de la heroína, siempre que el paciente siga el programa) y en el elevado índice de recaídas (en el consumo de heroína) que, aun estando dentro del programa, se constatan en todos los estudios.

Al ser un antagonista de los receptores opiáceos centrales, la naltrexona debería (en teoría) facilitar la extinción de la conducta adictiva y del poder de las asociaciones (condicionamiento clásico) entre el uso de la droga y las señales-situaciones contextuales, debido a la disminución del efecto reforzante de la droga (heroína) mientras el paciente se halla bajo efectos de la naltrexona. La realidad y los estudios sistemáticos realizados han mostrado, sin embargo, que tales premisas no se cumplen. De hecho, el principal problema de los programas de tratamiento con naltrexona radica en el bajo nivel de retención del mismo. Aproximadamente un 40 por ciento de los pacientes abandonan el tratamiento durante el primer mes, y un 60 por ciento durante los primeros 3 meses (Carrol 1997). Parece, por tanto, crucial, el disponer de tratamientos psicológicos específicos que promuevan una mayor adherencia a la terapia con naltrexona.

En la Tabla 7 se resumen los principales resultados de dos estudios en que se utilizó terapia psicológica junto a programas terapéuticos de metadona o de naltrexona.

Tabla 7. Uso de terapias psicológicas como adjuntas a programas de metadona o naltrexona.

Grupos de comparación	Diseño experimental	Principales resultados	Refs
EMS vs. MMS y SMS	n=92 6 meses	- 19 pc de EMS vs 41 y 69 pc de SMS y MMS debieron eliminarse por continuar consumiendo - Grupo EMS mostró mayor y mas duradera mejoría que los grupos SMS y MMS	1
E-NTX vs. NTX-CM	n=127 12 semanas	- Mejor retención en tratamiento y mayor disminución de consumo de opiáceos en NTX-CM	2

MMS= Servicio mínimo de metadona (Minimum methadone services). SMS= Servicio estándar de metadona más consejo terapéutico (Standard methadone services). EMS= Servicio aumentado de metadona, mas consejo psiquiátrico y terapia familiar (Enhanced methadone services). E-NTX= Tratamiento estándar con naltrexona. CM= Terapia de manejo de contingencias. "pc": % de pacientes. Refs. 1) McLellan y cols. 1993. 2) Carroll y cols. 2001.

3. Conclusiones

Incluso para los problemas de abuso de sustancias para los que existen terapias farmacológicas específicas y efectivas, como en la adicción a opiáceos, la disponibilidad de metadona o naltrexona ha demostrado grandes limitaciones. La cuestión es, probablemente, que las acciones de esos poderosos agentes se concentran sobre todo en algunos síntomas del abuso de opiáceos (o de su abandono o disminución; ej. síndrome de abstinencia), pero tienen escaso o nulo impacto sobre los procesos psicológicos o conductuales que caracterizan la conducta adictiva.

Las farmacoterapias para la deshabituación sólo pueden ofrecer resultados terapéuticos si los adictos poseen la motivación suficiente para abandonar el abuso de las sustancias de que se trate, y esos déficits de motivación y a menudo de habilidades de afrontamiento (de las situaciones "provocadoras" de ansia o deseo irresistible) son los que comúnmente desembocan de nuevo en el consumo y el abuso. Parece poco probable que podamos desarrollar fármacos que afecten directamente y positivamente la motivación para abandonar la adicción o que incrementen específicamente las habilidades de afrontamiento para enfrentar las situaciones cotidianas inductoras de nuevos deseos (ansia) de consumir.

La mayor parte de la evidencia procedente de la investigación clínica (una parte representativa de ella revisada en este capítulo) nos recuerda que ni las mejores terapias farmacológicas ni las psicológicas son completamente efectivas por sí mismas, cuando se administran solas. Al mismo tiempo, la misma evidencia indica que los resultados terapéuticos pueden ser ampliados, incrementados y extendidos (en relación a la prevención de recaídas) si combinamos las formas más efectivas de terapia psicológica y de farmacoterapia.

4. Bibliografía

- Aalto, M., Seppa, K., Mattila, P., Mustonen, H., Ruuth, K., Hyvarinen, H., Pulkkinen, H., Alho, H. y Sillanau kee, P.** (2001). Brief intervention for male heavy drinkers in routine general practice: A three-year randomized controlled study. *Alcohol & Alcoholism*, 36, 224-230.
- Anton, R.F., Moak, D.H., Latham, P., Waid, L.R., Voronin, K., Thevos, A., Wang, W. y Woolson, R.** (2005) Naltrexone combined with either cognitive behavioral or motivational enhancement therapy for alcohol dependence. *Journal of Clinical*

Psychopharmacology, 25, 349-357.

- Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, y cols.** (2006) Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence. The COMBINE study: A randomized controlled trial. *JAMA*, 295, 2003-2017.
- Baldin, J., Berglund, M., Borg, S., Mansson, M., Bendtsen, P., Franck, J., Gustafsson, L., Halldin, J., Nilsson, L.H., Stolt, G. y Willander, A.** (2003) A 6-month controlled naltrexone study: combined effect with cognitive behavioral therapy in outpatient treatment of alcohol dependence. *Alcohol Clinical and Experimental Research*, 27, 1142-1149.
- Carroll, K.M.** (1997). Integrating psychotherapy and pharmacotherapy to improve drug abuse outcomes. *Addictive Behaviors*, 22, 233-245.
- Carroll, K.M., Nich, Ch., Ball, S.A., McCance, E. y Rounsaville, B.J.** (1998). Treatment of cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. *Addiction*, 93(5), 713-728.
- Carroll, K.M., Ball, S.A., Nich, C., O Connor, P.G., Eagan, D.A., Frankforter, T.L., Triffleman, E.G., Shi, J. y Rounsaville, B.J.** (2001). Targeting behavioral therapies to enhance naltrexone treatment of opioid dependence: efficacy of contingency management and significant other involvement. *Archives of General Psychiatry* 58, 755-761.
- Cascella, N., Muntaner, C., Kumor, K.M., Nagoshi, C.T., Jaffe, J.H. y Sherer, M.A.** (1989). Cardiovascular responses to cocaine placebo in humans: A preliminary report. *Biological Psychiatry*, 25, 285-295.
- Chick, J., Anton, R., Checinski, K., Croop, R., Drummond, D.C., Farmer, R., Labriola, D., Marshall, J., Moncrieff, J., Morgan, M.Y., Peters, T. y Ritson, B.** (2000). A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol & Alcoholism*, 35, 587-593.
- Childress, A.R., Hole, A.V., Ehrman, R. N., Robbins, S.J., McLellan, A.T. y O'Brien, C.P.** (1993). Reactividad ante estímulos en la dependencia de la cocaína y de los opiáceos: visión general de las estrategias para afrontar los deseos irresistibles de droga y la excitación condicionada. En M. Casas y M Gossop (Eds.) *Recaída y prevención de recaídas. Tratamientos psicológicos en drogodependencias*. pp. 191-222. Barcelona: Ediciones en Neurociencias.
- De Sousa, A. y de Sousa A.** (2005). An open randomized study comparing disulfiram and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol & Alcoholism*, 40, 545-548.
- De Wildt, W.A.J.M., Schippers, G.M., Van den Brink, W., Potgieter, A.S., Deckers, F. y Bets, D.** (2002) Does psychosocial treatment enhance the efficacy of acamprosate in patients with alcohol problems? *Alcohol & Alcoholism*, 37, 375-382.

- Drummond, D.C. y Glautier, S.** (1994). A controlled trial of cue exposure treatment in alcohol dependence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 62, 809-817.
- Drummond, D.C.** (1997a). Meta-analysis in alcohol treatment research: does it help us to know what works? *Addiction*, 97, 297-299.
- Drummond, D.C.** (1997b). Alcohol interventions: do the best things come in small packages? *Addiction*, 92, 375-379.
- Epstein, D.H., Hawkins, W.E., Covi, L., Umbricht, A. y Preston, K.L.** (2003). Cognitive-behavioral therapy plus contingency management for cocaine use: findings during treatment and across 12-month follow-up. *Psychology of Addictive Behaviors*, 17, 73-82.
- Feeney, G.F., Connor, J.P., Young, R.M., Tucker, J. y McPherson, A.** (2004) Alcohol dependence: the impact of cognitive behavior therapy with or without naltrexone on subjective health status. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 38, 842-848.
- Feeney, G.F., Young, R.M.D., Connor, J.P., Tucker, J. y McPherson, A.** (2002). Cognitive behavioral therapy combined with the relapse-prevention medication acamprosate: are short-term treatment outcomes for alcohol dependence improved? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 36, 622-628.
- Glover, E.D., Glover, P.N. y Payne, T.J.** (2003). Treating nicotine dependence. *American Journal of Medical Science*, 326, 183-186.
- Hammarberg, A., Wennberg, P., Beck, O. y Franck, J.** (2004). A comparison of two intensities of psychosocial intervention for alcohol dependent patients treated with acamprosate. *Alcohol & Alcoholism*, 39, 251-255.
- Higgins, S.T., Budney, A.J., Bickel, W.K., Hughes, J.R., Foerg, F. y Badger, G.** (1993). Achieving cocaine abstinence with a behavioral approach. *American Journal of Psychiatry*, 150, 763-769.
- Hodgson, R.J.** (1993). Exposición a estímulos y prevención de recaídas. En M. Casas y M Gossop (Eds.) *Recaída y prevención de recaídas. Tratamientos psicológicos en drogodependencias*. pp. 161-190. Barcelona: Ediciones en Neurociencias.
- Ingersoll, K.S. y Cohen, J.** (2005). Combination treatment for nicotine dependence: state of the science. *Substance Use Misuse*, 40, 1895-1897.
- Key, J.D., Marsh, L.D., Carter, C.L., Malcolm, R.J. y Sinha, D.** (2004). Family-focused smoking cessation: enhanced efficacy by the addition of partner support and group therapy. *Substance Abuse*, 25, 37-41.
- Kranzler, H.R. y Van Kirk, J.** (2001). Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: a meta-analysis. *Alcohol: Clinical & experimental Research*, 25, 1335-1341.
- Mattson M.E. y Litten, R.Z.** (2005). Combining treatments for alcoholism: why and how?.

Journal of Studies of Alcohol, 15 (Suppl.), 8-16.

- McLellan, A.T., Arndt, I.O., Metzger, D.S., Woody, G.E. y O'Brien, C.P.** (1993). The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *JAMA* 269, 1953-1959.
- Miller, W.R. y Willbourne, P.L.** (2002). Mesa Grande: a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders. *Addiction*, 97, 265-277.
- Monti, P.M. y Rohsenow, D.J.** (1999). Coping-skills training and Cue-exposure therapy in the treatment of alcoholism. *Alcohol Research & Health* 23, 107-115.
- Monti, P.M., Rohsenow, D.J., Rubonis, A.V., Niaura, R.S., Sirota, A.D., Colby, S.M., Goddard, P. y Abrams, D.B.** (1993) Cue exposure with coping skills treatment for male alcoholics: a preliminary investigation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 61, 1011-1019.
- Monti, P.M., Rohsenow, D.J., Swift, R.M., Gulliver, S.B., Colby, S.M., Mueller, T.I., Brown, R.A., Gordon, A., Abrams, D.B., Niaura, R.S. y Asher M.K.** (2001) Naltrexone and cue exposure with coping and communication skills training for alcoholics: treatment process and 1-year outcomes. *Alcohol: Clinical and Experimental Research*, 25, 1634-1647.
- Paille, F.M., Guelfi, J.D., Perkins, A.C., Royer, R.J., Steru, L. y Parot, P.** (1995). Double-blind randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. *Alcohol & Alcoholism*, 30, 239-247.
- Pelc, I., Ansoms, C., Leher, Ph., Fischer, F., Fuchs, W.J., Landron, F., Pires-Preto, A.J. y Morgan, M.Y.** (2002) The European NEAT program: An integrated approach using acamprosate and psychosocial support for the prevention of relapse in alcohol-dependent patients with statistical modeling of therapy success prediction. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 26, 1529-1538.
- Pelc, I., Hanak, C., Baert, I., Houtain, C., Leher, P., Landron, F. y Vernanck, P.** (2005). Effect of community nurse follow-up when treating alcohol dependence with acamprosate. *Alcohol & Alcoholism*, 40, 302-307.
- Rosehnaw, D.J., Monti, P.M., Martin, R.A., Michalec, E. y Abrams, D.B.** (2000). Brief coping skills training for cocaine abuse: 12-month substance use outcomes. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 515-520.
- Rosehnaw D.J., Monti, P.M., Martin, R.A., Colby, S.M., Myers, M.G., Gulliver, S.B., Brown, R.A., Mueller, T.I., Gordon, A. y Abrams, D.B.** (2004). Motivational enhancement and coping skills training for cocaine abusers: effects on substance use outcomes. *Addiction*, 99, 862-874.
- Simon, J.A., Cardomy, T.P., Hudes, E.S., Snyder, E. y Murray, J.** (2003). Intensive smoking cessation counseling versus minimal counseling among hospitalized smokers treated with transdermal nicotine replacement: A randomized trial. *The American Journal of Health*, 114, 555-562.

- Soyka, M., Preuss, U. y Schuetz, C.** (2002). Use of acamprosate and different kinds of psychosocial support in relapse prevention of alcoholism. Results from a non-blind, multicentre study. *Drugs R D*, 3, 1-12.
- Spirito, A., Monti, P.M., Barnett, N.P., Colby, S.M., Sindelar, H., Rohsenow, D.J., Lewander, W. y Myers, M.** (2004). A randomized clinical trial of a brief motivational intervention for alcohol-positive adolescents treated in an emergency department. *Journal of Pediatrics*, 145, 396-402.
- Stitzer, M.L. y Walsh, S.L.** (1997). Psychostimulant abuse: The case for combined behavioral and pharmacological treatments. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 57, 457-470.
- Sutherland, G.** (2002). Current approaches to the management of smoking cessation. *Drugs*, 62(Suppl), 53-61.
- Tobeña, A., Fernández-Teruel, A, Escorihuela, R.M. Zapata, A., Núñez, J.F., Ferré, P., Sánchez, X.** (1993a). Límites de la habituación e inestabilidad de la extinción: Implicaciones para los tratamientos basados en exposición a “señales de droga”. En M. Casas y M Gossop (Eds.) *Recaída y prevención de recaídas. Tratamientos psicológicos en drogodependencias*. pp. 223-244. Barcelona: Ediciones en Neurociencias.
- Tobeña, A., Fernández-Teruel, A, Escorihuela, R.M. Zapata, A., Núñez, J.F., Ferré, P., Sánchez, X.** (1993b). Limits of habituation and extinction: implications for relapse prevention programs in addictions. *Drug and Alcohol Dependence*, 32, 209-217.

Capítulo VIII

Integración de tratamientos farmacológicos y psicológicos en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad

1. Fronteras en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

Este es un trastorno que afecta a un número creciente de niños, adolescentes e incluso adultos. Se estima su prevalencia en un 4% de la población adulta, y que aproximadamente un 50% de niños afectados continuarán presentándolo en edad adulta. Interfiere en gran medida con la vida normal y adaptada, siendo causa, en edad adulta, de graves repercusiones económicas, laborales, familiares y sanitarias (ej. ver Ramos-Quiroga y cols. 2006; Rea y cols. 2006).

El **metilfenidato**, un fármaco psicoestimulante (*véase* capítulo 1), y algún otro de parentesco cercano, como las **anfetaminas (dextroanfetamina)**, son aún los tratamientos de elección de los que no se puede prescindir como terapéutica para el TDAH. En los casos en que los psicoestimulantes no tienen el efecto esperado, se utilizan fármacos **antidepresivos**, sobre todo el bupropion (de estructura y efectos similares a la anfetamina) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Recientemente, un ensayo clínico a doble ciego ha demostrado que la combinación de **metilfenidato + sulfato de zinc** (considerado un elemento que interviene en el TDAH) es más efectiva que el metilfenidato solo (Akhondzadeh y cols. 2004).

Si bien es cierto que los fármacos psicoestimulantes mencionados son reconocidos como el tratamiento de primera elección y con más eficacia en el TDAH, dando lugar a mejoras en aspectos de atención y concentración sobre todo, también lo es que no son muy eficaces para corregir las dificultades psicológicas/conductuales (por ejemplo, agresividad), de habilidades sociales y de resolución de problemas de los pacientes. Al margen de lo anterior, los efectos terapéuticos farmacológicos desaparecen cuando se suspende el tratamiento, y se produce un agravamiento (o recaída) del trastorno (ej. Rea y cols. 2006). Por ello, la tendencia creciente es la de administrar terapia cognitiva-conductual (TCC, específicamente desarrollada para este trastorno) a los pacientes, en combinación con el tratamiento farmacológico óptimo (revisión de Rea y cols. 2006).

Son aún escasos los estudios clínicos publicados en los que se compare la eficacia del

tratamiento combinado respecto del tratamiento farmacológico solo. Podríamos resumirlos así (pero véase Majewicz, Hefley y Carlson 2007 para más información):

1. En muestras de pacientes adultos con TDAH, Rostain y Ramsay (2006) y Safren y cols. (2005) indican una mayor eficacia de la combinación de “TCC + tratamiento farmacológico” respecto al fármaco solo (mayoritariamente psicoestimulantes o bupropion en estos casos). Entre esos dos estudios cabe destacar el de Safren y colaboradores (pues el de Rostain y cols. presenta mayores limitaciones metodológicas), de 15 semanas de duración, en el que un **56%** de pacientes en el tratamiento combinado (de los 16 de este grupo) presentaron mejoría clínica significativa, por un **13%** (del total de 15) en el grupo de pacientes que recibieron sólo fármaco.
2. El estudio clínico longitudinal más importante, el MTA (“*Multimodal treatment study of children with ADHD*” ; ver Jensen y cols. 2007; MTA cooperative Group 1999, 2004), en el que los tratamientos duraron 1 año y el seguimiento se realizó a los 2 años de su finalización, implicó a 570 pacientes (niños) con TDAH. Los grupos de tratamiento fueron: 1) Metilfenidato; 2) TCC; 3) Metilfenidato + TCC; 4) Tratamiento comunitario estándar. Los resultados del estudio, tanto al finalizar los tratamientos como 2 años después, muestran que tanto el tratamiento farmacológico solo como el combinado con TCC dan lugar a mejoras clínicas sustanciales (considerando globalmente los síntomas) y similares entre ellos, aunque en el seguimiento se observó que el grupo de tratamiento combinado presentaba mayores mejoras en ciertos aspectos específicos como el comportamiento en clase, las habilidades sociales generales, y una reducción significativa (a lo largo de los 3 años del estudio) de la cantidad de medicación tomada que no se observó en los otros tres grupos (ver Jensen y cols. 2007; MTA cooperative Group 1999, 2004).

En conclusión, parece haber acuerdo entre los diferentes autores en que *si bien la TCC no puede ser sustitutiva de la terapia psicofarmacológica en el TDAH, tampoco debe excluirse del tratamiento de este trastorno, dado que (al menos) es capaz de producir efectos positivos en aspectos específicos de la compleja constelación de síntomas que lo caracterizan y sobre los que la farmacoterapia presenta pocos beneficios* (ej. Majewicz-Hefley y Carlson 2007; Ramos-Quiroga y cols. 2006; Rea y cols. 2006).

2. Bibliografía

Akhondzadeh S, Mohammadi M-R, Khademi M. (2004). Zinc sulphate as an adjunct to

methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: A double blind and randomized trial. *BMC Psychiatry*, April 8 online.

- Bravo Ortiz, MF.** (2002). *Psicofarmacología para psicólogos*. Madrid: Editorial Síntesis.
- Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM, Vitiello B, Abikoff HW, Greenhill LL, Hechtman L, Hishaw SP, Pelham WE, Wells KC, Conners CK, Elliot GR, Epstein JN, Hoza B, March JS, Molina BSG, Newcorn JH, Severe JB, Wigal T, Gibbons RD, Kwan H.** (2007). 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46, 989-1002.
- Majewicz-Hefley A, Carlson JS.** (2007). A meta-analysis of combined treatments for children diagnosed with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 10, 239-250.
- MTA Cooperative Group** (1999). A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56, 1073-1086.
- MTA Cooperative Group** (2004). National Institute of Mental Health multimodal treatment study of ADHD followup: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 113, 754-761.
- Ramos-Quiroga JA, Bosch-Munsó R, Castells-Cervelló X, Noguera-Morais M, García-Giménez E.** (2006). Trastorno por déficit de atención con hiperactividad em adultos: Caracterización terapéutica. *Revista de Neurologia*, 42, 600-606.
- Rea M, Braccini L, Iaviola G, Ferri R.** (2006). L'ADHD a l'intervento multimodale. *Annali del Istituto Superiore di Sanità*, 42, 231-245.
- Ressler KJ, Rothbaum BO, Tannenbaum L, Anderson P, Graap K, Zimmand E, Hodges L, Davis M** (2004). Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy. *Archives of General Psychiatry*, 61, 1136-1144.
- Rostain AL, Ramsay JR.** (2006). A combined treatment approach for adults with ADHD. Results of an open study of 43 patients. *Journal of Attention Disorders*, 10, 150-159.
- Safren SA, Otto MW, Sprich S, Winett CL, Wilens TE, Biederman J.** (2005). Cognitive-behavioral therapy for ADHD in medication-treated adults with continued symptoms. *Behaviour Research and Therapy*, 43, 831-842.
- Salazar M, Peralta C, Pastor J.** (2005). *Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Stahl, S.M.** (2002). *Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*. Barcelona: Ariel. (Traducción de *Essentials of Psychopharmacology. Neuroscientific and practical applications*. Cambridge University Press, 2000).

Capítulo IX

Efectos cerebrales y mecanismos neurales de la terapia psicológica: comparación con los efectos de los psicofármacos

1. Introducción: las “viejas” pistas, de la investigación básica con animales, sobre los efectos cerebrales de la terapia de “exposición”

Hace ya décadas que la investigación con ratas de laboratorio puso de manifiesto que algunas manipulaciones o tratamientos, manifiestamente similares a lo que denominamos terapias de exposición (o de inoculación de estrés) al referirnos a humanos, producían cambios cerebrales (en parámetros de funcionalismo de sistemas de neurotransmisión central) medibles, y en ocasiones de magnitud muy importante.

Así, entre otros muchos ejemplos, Stone y colaboradores (ej. Stone 1983; Trullas 1986) demostraron que la adaptación a un estrés crónico y regular (siempre el mismo estresor administrado durante varias semanas; puede considerarse un símil del proceso de habituación/adaptación o extinción de algunas respuestas) producía efectos conductuales positivos en las ratas, convirtiéndolas en más resistentes a futuras situaciones de estrés y modificando (desensibilizando; disminuyendo) la función de los receptores beta-adrenérgicos centrales. Estos efectos neurales guardaban cierta relación y similitud con los observados tras el tratamiento crónico con fármacos antidepresivos.

Biggio y colaboradores (1981) demostraron, por su parte, que la exposición repetida (durante unos 15 días, normalmente) de las ratas a las manipulaciones experimentales reducía las respuestas/conductas de miedo de los animales (a las manipulaciones experimentales y al experimentador; similar al modo en que la terapia de exposición provoca “extinción” y reduce la ansiedad y las fobias en humanos; como vimos capítulos anteriores), los transformaba en mucho más dóciles e incrementaba la función del complejo receptor GABA-A/Benzodiacepínico central (y, por tanto, la neurotransmisión GABAérgica).

Utilizando el mismo tipo de “terapia de exposición”, o habituación de las ratas a las manipulaciones experimentales, Boix, Fernández-Teruel y colaboradores, así como otros autores (Boix y cols. 1988, 1990; Brett y Pratt 1990; Fernández-Teruel y cols. 1988, 1991a-b) demostraron que: 1) La habituación a las manipulaciones efectivamente reduce el miedo y la ansiedad de las ratas tanto a las manipulaciones y al experimentador como en diversas pruebas de laboratorio, incluidas conductas de miedo condicionado (símbolos de fobias). 2) La

habituaación a las manipulaciones modifica la actividad serotoninérgica central e interfiere con el efecto de las benzodicepinas ansiolíticas (diancepam y alprazolam) sobre la ansiedad y sobre la neurotransmisión serotoninérgica.

Los resultados anteriores indicaban claramente que, en ratas de laboratorio, manipulaciones/tratamientos “símiles” de terapias de exposici3n (o de inoculaci3n de estrés) en humanos, producían efectos importantes sobre el sistema nervioso central, y que tales efectos neurales podían interactuar con los esperables de la administraci3n de algunos psicofármacos (como las benzodicepinas; Boix y cols. 1988; 1990; Brett y Pratt 1990; Fernández-Teruel y cols. 1988, 1991a-b; véanse revisiones de Barrett 1987; Falk y Feingold 1987; y de Tobeña y cols. 1993, en relaci3n a estudios de los efectos de factores no farmacológicos –ambientales, de contexto, de líneas basales o de la experiencia– sobre los efectos de los psicofármacos y otras sustancias psicoactivas).

2. Cambios en el sistema nervioso central inducidos por las terapias psicológicas: estudios con neuroimagen

Sin embargo, no ha sido hasta el advenimiento de las modernas técnicas de neuroimagen cuando se ha podido empezar a constatar objetivamente que las terapias psicológicas realmente afectan y modifican el funcionamiento cerebral y que, por tanto, actúan a través de cambios concomitantes y –probablemente– específicos en el sistema nervioso central. Parece del todo necesario que la compresi3n de los mecanismos y efectos de la terapia psicológica se fundamente sólidamente en el entendimiento de los procesos neurobiológicos subyacentes. Así, desentrañar los procesos cerebrales que constituyen el vehículo para que la terapia psicológica sea eficaz, y compararla con aquellos que median la eficacia del tratamiento farmacológico, será de enorme ayuda para el desarrollo de terapias, solas o combinadas, más precisas y de mayor eficacia.

Este campo de investigaci3n se halla aún en fase incipiente, pero la investigaci3n realizada hasta el momento ha proporcionado ya algunas conclusiones de notable relevancia para el tratamiento de los trastornos mentales. Los estudios más informativos, hasta el momento, se han llevado a cabo con pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastornos fóbicos, trastorno de pánico (TP; o de crisis de ansiedad) y depresi3n mayor. Los principales resultados de los mismos se resumen en las tablas 1, 2 y 3.

Los resultados de los estudios de la Tabla 1. demuestran, en general, que la actividad del núcleo caudado y la correlaci3n de actividad “OFC-caudado-tálamo” disminuye con la TCC en pacientes con TOC que respondieron positivamente a la terapia. Muy destacable es el hecho de que dichos efectos se producen también cuando los pacientes fueron tratados con éxito con fluoxetina, y aparecen parcialmente similares (caudado derecho; ver Tabla 1.) cuando el tratamiento farmacológico fue clorimipramina. La confirmaci3n de tales efectos

convergentes, entre terapia psicológica y farmacológica, puede ser muy relevante clínicamente, además de una gran ayuda para dilucidar los mecanismos neurobiológicos (incluso a nivel celular y de implicación de neurotransmisores) de la TCC (por ejemplo, Linden 2006).

Tabla 1. Efectos cerebrales de la terapia cognitiva-conductual (TCC), comparada on el tratamiento con antidepresivos serotonérgicos, en pacientes con TOC

Grupos y tratamientos	Técnica de neuroimagen	Efectos de "-"	Efectos de "+"	Ref.
-TCC n=9 (10 semanas)	FDG-PET	Caudado bilateral Correlación OFC-caudado y tálamo.	No	1
-TCC n=9 Fluoxetina n=9 Control sano n=4 (10 semanas)	FDG-PET	En los 2 grupos tratados: Caudado bilateral Correlación OFC-caudado y tálamo	No	2
-TCC n=22 (Algunos con Clorimipramina)	Medida de "rCBF"	Caudado derecho	No	3
-TCC n=6 Fluvoxamina n=4 (12 semanas)	fMRI	En los 2 grupos: OFC, DLPFC bilaterales	Córtex parietal (en los 2 grupos)	4

Refs.: 1) Schwartz y cols. 1996; 2) Baxter y cols. 1992; 3) Nakatani y cols. 2003; 4) Nakao y cols. 2005. Símbolos: "-", disminución de actividad; "+", aumento de actividad. OFC: Córtex orbitofrontal. DLPFC: Córtex prefrontal dorsolateral.

Los estudios sobre efectos clínicos y cerebrales de la TCC (incluyendo exposición) en pacientes fóbicos (Tabla 2.) indican, de forma consistente, que se produce una normalización de la actividad (aumentada cuando se inducen o presentan los síntomas fóbicos) en áreas límbicas y corticales tras la TCC exitosa (Paquette y cols. 2003; Straube y cols. 2006). Más importante aún, en el estudio de Furmark y cols. (2002; Tabla 2), pacientes con fobia social exitosamente tratados tanto con TCC como con citalopram presentaron normalización (reducción) de la actividad de la amígdala y del hipocampo, indicando de nuevo (como en el caso del TOC; Tabla 1) que ambos tipos de tratamiento pueden estar compartiendo similares mecanismos cerebrales para ejercer sus efectos terapéuticos (Linden 2006).

El panorama se torna más complejo en cuanto a la comparación de los efectos cerebrales de la TIP o la TCC y los antidepresivos en el tratamiento de la depresión mayor (Tabla 3.). Así, por ejemplo, aparecen efectos de disminución y de aumento de actividad cortical con la TIP y la TCC que no se corresponden con los cambios que se observan tras el tratamiento exitoso con paroxetina o venlafaxina (Brody y cols. 2001; Martin y cols., 2001; Goldapple y cols. 2004).

Los autores sugieren que tales diferencias entre los efectos cerebrales de la terapia psicológica y farmacológica en la depresión, pueden ser debidas a las formas diferentes en

que operan cada uno de esos tipos de tratamiento.

Tabla 2. Efectos cerebrales de la terapia cognitiva-conductual (TCC), comparada con tratamiento con antidepresivos, en pacientes con trastornos fóbicos o trastorno de pánico (TP).

Grupos y tratamientos	Técnica de neuroimagen	Efectos de "-"	Efectos de "+"	Ref.
-Fobia arañas: TCC, n=12 (5 semanas)	fMRI	PFC dorsolateral derecho giro parahipocámpico	Áreas visuales asociativas	1
-Fobia arañas: TCC (2 sesiones) n=14 Lista espera, n=14	fMRI	Ínsula bilateral, tálamo ACC en grupo tratado	No	2
-Fobia Social: TCC, n=6 Citalopram, n=6 Lista espera, n=6 (todos 9 semanas)	PET	En 2 grupos tratados: Amígdala bilateral, hipocampo y giro parahipocámpico	No	3
-TP: TCC, n=6 Antidepresiv., n=6 (3 meses)	FDG-PET	En 2 grupos tratados: En especial el córtex frontal y temporal derechos.	En especial el córtex frontal y temporal izquierdos.	4 (*)
-TP: TCC, n=12 (10 sesiones, 6 meses)	PET ACC	Hipocampo derecho, izquierdo, cerebelo y protuberancia	Córtex prefrontal medial	5

Refs.: 1) Paquette y cols 2003; 2) Straube y cols. 2006; 3) Furmark y cols. 2002; 4) Prasko y cols. 2004; Sakai y cols 2006. (*) Similares efectos de "-" y "+" entre ambas terapias (TCC o antidepresivos). PFC, ACC; Córtex prefrontal y Córtex cingulado anterior. Otros símbolos como en Tabla 1.

Se sugiere que la terapia psicológica actuaría más desde el córtex hacia las áreas más límbicas (en etapas posteriores; proceso denominado "Top-Down"), más o menos al contrario del modo de operar que se le supone a la terapia farmacológica (que seguiría un proceso de abajo –estructuras límbicas– hacia arriba –estructuras corticales; proceso denominado "Bottom-Up") (ver revisiones en Linden 2006; Sakai y cols. 2006).

Tabla 3. Efectos cerebrales de la terapia cognitiva-conductual (TCC) y terapia interpersonal (TIP), comparadas con tratamiento con antidepresivos, en pacientes con trastorno depresivo mayor.

Grupos y tratamientos	Técnica de neuroimagen	Efectos de “-”	Efectos de “+”	Ref.
-TIP, n=14 Parox., n=10 Control, n=16 (12 semanas)	FDG-PET y MRI	En 2 grupos tratados: PFC bilateral; TIP: ACC ventral izquierdo; Parox.: ACC medial izquierdo	Los 2 tratados: lóbulo temporal izquierdo	1
-TIP, n=13 Venlafax. n=15 (6 semanas)	SPECT	Ninguno	TIP: estriado derecho y CC posterior Venlafax.: estriado derecho y córtex temporal posterior	2
-TCC, n=14 (26 semanas) Parox. n=13 (6 semanas)	FDG-PET	TCC: PFC bilateral; Parox.: hipocampo derecho	TCC: hipocampo bilateral y CC dorsal; Parox.: PFC dorso-lateral izquierdo	3

Refs.: 1) Brody y cols. 2001; 2) Martin y cols. 2001; 3) Goldapple y cols. 2004. Parox.: Paroxetina; Venlafax.: Venlafaxina (ambos son antidepresivos). CC: Córtex cingulado. Otros símbolos como en Tablas 1 y 2.

Por último, cabe destacar los resultados de un estudio clínico muy reciente en el que se midieron los cambios en la función neural en pacientes con *Trastorno Límite de la Personalidad* sometidos a “*Terapia Dialéctica Conductual*” (TDC). La técnica de neuroimagen utilizada fue la “Resonancia Magnética Funcional”. En los pacientes que respondieron positivamente (con mejorías significativas en los síntomas de “hiper-arousal afectivo/emocional”) a la TDC, se observaron disminuciones significativas en la función de la amígdala cerebral y el hipocampo (Schnell y Herpertz 2007).

3. Conclusiones

Los estudios revisados ponen de manifiesto que las terapias psicológicas efectivas, como la TCC, la EXP (“Exposición”, incluida normalmente en la TCC en los trastornos de ansiedad) o la TIP, tienen el potencial de modificar la función de los circuitos neurales alterados en cada trastorno particular. Esto se deduce de los efectos neurales observados, tras aplicar una terapia psicológica apropiada y eficaz, en pacientes con fobias simples (Paquette y cols. 2003; Straube y cols 2006), con fobia social (Furmark y cols. 2002), con trastorno obsesivo-compulsivo (Baxter y cols. 1992; Nakao y cols. 2005; Nakatani y cols. 2003; Schwartz y cols. 1996), con trastorno de pánico (Prasko y cols. 2004; Sakai y cols. 2006) o con trastorno depresivo mayor (Brody y cols. 2001; Goldapple y cols. 2001; Martin y cols. 2001).

Aparte de lo señalado, un hallazgo de enorme importancia es el hecho de que, cuando se han comparado tratamientos farmacológicos y psicológicos, ambos tipos de terapia parecen compartir territorios o circuitos neurales comunes o similares en muchos casos (ver Tablas 1, 2 y 3; y revisiones de Linden 2006; Sackeim 2001, Sakai y cols. 2006). En otros casos, como en la depresión mayor, el sentido de la trayectoria de los efectos neurales de cada tipo de

terapia (psicológica vs farmacológica) podría ser diferente, de manera que cada tipo de tratamiento “recorrería” un trayecto neural específico, para dar lugar finalmente a efectos terapéuticos similares en parte, pero también parcialmente distintos (Nota: Véanse los conceptos de “Top-Down” y “Bottom-Up” mencionados anteriormente. Tal vez esto justifique, por ejemplo, que la TCC posea mayor capacidad de prevención de las recaídas que el tratamiento farmacológico). Parece haber acuerdo entre los diferentes autores en que cuando los efectos neurales del tratamiento psicológico son diferentes a los del tratamiento farmacológico se debe, probablemente, a que el primero actuaría sobre estructuras y circuitos hipocámpicos y corticales primariamente (ruta “Top-Down”; ver arriba), promoviendo el cambio cognitivo (caso de la TCC y la TIP en la depresión, por ejemplo; ver Linden 2006) o el descondicionamiento de experiencias aversivas o de miedo (caso de la TCC y la EXP en el trastorno de pánico, por ejemplo; ver Gorman y cols. 2000; Sakai y cols. 2006). Por su parte, los tratamientos farmacológicos promoverían, siguiendo una trayectoria “Bottom-Up” (ver arriba), la normalización o corrección de las disfunciones neurales específicas de un trastorno actuando primariamente en áreas límbicas, como por ejemplo la amígdala, que, a su vez modificaría la actividad de centros a los que normalmente estimula, como el hipotálamo o aspectos del tronco encefálico, que son responsables de gran parte de las manifestaciones conductuales y fisiológicas asociadas a los trastornos afectivos (Gorman y cols. 2000; Linden 2006; Sakai y cols. 2006).

4. Bibliografía

- Barrett, J.E.** (1987). Nonpharmacological factors determining the behavioral effects of drugs. En H.Y. Meltzer (Ed.): *Psychopharmacology. The Third Generation of Progress*. New York: Raven Press, pp.. 1493-1501.
- Baxter Jr LR, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, y cols.** (1992). Caudate glucose metabolism rate changes with both drug and behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 49, 681-689.
- Biggio G, Corda MG, Concas A, Demontis G, Rossetti Z, Gessa GL.** (1981). Rapid changes in GABA binding induced by stress in different areas of the rat brain. *Brain Research*, 229, 363-369.
- Boix, F., Fernández-Teruel, A. y Tobeña, A.** (1988). The anxiolytic action of benzodiazepines is not present in handling-habituated rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **31**:541-546.
- Boix, F., Fernández-Teruel, A., Escorihuela, R.M. y Tobeña, A.** (1990). Handling-habituation prevents the effects of diazepam and alprazolam on brain serotonin levels in rats. *Behavioural Brain Research* **36**:209-215.
- Brett, R.R. y Pratt J.A.** (1990). Chronic handling modifies the anxiolytic effect of diazepam

in the elevated plus-maze. *European Journal of Pharmacology* **178**:135-138.

Brody AL, Saxena S, Stoessel P, Gillies LA, Fairbanks LA, Alborzian S. y cols. (2001). Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. *Archives of General Psychiatry*, **58**, 631-640.

Falk, J.L. y Feingold, D.A. (1987). Environmental and cultural factors in the behavioral actions of drugs. En H.Y. Meltzer (Ed.): *Psychopharmacology. The Third Generation of Progress*. New York: Raven Press, pp.. 1503-1510.

Fernández-Teruel, A., Boix, F. y Tobeña, A. (1988). Pérdida del efecto antiansioso del Ro 15-1788 tras la habituación a las manipulaciones: Evidencia en una tarea de evitación pasiva. *Revista de Farmacología Clínica y Experimental* **5**:17-21.

Fernández-Teruel, A., Escorihuela, R.M., Boix F, Tobeña, A. (1991a). Effects of different handling-stimulation procedures and benzodiazepines on two-way active avoidance acquisition in rats. *Pharmacological Research*, **24**, 273-281.

Fernández-Teruel, A., Escorihuela, R.M., Tobeña, A. y Driscoll, P. (1991b). Stress and putative endogenous ligands for benzodiazepine receptors: The importance of characteristics of the aversive situation and of differential emotionality in experimental animals. *Experientia*, **47**, 1051-1056.

Furmark T, Tilfors M, Marteinsdottir I, Fischer H, Pissioti A, Langstrom B, Fredrikson M. (2002). Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Archives of General Psychiatry*, **59**, 425-433.

Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S. y cols. (2004). Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment specific effects of cognitive-behavior therapy. *Archives of General Psychiatry*, **61**, 34-41.

Gorman J.M., Kent J.M., Sullivan G.M., Coplan J.D. (2000) Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *American Journal of Psychiatry* **157**, 493-505.

Linden D.E.J. (2006) How psychotherapy changes the brain the contribution of functional neuroimaging. *Molecular Psychiatry* **11**, 528-538.

Martin SD, Martin E, Rai SS, Richardson MA, Royal R. (2001). Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride: preliminary findings. *Archives of General Psychiatry*, **58**, 641-648.

Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, Kudoh A, Tada K, Yoshioka K, Kawamoto M, Togao O, Kanba S. (2005). Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological symptom provocation tasks before and after symptom improvement: A functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, **57**, 901-910.

Nakatani E, Nakgawa A, Ohara Y, Goto S, Uozumi N, Iwakiri M, Yamamoto Y, Motomura

- K, Iikura Y, Yamagami T.** (2003). Effects of behaviour therapy on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 124, 113-120.
- Paquette V, Levesque J, Mensour B, Leroux J-M, Beaudoin G, Bourgouin P, Beauregard M.** (2003). « Change the mind and you change the brain » : Effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia. *NeuroImage*, 18, 401-409.
- Prasko J, Horacek J, Zalesky R, Kopecek M, Novak T, Paskova B y cols.** (2004). The change of regional brain metabolism (18-FDG PET) in panic disorder during the treatment with cognitive behavioural therapy or antidepressants. *Neuroendocrinology Letters*, 25, 340-348.
- Sackeim H.A.** (2001) Functional brain circuits in major depression and remission. *Archives of General Psychiatry* 58, 649-650.
- Sakai Y, Kumano H., Nishikawa M., Sakano Y., Kaiya H., Imabayashi E., Ohnishi T., Matsuda H., Yasuda A., Sato A., Diksic M., Kuboki T.** (2006) Changes in cerebral glucose utilization in patients with panic disorder treated with cognitive-behavioral therapy. *NeuroImage* 33, 218-226.
- Schnell K, Herpertz SC.** (2007). Effects of dialectic-behavioral-therapy on the neural correlates of affective hyperarousal in borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 41, 837-847.
- Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter Jr LR, Martin KM, Phelps ME.** (1996). Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behaviour modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53, 109-113.
- Stone, E.** (1983). Problems with current catecholamine hypotheses of antidepressant agents. *Behavioral and Brain Sciences*, 6, 535-578.
- Straube T, Glauer M, Dilger S, Mentzel H-J, Miltner WHR.** (2006). Effects of cognitive-behavioral therapy on brain activation in specific phobia. *NeuroImage*, 29, 125-135.
- Tobeña, A., Fernández-Teruel, A, Escorihuela, R.M. Zapata, A., Núñez, J.F., Ferré, P., Sánchez, X.** (1993). Limits of habituation and extinction: implications for relapse prevention programs in addictions. *Drug and Alcohol Dependence*, 32, 209-217.
- Trullàs, R.** (1986). *Resistència a l'estrés i tractament antidepressiu: Paràmetres conductuals i neuroquímics*. Tesis Doctoral. Universidad Autònoma de Barcelona.