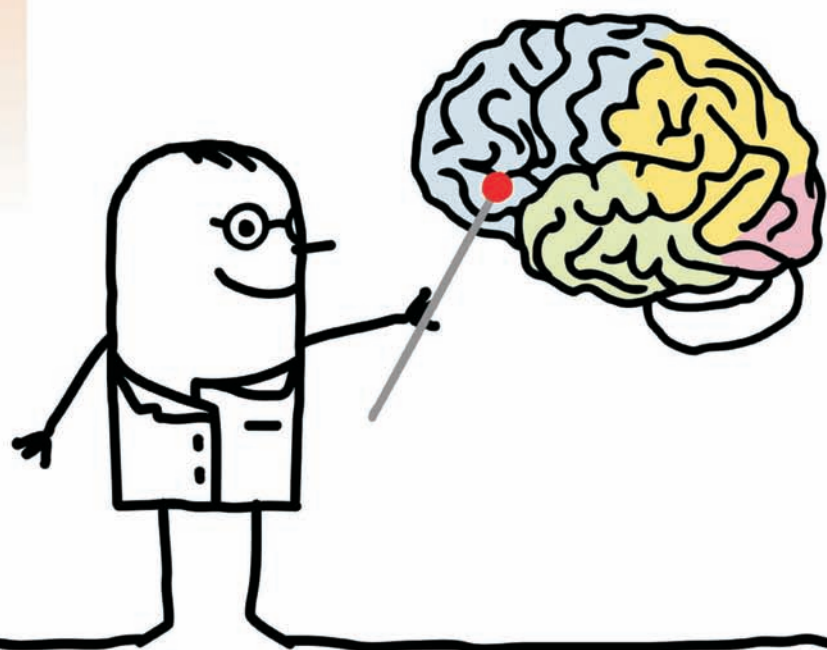


Psicofarmacología, terapias psicológicas y tratamientos combinados (II)

Eficacia comparada en
los trastornos mentales

Alberto Fernández Teruel



EDITORIAL UOC

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

Psicofarmacología, terapias psicológicas y tratamientos combinados (II)

***Eficacia comparada
en los trastornos mentales***

Alberto Fernández Teruel

Diseño de la colección: Editorial UOC

Primera edición en lengua castellana: julio 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 edición, S.L.

Impresión:

ISBN: 978-84-9788-391-7

Depósito legal B.

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).

Índice

Introducción	9
---------------------------	---

PARTE I

Capítulo I. Integración de terapia psicológica y tratamiento farmacológico en el insomnio	13
---	----

Capítulo II. Avances en la integración de tratamientos psicológicos y psicofarmacológicos en los trastornos de la conducta alimentaria.	23
---	----

Capítulo III. Avances en la integración de tratamientos psicológicos y psicofarmacológicos en trastornos o síntomas del espectro autista	31
---	----

Capítulo IV. Avances en la integración de tratamientos psicológicos y psicofarmacológicos en el trastorno límite de la personalidad	41
--	----

PARTE II

Capítulo V. Resumen y actualización de la eficacia de los tratamientos farmacológicos y psicológicos combinados sobre los trastornos afectivos, de ansiedad y de atención. .	51
---	----

Anexo I. Aspectos generales sobre los psicofármacos y su combinación con terapias psicológicas	71
--	----

Introducción

Este texto pretende completar el volumen anterior, *Psicofarmacología, terapias psicológicas y tratamientos combinados (I): Utilidad comparada en los trastornos mentales* (2010, UOC), resumiendo los resultados de estudios de integración terapéutica (psicofarmacológica y psicológica) en el tratamiento del insomnio, de trastornos de la conducta alimentaria, de trastornos del espectro autista y del trastorno límite de personalidad. No he podido evitar pensar que sería un texto excesivamente incompleto si no añadía al menos un resumen y una cierta actualización en relación con otros trastornos, aunque ya fuesen revisados en el volumen anterior mencionado. Mi objetivo ha sido, únicamente, que si un lector o lectora tiene en sus manos solo el presente texto, pero no el volumen anterior, pues al menos halle alguna información también respecto a los trastornos afectivos, de ansiedad y de aspectos psicofarmacológicos y de integración terapéutica generales (estos últimos incluidos en el «Anexo»).

Cuando inicié el volumen previo a este (citado arriba), aspiraba a resumir (y resumirme) un tema que desde hacía un par de décadas me preocupaba: ¿qué tipo de interacciones se dan entre terapias farmacológicas y psicológicas en el tratamiento de los trastornos mentales y de la conducta?; ¿cuándo es preferible una, la otra, o ambas?; ¿existe un orden o secuencia en el que administrarlas, o suprimirlas?

En los manuales al uso no existía información sistemática al respecto de tales preguntas. A lo largo de estas décadas he conocido, además, a docenas de personas que eran también pacientes con trastornos o problemas de los tratados en estos dos volúmenes. Pa-

cientes que también hacían, y se hacían, preguntas sobre las terapias psicológicas y los tratamientos farmacológicos. Por ello, quise resumirme el tema, la evidencia, como si fuese un estudiante. Hacerme cuadros resumen. Aclararme las ideas.

Existe un enorme campo de trabajo en este tema. Aún es incipiente, pero cada vez más parece que, en términos relativos, el foco se va orientando hacia el estudio controlado de *qué tratamiento o combinación supone mayor beneficio para los pacientes, no solo en el corto sino en el largo plazo también*. Como ya enfatice en el volumen primero, este último aspecto ha sido el hilo conductor principal, puesto que, pensé y pienso, que los beneficios a largo plazo (y la prevención de las recaídas) son una necesidad primordial de los pacientes y deben ser asimismo una motivación prioritaria de los servicios y profesionales de la salud mental.

Espero, sencilla y honestamente, que el presente texto y el volumen anterior (la primera parte, citada arriba) añadan algo, y sean útiles a los clínicos de la salud mental, y a profesores/as y estudiantes de la misma.

Bellaterra, Barcelona, 14 de marzo de 2011

PARTE I

Capítulo I

Integración de terapia psicológica y tratamiento farmacológico en el insomnio

1.1. Introducción

El insomnio es un problema muy importante de salud pública, que presenta una alta prevalencia en segmentos muy amplios de la sociedad, y a menudo es recurrente o crónico. El insomnio persistente se asocia y da lugar frecuentemente a deterioros en el funcionamiento cotidiano y en la calidad de vida, y, si no es tratado adecuadamente, eleva el riesgo de aparición de otros trastornos, como la depresión, la hipertensión u otros derivados del estrés crónico.

Hasta un 35% de adultos informan de insomnio diario, y hasta un 58% de insomnio varias noches por semana, según estudios recientes realizados en Estados Unidos (véase Jacobs y cols. 2004). Sin embargo, a pesar de su morbilidad, su prevalencia y sus costes en términos de riesgos para la salud, a menudo el insomnio no recibe tratamiento, o se trata a base de remedios autoadministrados.

Para el manejo clínico del insomnio, los únicos dos tratamientos que gozan de suficiente evidencia científica en apoyo de su eficacia son los fármacos hipnóticos del tipo de las benzodiazepinas, o más exactamente agonistas de los receptores benzodiazepínicos centrales (agonistas BZ; véase A. Fernández Teruel *Psicofarmacología, terapias psicológicas y tratamientos combinados (I)*, ed. UOC, 2010), y la terapia cognitivo-conductual (TCC; véase revisión en Morin y cols. 1999, 2009). La eficacia de ambos tratamientos administrados separadamente ha sido demostrada en buen número de ensayos clínicos, aunque ambos tipos de terapias, la farmacológica

y la psicológica, raramente han sido comparadas entre ellas en un mismo estudio.

La evidencia indica globalmente que el tratamiento con agonistas BZ produce efectos rápidos que típicamente no se mantienen cuando cesa el tratamiento, mientras que la TCC puede actuar más lentamente, pero llega a los mismos niveles de eficacia (es decir, de mejora del insomnio) y sus beneficios son más duraderos tras finalizar la terapia (Morin y cols. 1999, 2009; Riemann y Perlis 2009). Aunque parece existir cierto acuerdo, basado en evidencias parciales previas, sobre que la combinación de ambos tipos de terapias puede añadir algunos efectos terapéuticos adicionales respecto al uso de cualquiera de ellas por separado, lo cierto es que hay aún una evidente insuficiencia de estudios controlados que valoren si ello se aplica a la generalidad de los pacientes y tipos de insomnio, así como a los efectos a largo plazo y a la prevención de recaídas (Morin y cols. 2009).

1.2. Integración de tratamientos farmacológicos y terapia cognitivo-conductual en el tratamiento del insomnio

Jacobs y colaboradores (2004) llevaron a cabo un estudio clínico aleatorio, controlado con grupo placebo, en el que compararon la eficacia del zolpidem (un agonista BZ de eficacia demostrada en el insomnio) con la TCC o con el tratamiento combinado «zolpidem + TCC». Se incluyeron en el estudio 63 pacientes con insomnio, de 9-10 años de duración, con medias de edad para los 4 grupos que oscilaban entre 45 y 49 años, y que no diferían en ningún otro parámetro importante, ni psicológico (ej. síntomas depresivos o afectivos), ni demográfico, ni de ocupación, ni de género, ni de nivel educativo, ni de credibilidad o confianza en la eficacia de los tratamientos. El estudio se realizó en «doble ciego» respecto a la condición «tratamiento farmacológico» o «placebo», de tal forma que ni

los pacientes ni los investigadores sabían qué estaban recibiendo o administrando, respectivamente (Jacobs y cols. 2004).

Como se observa en la tabla 1.1, tras finalizar los tratamientos (15 días después) la TCC mostró la mayor eficacia terapéutica en las 3 medidas, tanto del «diario de sueño» como del sistema automático de medida a través del monitor Nightcap. Las diferencias, a favor de la TCC, fueron significativas respecto a los grupos PBO y ZOLP, respecto al grupo PBO y respecto al grupo ZOLP, dependiendo de la medida de que se tratase, como muestra la tabla 1.1. Además, en una de las medidas (Latencia de sueño, % de cambio), el grupo ZOLP+TCC se mostró superior a los grupos ZOLP y PBO, pero sin diferir del grupo TCC sola (véase la tabla 1.1). Ello indica que el fármaco ZOLP no añadió eficacia terapéutica a la TCC, al menos en este momento de la evaluación, 15 días después de finalizar todos los tratamientos.

Según los autores de este estudio, los resultados confirmaron las siguientes hipótesis (véase Jacobs y cols. 2004):

1. Durante el curso del tratamiento (resultados no mostrados en la tabla 1.1), como se esperaba, el tratamiento con TCC+ZOLP y el de ZOLP (zolpidem) solo fueron los más efectivos en reducir la «Latencia de sueño».
2. Tras la finalización del tratamiento con el fármaco (ZOLP), como se muestra en la tabla 1.1, tanto la TCC como TCC+ZOLP son los más eficaces en cuanto a la medida de «Latencia de sueño», y significativamente superiores al ZOLP. Sin embargo, como muestran los valores de «Eficiencia de sueño», incluso la TCC sola tiende a ser más eficaz que TCC+ZOLP cuando ya han pasado unas semanas desde la finalización de los tratamientos.
3. Tras finalizar los tratamientos, como observamos en la tabla 1.1, el efecto del ZOLP tiende a volver a los valores de «línea base», es decir, de cuando aún no se había iniciado el estudio.

Tabla 1.1.

Estudio	Variables	Efectos en el postratamiento (1 mes tras la finalización)			
		PBO	ZOLP	TCC	ZOLP+TCC
Jacobs y cols. 2004 N=63 (15-18/grupo)	Latencia de sueño (% cambio)	17%	14%	52%***	52%***
	Eficiencia del sueño (% de cambio)	7%	3%	17%*	11%
	Latencia de sueño según el «NIGHTCAP» (% participantes con valores normales)	20%	50%	77%**	67%

Latencia de sueño: Tiempo hasta que se inicia el sueño. Se expresa como % de cambio respecto al valor pretratamiento. Eficiencia de sueño: Se refiere a la proporción de sueño real durante el tiempo en que se está acostado. Se expresa como % de cambio respecto al valor pretratamiento. Ambas medidas, latencia y eficiencia de sueño, se obtuvieron a través de «diarios de sueño» completados cada día por los participantes. Latencia de sueño según el Nightcap: Aparato, monitor, que a través de sensores colocados en la cabeza detecta y registra múltiples aspectos del sueño, entre ellos las dos medidas referidas (latencia y eficiencia). PBO: grupo con placebo. ZOLP: grupo con zolpidem. TCC: grupo con terapia cognitivo-conductual. ZOLP+TCC: grupo con ambos tratamientos.

*** Diferencia significativa respecto a los grupos PBO y ZOLP.

** Diferencia significativa respecto al grupo PBO.

* Diferencia significativa respecto al grupo ZOLP.

1.3. ¿Puede optimizarse el uso de la terapia combinada, farmacológica y psicológica, para garantizar mejores y más duraderos resultados terapéuticos?

En un estudio muy reciente, Morin y colaboradores (2009) han abordado esta pregunta. Puesto que parece claro que la terapia cognitivo-conductual (TCC) para el insomnio es más eficaz, en el largo plazo, que los tratamientos farmacológicos actuales, se preguntaron:

1. ¿Es la «TCC combinada con medicación» más efectiva que la TCC sola para el tratamiento agudo (a corto plazo, es decir, las primeras semanas de tratamiento) del insomnio?
2. Si se combina la TCC con medicación/fármacos, ¿es preferible suprimir el fármaco una vez finalizado el tratamiento inicial, o es mejor continuar con la medicación de forma intermitente (es decir, según las necesidades del paciente, pero no diariamente) para así optimizar el resultado terapéutico a largo plazo?

Los autores incluyeron a 160 pacientes en el estudio, divididos aleatoriamente en dos grupos de 80 cada uno. Tras dicha división al azar, los grupos no se diferenciaban en las principales variables sociodemográficas y clínicas (como en el estudio anterior, descrito arriba). La edad media de los participantes fue de 50 años (rango de 30 a 72 años) y la media de duración del insomnio de 16,4 años. Los dos grupos de 80 pacientes recibieron TCC o TCC+ZOLP durante la fase inicial de tratamiento, de 6 semanas de duración. Tras esta fase inicial, el estudio continuó con una fase de 6 meses adicionales en los que cada grupo original se subdividió en dos grupos con aproximadamente la mitad de participantes (véase la tabla 1.2). Así, el grupo original TCC se subdividió en dos subgrupos, uno que recibió TCC y otro que no recibió «ningún tratamiento» más, mientras que el grupo inicial TCC+ZOLP fue subdividido en otros dos grupos, uno que recibiría TCC sola y otro que sería tratado con «TCC+ZOLP intermitente» (es decir, el fármaco administrado intermitentemente según necesidad de los pacientes, pero no a diario) (véanse la tabla 1.2 y Morin y cols. 2009, para más detalles del diseño del estudio).

Además, tras finalizar esta segunda fase de tratamientos de 6 meses, el estudio se completó con 6 meses adicionales de seguimiento sin tratamiento alguno, con objeto de evaluar los resultados terapéuticos de los tratamientos a largo plazo.

Tras la finalización de las 3 fases del estudio (véase la tabla 1.2) las conclusiones de los autores fueron las siguientes (Morin y cols. 2009):

Tabla 1.2.

Fase (A)	TCC (n=80) (6 semanas)		TCC+ZOLP (n=80) (6 semanas)	
Tiempo total de sueño (cambio medio desde inicio, expresado en minutos)	-5,6		10,3**	
% Responden	59,5%		61,1%	
% Remisión	39,2%		44,4%	
Fase (B) (n=37-38/grupo)	(Tratamientos durante los siguientes 6 meses)			
	TCC	No Tratamiento	TCC	TCC+ZOLP intermitente
	% Responden	62,9%	55,0%	73,9%
% Remisión	43,9%	46,0%	56,9%*	59,8%*
Fase (C) (n=29-30/grupo)	(Seguimiento durante 6 meses tras finalizar los tratamientos en los mismos 4 grupos que en "B")			
	% Responden	62,8%	57,1%	80,9%
% Remisión	43,9%	40,3%	67,8%*	41,7%*

TCC: terapia cognitivo-conductual. ZOLP: zolpidem.

** $p=0,04$; diferencia significativa en tiempo total de sueño (promedio de cambio desde el inicio de los tratamientos) entre los grupos TCC y TCC+ZOLP.

* $p<0,05$; diferencia significativa en % de remisión, tanto en la fase «B» como en la fase de seguimiento de 6 meses sin tratamiento (C), respecto a los grupos que nunca recibieron zolpidem (las dos columnas de la izquierda). «Tiempo total de sueño/cambio desde inicio; min»: esta variable representa el cambio en el tiempo medio de sueño (en minutos) durante las 6 semanas de la fase inicial de tratamiento. Los «%» mostrados se refieren a pacientes que respondieron terapéuticamente al tratamiento («% responden») y a los que mostraron remisión del insomnio («% remisión»), esto es, puntuaciones en el «ISI» (índice de gravedad del insomnio) suficientemente bajas (<8) como para indicar que el paciente ya no entra en categoría de insomnio. Algunos pacientes no permanecieron en el estudio tras la primera fase de 6 semanas (A) y, por ello, las «n» disminuyen a 37-38 en «B» y de 29-30 en «C» (véase Morin y cols. 2009).

1. La TCC, aplicada sola o en combinación con zolpidem (TCC+ZOLP), es efectiva en la fase aguda (6 semanas) del tratamiento del insomnio persistente en las principales medidas, como «latencia de sueño» y «eficiencia del sueño» (datos no incluidos aquí; véase Morin y cols. 2009). La significación estadística en esas variables fue de $p < 0,001$.
2. Es relevante que la adición del fármaco (grupo TCC+ZOLP) produce algún beneficio añadido en esta fase aguda, pues incrementa modestamente el «tiempo de sueño» ($p < 0,04$) durante la fase inicial de tratamiento de 6 semanas (véase la parte «A» de la tabla 1.2 –«Tiempo total de sueño/cambio desde inicio»– y los resultados de Morin y cols. 2009).
3. Los pacientes tratados con TCC+ZOLP durante la fase inicial de 6 semanas y que continuaron solo con TCC (6 meses más; parte «B» de la tabla 1.2) presentan los mejores resultados terapéuticos a largo plazo, como se observa en la tabla 1.2 (partes «B» y «C») especialmente en el «% de remisión».
4. En cambio, los pacientes tratados con TCC+ZOLP durante la fase inicial de 6 semanas y que continuaron con TCC+ZOLP intermitente (6 meses más; parte «B» de la tabla 2) presentan un empeoramiento significativo durante el seguimiento a largo plazo (6 meses). Es decir, como se observa en la tabla 1.2 (partes «A», «B» y «C») especialmente en el «% de remisión», el grupo que recibió TCC sola en la fase «B» presentó porcentajes de remisión de 44,4% (fase «A»), 56,9% (fase «B») y 67,8% (fase «C»), mientras que el grupo que durante la fase «B» continuó con «TCC+ZOLP intermitente» presentó porcentajes de 44,4%, 59,8% y 41,7%. Las diferencias entre la evolución de los porcentajes de remisión en ambos grupos fueron significativas ($p = 0,04$), y favorables al grupo que había continuado durante 6 meses (fase «B») con TCC sola (Morin y cols. 2009).

1.4. Conclusiones

Los pacientes con insomnio pueden y suelen recibir tratamiento con agonistas BZ, como el zolpidem, o con TCC. En el corto plazo, o fase aguda del tratamiento, ambas aproximaciones terapéuticas son eficaces, si bien el zolpidem (u otros agonistas BZ) parece ofrecer resultados algo ventajosos respecto a las diversas variedades de TCC (Morin y cols. 2009; Rienmann y Perlis 2009). No obstante, cuando los tratamientos se suprimen, la TCC es capaz de mantener su efecto terapéutico a largo plazo, mientras que el zolpidem u otros agonistas BZ no lo mantienen (ej. revisiones por Jacobs y cols. 2004; Morin y cols. 2009; Rienmann y Perlis 2009).

Tanto en este volumen como en el previo de 2010 (Fernández Teruel 2010) nuestro interés especial se focaliza en el mantenimiento de los efectos a largo plazo, una vez obtenidos efectos terapéuticos agudos, así como, en especial, en la posibilidad de que se establezcan interacciones positivas o negativas, o efectos sinérgicos entre los tratamientos psicológicos y los farmacológicos. En este sentido, los estudios revisados aquí ponen de manifiesto que: (I) La combinación de medicación (zolpidem) con TCC puede proporcionar algunos beneficios adicionales durante las fases iniciales de la terapia. (II) Cuando se combina la terapia psicológica –TCC– con el fármaco agonista BZ durante la fase inicial o aguda del tratamiento, parece estar indicado que la supresión del fármaco sea paulatina y que la TCC se mantenga más tiempo, pues los resultados de estudios clínicos –como los aquí revisados– sugieren que esta estrategia puede ser la que mejor garantiza la durabilidad de los efectos terapéuticos. (III) Continuar la TCC a largo plazo, y al mismo tiempo mantener el tratamiento farmacológico intermitentemente (según necesidad del paciente), no hay evidencia de que ofrezca mejor resultado –más bien al contrario– que mantener la TCC sola.

Por tanto, (IV) parece recomendable suprimir la medicación, al menos los agonistas BZ, en algún momento tras completarse las primeras semanas de fase aguda/inicial de tratamiento, y mientras

tanto continuar la TCC por cierto periodo. Por una parte, porque con la menor exposición a la medicación el riesgo de tolerancia y dependencia se controla, al tiempo que ello permite a los pacientes una mejor integración y consolidación de los recursos conductuales/psicológicos aprendidos durante la TCC para el control del insomnio.

Aunque serán necesarios estudios que lo demuestren con claridad, no puede descartarse que la administración conjunta de agonistas BZ al mismo tiempo que la TCC produzca efectos «dependientes de estado» (revisado en Fernández Teruel 2008, 2010), que podrían estar en la base de interacciones negativas entre ambos tratamientos.

1.5. Bibliografía relevante

- FERNÁNDEZ TERUEL, A. (2008). *Farmacología de la conducta: de los psicofármacos a las terapias psicológicas*. Bellaterra (Barcelona): Servei de Publicacions de la Universitat Autònoma de Barcelona.
- (2010). *Psicofarmacología, terapias psicológicas y tratamientos combinados (I): Utilidad comparada en los trastornos mentales*. Barcelona: UOC.
- JACOBS, G. D., PACE-SCHOTT, E. F., STICKGOLD, R. Y OTTO, M. W. (2004) Cognitive behaviour therapy and pharmacotherapy for insomnia. A randomized controlled trial and direct comparison. *Archives of Internal Medicine*, 164, 1888-1896.
- MORIN, C. M., COLECCHI, C., STONE, J., SOOD, R. Y BRINK, D. (1999) Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: A randomized controlled trial. *JAMA*, 28, 991-999.
- MORIN, C. M., VALLIÈRES, A., GUAY, B., IVERS, H., SAVARD, J., MERETTE, C., Bastien, C. y Baillargeon, L. (2009) Cognitive behavioural therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia. *JAMA*, 301, 2005-2015.
- RIEMANN, D. Y PERLIS M. L. (2009) The treatments of chronic insomnia: A review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and therapies. *Sleep Medicine Reviews*, 13, 2005-2014.

Capítulo II

Avances en la integración de tratamientos psicológicos y psicofarmacológicos en los trastornos de la conducta alimentaria

2.1. Introducción

La anorexia nerviosa (AN) es un trastorno grave que afecta aproximadamente a un 1% de las mujeres y algo así como a un 1 por mil de hombres. El trastorno se caracteriza por 1) una severa y autoimpuesta restricción de la ingesta de comida que da lugar a una anormal pérdida de peso (hasta alcanzar valores anormalmente bajos), 2) un intenso miedo a ganar peso y 3) una alterada autoevaluación/autopercepción que se halla íntimamente en relación con el peso y la figura (o «línea»; o imagen) física/corporal. La mortalidad de los pacientes con AN puede ser tan alta como del 10%, con una probabilidad que aumenta en relación directa con la duración del trastorno (Steinglass y cols. 2010).

2.2. Anorexia nerviosa: tratamientos aislados y combinados

Desde los años sesenta y setenta del siglo pasado, los tratamientos conductuales de la AN típicamente se inician con el objetivo primordial de restaurar el peso (o índice de masa) corporal. Normalmente son programas de tratamiento diario, intensivo y a menudo implican el internamiento durante semanas en unidades clínicas u hospitalarias. Si se siguen durante el tiempo mínimo adecuado, estos programas suelen tener éxito en la restauración del peso corporal hasta niveles cercanos a la normalidad. Sin embargo,

lo más común tras la salida de la clínica/hospital y la finalización del programa es que los pacientes mantengan síntomas psicopatológicos como el miedo anormal (fobia) a la «grasa», conductas anormales de ingesta de alimentos y preocupación anómala por el peso y la figura.

Además, y en relación con lo anterior, la tasa de recaídas tras la restauración del peso es muy alta, y llega a ser entre el 30 y el 50% el porcentaje de adultos que requieren nueva hospitalización en el plazo de un año después de finalizar la fase de tratamiento agudo (véanse Guarda 2008; Steinglass y cols. 2010). Este porcentaje de recaída no es menor si el tratamiento usual, hospitalario y cognitivo-conductual, se combina con psicofármacos antidepresivos ISRS (p. ej. fluoxetina) tras el final del periodo intensivo/agudo de tratamiento en régimen interno (Guarda 2008; Steinglass y cols. 2010).

Todo lo anterior ya hace décadas que fuerza a plantearse el tratamiento de la AN como un proceso en dos fases. La aguda, intensiva y a menudo en régimen de hospitalización, con el objetivo crucial de la recuperación de peso, y la segunda fase con el objetivo primordial de mantener o incrementar la mejoría y de evitar las recaídas. Respecto a la primera fase, de abordaje intensivo con aproximaciones terapéuticas conductuales, con elementos de condicionamiento instrumental, de reestructuración cognitiva y control de la ingesta y el peso, los resultados publicados abonan su eficacia en la consecución de la recuperación del peso corporal (véanse Guarda 2008; Steinglass y cols. 2010; y también Gowers y cols. 2010). A pesar de ello, un 30-50% de los pacientes admitidos voluntariamente en los mencionados programas intensivos los abandonan prematuramente y, como dijimos arriba, entre un 30 y un 50% de los pacientes (que no abandonan) tratados intensivamente con éxito recaen durante el año siguiente a la salida del tratamiento hospitalario.

Es claro, por todo lo dicho, que una segunda fase de tratamiento es imprescindible si se pretende conseguir el control de peso a largo plazo y la prevención de recaídas. Un estudio realizado en el

hospital Maudsley de Londres y otro de Pike y colaboradores (2003; véase la revisión de ambos estudios en Guarda 2008) han mostrado efectos positivos de continuar tratando con terapia familiar y/o cognitiva a las pacientes que ya habían pasado por un programa terapéutico (hospitalario) intensivo. Así, durante un seguimiento mínimo de un año posterior a la salida del hospital, las pacientes recibieron los tratamientos mencionados, y ello dio lugar a efectos positivos en términos de mejor mantenimiento del peso y menos recaídas, aunque el porcentaje de pacientes que mostraban recuperación completa tras ese año de tratamientos poshospitalarios fue menor del 20% (véanse más detalles en Guarda 2008 y en Steinglass y cols. 2010).

Es decir, no es que se dude de que el tratamiento psicológico, en las formas más utilizadas, sea eficaz en cuanto a sus efectos terapéuticos a largo plazo, sino que lo que se pone de manifiesto en los estudios en que se realizó un seguimiento prolongado es que el trastorno de la AN es grave, y presenta una enorme resistencia a la normalización.

Los tratamientos farmacológicos –con antidepresivos, por ejemplo–, ya sean solos o administrados conjuntamente con las terapias psicológicas más eficaces (véanse referencias arriba), no han ofrecido resultados ni más positivos ni más esperanzadores en los seguimientos prolongados. El estudio que se resume en la tabla 2.1, en el que se utilizó un antipsicótico atípico –la olanzapina– (que junto a los antidepresivos ISRS son los fármacos más usados; véanse detalles sobre estos fármacos en Fernández Teruel 2008, 2010, y en el «Anexo»), ofrece resultados positivos de la combinación del fármaco y la terapia intensiva –psicológica/conductual y de control de la ingesta– en el corto plazo (al finalizar los tratamientos), pero adolece de limitaciones como la gran cantidad de pacientes que abandonaron el tratamiento (véanse Bissada y cols. 2008; Halmi 2005). Estas limitaciones han hecho que los autores se planteen, a pesar de los resultados positivos, que en realidad el fármaco o la terapia psicológica/conductual puede que tan solo estén actuando sinérgica-

mente, ayudando el uno a la otra (o la otra al tratamiento con el fármaco) para que las pacientes se mantengan dentro de los tratamientos y no abandonen (Bissada y cols. 2008; Halmi 2008). Si esto se confirma, sería un efecto que deberá tenerse muy en cuenta, por el posible beneficio en el tratamiento de la AN, mientras que, al mismo tiempo, pondría de manifiesto una vez más uno de los principales problemas en el tratamiento de este trastorno, como es la enorme dificultad para que los pacientes se mantengan en los tratamientos y cumplan con ellos hasta el final (Halmi 2008).

Como intento de afrontar esa pérdida de pacientes en los programas de tratamiento y seguimiento, y como terapia alternativa para el mantenimiento de peso a largo plazo y la prevención de recaídas, se ha propuesto que cierto tipo de terapia de exposición podría ser eficaz. La idea se fundamenta en que existen miedos/fobias, ansiedad patológica y pensamiento de carácter obsesivo e irracional en los pacientes con AN, que persisten más allá de la fase de tratamiento intensivo (y de la eventual recuperación de peso tras esa fase) y actúan en contra de que estos pacientes mantengan esas ganancias durante los seguimientos y posteriormente. En definitiva, tales miedos/fobias/ansiedades patológicas y el pensamiento irracional probablemente son en gran parte responsables del elevadísimo porcentaje de pacientes con AN que «abandonan» y recaen (Steinglass y cols. 2007, 2010; véase también la revisión de Rossi y cols. 2007). La terapia de exposición adecuada más las técnicas de prevención de respuesta deberían, al igual que ocurre en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (véanse Fernández Teruel 2010; Steinglass y cols. 2010), ser capaces de modificar el miedo/ansiedad al tiempo que mejorasen el pensamiento irracional.

Aunque cabe aún considerarlos como preliminares o incompletos, algunos resultados del tratamiento con terapia de exposición (sumada al fármaco D-cicloserina; véanse detalles de este fármaco en Fernández Teruel 2008, 2010) parecen prometedores. Ello permite pensar que, cuando se realicen estudios clínicos controlados suficientemente amplios, la terapia de exposición con preven-

ción de respuesta puede mostrarse como un tratamiento eficaz para el mantenimiento de los beneficios (obtenidos en los programas intensivos) y para la prevención de recaídas (Steinglass y cols. 2007, 2010).

2.3. Tratamientos farmacológicos, psicológicos y combinados para la bulimia nerviosa y el trastorno por «atracones»

La farmacoterapia de la bulimia nerviosa ha mostrado los mejores efectos terapéuticos cuando se han utilizado fármacos ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; véase Fernández Teruel 2008; y «Anexo»), porque reducen tanto los atracones

Tabla 2.1. Olanzapina combinada con asistencia psicológica/conductual y de control de la ingesta, (*) en un programa hospitalario diario e intensivo, para el tratamiento de la anorexia.

<i>Efectos tras finalizar tratamientos (duración= 13 semanas), en «% de pacientes» que alcanzan el criterio de índice de masa corporal de 18,5</i>				
Estudio	Placebo + Programa hospitalario (n=14)		Olanzapina + Programa hospitalario (n=14)	
Bissada y cols. 2008 <i>% de pacientes que alcanzaron el criterio</i>	55,6%		87,5%*	
<i>Pensamiento obsesivo</i>	<i>PRE</i> 9,1	<i>POST</i> 5,9	<i>PRE</i> 11,1	<i>POST</i> 6,5
	**			

(*) En el texto se pueden ver más detalles y referencias bibliográficas sobre los aspectos más destacados utilizados en los programas de terapia multidisciplinaria hospitalaria e intensiva.

*, **: Diferencias significativas, respectivamente en % de pacientes que alcanzan el criterio de peso (masa corporal) y en la disminución en pensamiento obsesivo que se produce entre el inicio del tratamiento (PRE) y el final (POST) del mismo (para más detalles véase Bissada y cols. 2008).

como la conducta de purga. Estos fármacos tienen menos efectos secundarios que los antidepresivos tricíclicos, aunque estos también se han utilizado con éxito para reducir los atracones (véanse p. ej. Halmi 2005; Mitchell y cols. 2007).

La terapia cognitivo-conductual constituye el tratamiento de primera elección para la bulimia nerviosa. Ha demostrado ser el tratamiento más eficaz en al menos 35 estudios controlados, que mostraron que un 40-50% de los pacientes se mantenía abstinente de episodios de «atracción» y purga al finalizar los tratamientos (de 16 a 20 semanas de duración). Hasta un 30% de los pacientes continuó mejorando y se recuperó completamente a lo largo de 1 año de seguimiento, es decir, al final de los periodos de seguimiento el porcentaje de pacientes recuperados tras recibir terapia cognitivo-conductual se sitúa entre el 70% y el 90% dependiendo de los estudios (véase la revisión de Halmi 2005).

En 3 estudios controlados (y aleatorizados) la combinación de terapia cognitivo-conductual con tratamiento farmacológico mostró efectos terapéuticos superiores a los de los fármacos solos, e incluso, en uno de los estudios, la combinación fue superior a la terapia psicológica sola (véase la revisión de Halmi 2005).

2.4. Conclusiones

En conclusión, el tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria se basa en una aproximación multimodal. Los pacientes precisan de la atención de equipos (o enfoques) multidisciplinares, que incluyan/prescriban psicoterapia (familiar, cognitivo-conductual), farmacoterapia, así como planificación nutricional y de la ingesta.

Los elementos clave para el tratamiento de la anorexia nerviosa son el control/manejo médico y la terapia cognitivo-conductual y familiar, mientras que el tratamiento farmacológico debe considerarse como terapia adjunta (coadyuvante).

En la bulimia nerviosa el tratamiento de elección es claramente la terapia cognitivo-conductual, aunque sobre los síntomas afectivos (depresión) y ansiosos asociados se puede conseguir un mayor efecto terapéutico cuando se añaden antidepresivos (del tipo ISRS) junto a la terapia psicológica (véanse p. ej. Halmi 2005; Mitchell y cols. 2007).

2.5. Bibliografía relevante

- BISSADA, H., TASCA, G. A., BARBER, A. M., BRADWEJN, J. (2008) Olanzapine in the treatment of low body weight and obsessive thinking in women with anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*, 165, 1281-1288.
- GOWERS, S. G., CLARK, A. F., ROBERTS, C., BYFORD, S., BARRETT, B., GRIFFITHS, A., EDWARDS, V., BRYAN, C., SMETHURST, N., ROWLANDS L., ROOTS, P. (2010) A randomised controlled multicentre trial of treatments for adolescent anorexia nervosa including assessment of cost-effectiveness and patient acceptability – the TOuCAN trial. *Health Technology Assessment*, 14, 1-98.
- HALMI, K. A., AGRAS, W. S., CROW, S., MITCHELL, J., WILSON, G. T., BRYSON, S. W., *et al.* (2005) Predictors of treatment acceptance and completion in anorexia nervosa: implications for future study designs. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 776-781.
- HALMI, K. A. (2008) The Perplexities of Conducting Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Treatment Trials in Anorexia Nervosa Patients. *Am J Psychiatry*, 165, 1227-1228.
- MITCHELL, J. E., AGRAS, S., WONDERLICH, S. (2007) Treatment of Bulimia Nervosa: Where Are We and Where Are We Going?. *Int J Eat Disord*, 40, 95-101.
- PIKE, K. M., WALSH, B. T., VITOUSEK, K., WILSON, G. T., BAUER, J. (2003) Cognitive behavior therapy in the posthospitalization treatment of anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*, 160, 2046-2049.
- ROSSI, G., BALOTTIN, U., CHIAPPEDI, M., FAZZI, E., LANZI, G. (2007) Pharmacological treatment of anorexia nervosa: A retrospective study in preadolescents and adolescents. *Clinical Pediatrics*, XX, 1-6.

STEINGLASS, J., SYSKO, R., SCHEBENDACH, J., BROFT, A., STROBER, M., WALSH, B. T. (2007) The application of exposure therapy and D-cycloserine to the treatment of anorexia nervosa: a preliminary trial. *Journal of Psychiatric Practice*, 13, 238-245.

Capítulo III

Avances en la integración de tratamientos psicológicos y psicofarmacológicos en trastornos o síntomas del espectro autista

3.1. Introducción

El autismo es un grave trastorno crónico del desarrollo, que cursa con un marcado déficit en las aptitudes para la interacción social, para la comunicación y el juego. Según estudios recientes (de 2006) de Estados Unidos, Japón y el Reino Unido sobre su prevalencia, se estima que es de aproximadamente 7 de cada 10.000 personas menores de 18 años. Mientras que las terapias psicológicas son frecuentemente utilizadas para el tratamiento de los desórdenes conductuales más frecuentes del espectro autista, es necesaria aún mucha investigación sobre los efectos de diferentes tratamientos psicofarmacológicos o de su combinación con terapias conductuales/psicológicas (Rezaei y cols. 2010).

Entre los desórdenes, trastornos o alteraciones conductuales del espectro autista, muy amplios, se incluyen muy frecuentemente la conducta agresiva o los brotes de agresividad como síntomas prominentes y especialmente desadaptativos, intrusivos y difíciles de manejar. De ahí que este tipo de sintomatología se haya convertido en uno de los focos de atención de abordajes terapéuticos que hipotéticamente podrían reducirla mediante tratamientos psicofarmacológicos y/o psicológicos/conductuales.

3.2. Razones para tratamientos psicofarmacológicos dirigidos específicamente a determinados síntomas

Para el tratamiento farmacológico de trastornos del espectro autista han sido aprobados y se han utilizado principalmente psicofármacos de la familia de los antipsicóticos atípicos (antagonistas serotoninérgicos) como la risperidona (véanse Fernández Teruel 2008, 2010; Rezaei y cols. 2010), que muestran cierta efectividad terapéutica, aunque no incidan directamente sobre los procesos o síntomas nucleares del autismo. También se utilizan algunos fármacos estabilizadores del afecto, del tipo de los que se usan para el tratamiento del trastorno maníaco o el bipolar (p. ej. litio, valproato, lamotrigina), así como fármacos no estimulantes de los utilizados para tratar el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (p. ej. clonidina, atomoxetina) (véanse p. ej. Frazier y cols. 2010; Kooij y cols. 2010).

No obstante, parecen haber razones, según estudios recientes, para justificar el tratamiento de trastornos del espectro autista con nuevos fármacos anticonvulsivantes, esto es, antiepilépticos. Entre dichas razones se halla la incidencia de epilepsia y la posible mejora que podrían producir los fármacos anticonvulsantes en dicho problema y en aspectos relacionados con la calidad comunicativa y afectiva en estos pacientes (véase Rezaei y cols. 2010). En este sentido, el topiramato, un anticonvulsivo (antiepiléptico) que disminuye la actividad del glutamato (neurotransmisor central excitatorio) y aumenta la del GABA (neurotransmisor central inhibitorio, a través del que actúan las benzodiazepinas; véase Fernández Teruel 2008, 2010), ha sido probado junto a la risperidona con objeto de comprobar si el tratamiento combinado produce mejoras terapéuticas mayores que las observadas tras administrar solo el antipsicótico. Así, Rezaei y colaboradores (2010) probaron la combinación de ambos fármacos en un estudio a doble ciego. Para ello, 40 niños (4-12 años) con autismo se dividieron en dos grupos, que

recibieron tratamiento con risperidona o «risperidona + topiramato» durante 8 semanas. El efecto terapéutico del tratamiento combinado fue significativamente superior al de la risperidona sola, en síntomas de irritabilidad, hiperactividad y conducta estereotípica (Rezaei y cols. 2010), lo que sugirió que ambos tratamientos pueden tener efectos sinérgicos y que los anticonvulsantes de nueva generación pueden ser de utilidad terapéutica en este tipo de trastornos.

3.3. Medicación e intervención conductual intensiva en el tratamiento de la agresividad en pacientes con trastorno del espectro autista

La agresividad, irritabilidad y episodios de agresión son síntomas frecuentes, graves y muy desadaptativos en los pacientes con trastorno autista. Los antipsicóticos atípicos son a menudo utilizados para el control de esos síntomas, aunque no existen realmente buenos estudios controlados que valoren la eficacia comparada de dichos fármacos respecto a otros tipos de psicofármacos o respecto a terapias no farmacológicas (p. ej. Frazier y cols. 2010).

Los fármacos estabilizadores del afecto no han sido específicamente aprobados para el tratamiento de estos trastornos, pero, sin embargo, son comúnmente utilizados a tal fin. Y otro tanto ocurre con los fármacos no estimulantes (usados en el síndrome de déficit de atención), utilizados también con cierta frecuencia como tratamiento de estos desórdenes (Frazier y cols. 2010).

La denominada «intervención conductual intensiva», a la que etiquetaremos como ICI (en inglés, IBI, o *intensive behavioral intervention*), tiene ya una historia en el tratamiento del autismo, y en especial de los síntomas de agresividad. No obstante, la impresión sobre los resultados terapéuticos se basa sobre todo en estudios bien controlados pero de casos individuales (Frazier y cols. 2010). No se han llevado a cabo estudios controlados y de grupos.

Puesto que ya existen múltiples antecedentes, en diferentes trastornos psicológicos, de que la combinación de modalidades de tratamientos (conductuales y psicofarmacológicos) ofrece ventajas terapéuticas respecto a la administración de cada tipo de tratamiento aisladamente (revisado en Fernández Teruel 2010), ello llevó a Frazier y colaboradores (2010) a plantearse un estudio sobre la eficacia terapéutica de añadir la intervención conductual intensiva al tratamiento con varios tipos de medicación en pacientes jóvenes con trastorno del espectro autista. Los participantes fueron 32 pacientes de edades comprendidas entre 4-16 años (media 11 años de edad), que se caracterizaban por presentar al menos 4 conductas agresivas por día y al menos un día semanal con múltiples brotes de agresividad. Al inicio del estudio, las conductas agresivas eran el motivo del tratamiento farmacológico del 88% de los niños (mayoritariamente tratados con antipsicóticos), mientras que otros recibían medicación por síntomas de hiperactividad (y déficit atencional) o por dificultades para conciliar el sueño. De la muestra de 32 niños, 7 de ellos no estaban siendo tratados farmacológicamente. Todos los niños fueron diagnosticados con sintomatología de moderada a grave en el espectro autista, así como por moderados o graves problemas adaptativos.

Todos los niños recibieron, en la escuela, un programa de ICI (intervención conductual intensiva) basada en la teoría del aprendizaje y del reforzamiento diferencial, enfocada a la reducción de conductas agresivas, durante al menos 6 horas al día (30 horas o más por semana) y unos 2,5 años de tratamiento como máximo (Frazier y cols. 2010). Se evaluó el efecto terapéutico o éxito del tratamiento conductual mediante el análisis estadístico de cuánto disminuyeron las conductas agresivas durante las primeras 3 semanas de tratamiento, así como cuántas semanas de tratamiento con ICI fueron necesarias para que los niños llegasen a presentar menos de una conducta agresiva por día durante 5 días consecutivos y 5 días consecutivos con presencia de menos de una conducta agresiva grave (Frazier y cols. 2010).

Tabla 3.1. Resultados terapéuticos de combinar «intervención conductual intensiva –ICI–» con el tratamiento con antipsicóticos en la conducta agresiva de niños con trastorno «moderado-grave» del espectro autista y con altos niveles de conductas agresivas.

	Conductas agresivas (por día) durante la línea base (antes de la ICI)		Conductas agresivas (por día) a las 3 semanas de terapia ICI	
A) Tratamientos	ICI (n=7) 4,1	AP+ICI (n=18) 3,7	ICI (n=7) 2,4	AP+ICI (n=18) 1,6 *
<i>Número de semanas requeridas para que el plan de reducción de la conducta agresiva, la ICI, tuviese éxito (ver texto)</i>				
B) Tratamientos	ICI (n=7)		AP+ICI (n=18)	
Media	228.1		83.2 **	
Error estándar	(52.9)		(29.6)	

* Diferencia significativa entre la disminución de conductas agresivas (por día) en el grupo AP+ICI («antipsicótico + intervención conductual intensiva») respecto a la línea base y respecto al grupo con ICI sola (sin antipsicótico).

** Diferencia muy significativa ($p=0,017$) entre ambos grupos.

Aunque la ICI sola produjo mejoras evidentes y significativas ya en las primeras 3 semanas en los niños del estudio ($p<0,001$; véase Frazier y cols. 2010), la combinación AP+ICI fue la que mejor resultado terapéutico proporcionó, tal como se ve en la tabla 3.1. La combinación de ambos tratamientos, antipsicótico más ICI, redujo más significativamente que la ICI sola los brotes de agresividad durante las tres primeras semanas y produjo una reducción drástica (y claramente mayor que en el caso de la ICI sola) en el número de semanas necesario para establecer que el tratamiento había tenido éxito y llegado a su fin (Frazier y cols. 2010). Además, en análisis adicionales los autores establecieron que el antipsicótico atípico risperidona (para la revisión de este tipo de fármacos, véase Fernández Teruel 2008, 2010) era, entre todos los antipsicóticos utilizados, el que mejores resultados terapéuticos produjo, y que nin-

gún otro fármaco de los que recibían los niños del estudio produjo resultados superiores a los de la ICI sola (véanse detalles en Frazier y cols. 2010).

En un análisis global y complementario se observó que la reducción del número de semanas de tratamiento, hasta llegar al criterio de «éxito» terapéutico (tal como he definido arriba), fue en general mayor en los niños que recibieron «ICI + cualquiera de los fármacos». Aunque, entre los fármacos utilizados, los antipsicóticos fueron los que mayor efecto terapéutico añadieron o sumaron a la terapia ICI (Frazier y cols. 2010).

3.4. Conclusiones

El tratamiento psicológico/conductual, la intervención conductual intensiva (ICI), muestra por sí mismo capacidad para producir reducciones substanciales de la conducta agresiva en niños con trastorno del espectro autista.

No obstante, la eficacia terapéutica de la ICI es mucho mayor si se combina con el tratamiento con fármacos antipsicóticos. Estos fármacos, por su parte, ya gozaban de evidencia anterior sobre su efectividad para reducir la agresividad en este tipo de trastornos. El hallazgo nuevo e importante, de Frazier y colaboradores (2010), es el de que, combinados con la ICI, los antipsicóticos (en especial los atípicos como la risperidona) incrementan de manera muy relevante su eficacia terapéutica. Por tanto, estos resultados claramente generan expectativas que mejoran las del tratamiento farmacológico aislado, y sugieren que la eficacia/eficiencia de la combinación «antipsicóticos atípicos + intervención conductual intensiva» debería ser objeto de ulteriores estudios clínicos rigurosos, controlados y a mayor escala que el de Frazier y colaboradores (2010).

El resto de los fármacos utilizados para estos trastornos, como los no estimulantes utilizados para el tratamiento de los síntomas

de hiperactividad o algunos estabilizadores del afecto, no añade eficacia al tratamiento conductual con ICI (Frazier y cols. 2010). Los resultados mostraron, además, que el subgrupo masculino (niños) se benefició significativamente más de la terapia (de cualquier tipo, sola o combinada) que el femenino (niñas, n=8), y otro tanto ocurrió en el subgrupo de pacientes «verbales» (que mantenían ciertas capacidades de comunicación verbal) respecto a los «no verbales» (n=12; Frazier y cols. 2010).

Aunque las submuestras de niñas o de pacientes «no verbales» fueron limitadas, los resultados urgen a tener en cuenta el factor «sexo» y el factor «capacidad de comunicación verbal» en futuros estudios, controlados y a mayor escala, que pretendan examinar la eficacia o/y eficiencia de la combinación terapéutica para el tratamiento de trastornos del espectro autista o de síntomas prominentes del mismo, como es la conducta agresiva.

3.5. Bibliografía relevante

- FERNÁNDEZ TERUEL, A. (2008). *Farmacología de la conducta: de los psicofármacos a las terapias psicológicas*. Bellaterra (Barcelona): Servei de Publicacions de la Universitat Autònoma de Barcelona.
- (2010). *Psicofarmacología, terapias psicológicas y tratamientos combinados (I): Utilidad comparada en los trastornos mentales*. Barcelona: UOC.
- FRAZIER, T. W., YOUNGSTROM, E. A., HAYCOOK, T., SINOFF, A., DIMITRIU, F., KNAPP, J., SINCLAIR, L. (2010) Effectiveness of Medication Combined with Intensive Behavioral Intervention for Reducing Aggression in Youth with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 20, 167-177.
- KOOIJ, S. J. J., BEJEROT, S., BLACKWELL, A., CACI, H., CASAS-BRUGUÉ, M., CARPENTIER, P. J., EDVINSSON, D., FAYYAD, J., FOEKEN, K., FITZGERALD, M., GAILLAC, V., GINSBERG, Y., HENRY, CH., KRAUSE, J., LENSING, M. B., MANOR, I., NIEDERHOFER, H., NUNES-FILIPPE, C., OHLMEIER, M. D., OSWALD, P., PALLANTI, S., PEHLIVANIDIS, A., RAMOS-QUIROGA, J. A., RASTAM, M., RYFFEL-RAWAK, D., STES, S., ASHERSON, Ph. (2010) European consensus statement on diagnosis and

treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry*, 67, 1-24.

KRATOCHVIL, C. J., FINDLING, R. L., MCDOUGLE, C. J., SCAHILL, L., HAMARMAN, S. (2005) Pharmacological management of agitation and aggression in an adolescent with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 44, 829-832.

MCCRACKEN, J. T., MCGOUGH, J., SHAH, B., CRONIN, P., HONG, D., AMAN, M. G., ARNOLD, L. E., LINDSAY, R., NASH, P., HOLLWAY, J., MCDOUGLE, C. J., POSEY, D., SWIEZY, N., KOHN, A., SCAHILL, L., MARTIN, A., KOENIG, K., VOLKMAR, F., CARROLL, D., LANCOR, A., TIERNEY, E., GHUMAN, J., GONZALEZ, N. M., GRADOS, M., VITIELLO, B., RITZ, L., DAVIES, M., ROBINSON, J., MCMAHON, D. (2002) Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*, 347, 314-321.

MCDOUGLE, C. J., SCAHILL, L., AMAN, M. G., MCCRACKEN, J. T., TIERNEY, E., DAVIES, M., ARNOLD, L. E., POSEY, D. J., MARTIN, A., GHUMAN, J. K., SHAH, B., CHUANG, S. Z., SWIEZY, N. B., GONZALEZ, N. M., HOLLWAY, J., KOENIG, K., MCGOUGH, J. J., RITZ, L., VITIELLO, B. (2005) Risperidone for the core symptom domains of autism: Results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. *Am J Psychiatry*, 162, 1142-1148.

REZAEI, V., MOHAMMADI, M.-R., GHANIZADEH, A., SAHRAIAN, A., TABRIZI, M., REZAZADEH, S. A., AKHONDZADEH, S. (2010) Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus topiramate in children with autistic disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34, 1269-1272.

Capítulo IV

Avances en la integración de tratamientos psicológicos y psicofarmacológicos en el trastorno límite de la personalidad

Alberto Fernández Teruel y Magda Buenaño García

4.1. Introducción

El trastorno límite de la personalidad (TLP) es un complejo y grave trastorno mental caracterizado por persistente inestabilidad conductual y afectiva (rápidos cambios afectivos), así como en las relaciones interpersonales y en la autoimagen, y en el que son habituales las conductas impulsivas –incluido el consumo excesivo de alcohol u otras sustancias– y agresivas. Estas últimas se dirigen tanto a otras personas como hacia el mismo (o la misma) paciente, y llegan a la ideación e intentos suicidas así como a actos autolesivos (ej. Azcárate y cols. 2009). Algunos estudios realizados en Estados Unidos estiman que, entre los pacientes psiquiátricos, más de un 7% cumplirían con criterios de TLP. Entre los pacientes con este trastorno, entre un 70 y 75% tendrían una historia de al menos un acto deliberado de autolesión, mientras que los suicidios rondarían un 4% (Yen y cols. 2009).

Además de la inestable hiperactividad afectiva (o *affective hyperarousal*) señalada arriba, las personas/pacientes con TLP se caracterizan también por la tendencia al pensamiento dicotómico con relación tanto a ellos mismos como a otras personas o al entorno, así como por la escasa flexibilidad para admitir/integrar información que pueda modificar sus creencias. Parece que este tipo de percepción (o «valoración cognitiva») distorsionada de la realidad podría estar en la base de su tendencia a los brotes de cólera, de conductas impulsivas y de repentinos e inesperados síntomas de ansiedad y/o depresión (véanse revisiones en p. ej. Brazier y cols. 2006; Lynch y

cols. 2006; Wenzel y cols. 2006; y, en castellano, Azcárate y cols. 2009). La comorbilidad con otros trastornos es, por tanto, muy común en el TLP (véanse p. ej. Barrachina y cols. 2011; Ferrer y cols. 2010), lo que dificulta aún más el diagnóstico, el tratamiento y la realización de estudios suficientemente concluyentes y extrapolables sobre la eficacia y eficiencia de los diferentes abordajes terapéuticos.

4.2. Tratamientos psicofarmacológicos para el TLP

En recientes metanálisis sobre la eficacia de los tratamientos farmacológicos del TLP se ha establecido, en primer lugar, que la mayor parte de los estudios llevados a cabo adolecen de limitaciones importantes para permitir conclusiones definitivas, como por ejemplo su corta duración y el uso de muestras no suficientemente amplias. A pesar de esas y otras limitaciones, los estudios existentes parecen poder ofrecer conclusiones respecto a la eficacia de los tratamientos farmacológicos al menos en dos aspectos muy relevantes y comunes del TLP, la depresión y la cólera (relacionada con la impulsividad incontrolada y síntomas de agresividad, síntomas habituales y «nucleares» del TLP) (véase Mercer y cols. 2009).

Las principales conclusiones, extraídas del metanálisis de estudios clínicos controlados y a doble ciego, indican que los fármacos antidepresivos (excepto los tricíclicos; véanse «Anexo» y Fernández Teruel 2008) y los antipsicóticos, especialmente algunos atípicos (como la olanzapina), presentan efectos terapéuticos moderados en cuanto a la reducción de síntomas de cólera (Mercer y cols. 2009; Van den Eynde y cols. 2008), pero poco efecto en la depresión (o nulo, en el caso de los antipsicóticos) o en los síntomas depresivos. Algunos estabilizadores del afecto, como el valproato, la carbamazepina, la lamotrigina o el topiramato, presentan efectos terapéuticos moderados sobre los síntomas de depresión (Mer-

cer y cols. 2009; véanse también Fernández Teruel 2008, 2010; y el «Anexo» del presente texto para revisión de los fármacos mencionados arriba). El topiramato, e incluso la lamotrigina, parece que también pueden ser útiles contra los síntomas de cólera (Nickel y cols. 2005). La eficacia de los estabilizadores del afecto en ambos tipos de sintomatología (depresión y cólera) parece conceder cierto apoyo a la propuesta de que el TLP puede compartir en algunos casos elementos comunes con el trastorno bipolar (véase Mercer y cols. 2009).

Lo anterior ha llevado a algunos autores (véanse Mercer y cols. 2009; Nickel y cols. 2005, 2008) a proponer que el topiramato, y tal vez la lamotrigina, deberían ser fármacos de primera elección para el tratamiento del TLP (nos consta que, en nuestro entorno, su uso ya es habitual; véase también Azcárate y cols. 2009).

4.3. Terapia conductual y combinación con psicofármacos en el tratamiento del TLP

Varias terapias de tipo psicológico/conductual han sido utilizadas en el tratamiento del TLP, pero parece que la que ha reunido los resultados más consistentes como para ser considerada moderadamente eficaz es la denominada «terapia dialéctica conductual» (TDC), del inglés *dialectical behavior therapy* (véanse Brazier y cols. 2006; Harned y cols. 2008; Lynch y cols. 2006; Verheul y cols. 2003; Wenzel y cols. 2006; Yen y cols. 2009). Las comparaciones de la eficacia de la terapia dialéctica conductual respecto a los efectos de otras terapias psicológicas en el TLP son favorables a la primera (véanse Brazier y cols. 2006; Harned y cols. 2008; Verheul y cols. 2003).

Respecto a nuestro interés especial en los efectos de la combinación terapéutica en comparación con la administración de los tratamientos farmacológicos o psicológicos aislados, es interesante el

reciente estudio de Linehan y colaboradores (2008). En este estudio, controlado y a doble ciego, los autores incluyeron a 24 mujeres con TLP, con altos niveles de irritabilidad/hostilidad y cólera. Fueron divididas al azar en dos grupos, que recibieron terapia dialéctica conductual (TDC) sola y durante 6 meses, o bien la TDC más olanzapina (antipsicótico atípico; véase «Anexo»). Los resultados indicaron que ambos tratamientos produjeron mejoras (reducciones) muy importantes y significativas en irritabilidad, conducta agresiva, depresión y conductas autolesivas. Por otra parte, los autores concluyeron que la adición de olanzapina a la terapia dialéctica conductual probablemente pueda aumentar el efecto terapéutico de la TDC, aunque harán falta más estudios, igual de rigurosos pero con muestras más amplias, para certificarlo definitivamente (Linehan y cols. 2008; tabla 4.1).

Tabla 4.1. Efectos de terapias psicológicas y farmacológicas combinadas sobre la evolución del trastorno límite de la personalidad.

Estudio:	Grupos de terapia/tratamiento (Resultados expresados como “terapia 1 > ó < terapia 2”)
Linehan y cols. (2008) (n=24; n=12 por grupo; doble ciego; 6 meses)	TDC + Olanzapina > Placebo + Olanzapina (En síntomas de irritabilidad y agresividad)
Bellino y cols. (2010) (n=44; n=22 por grupo; 8 meses)	TIP + Fluoxetina >> “Manejo clínico usual” + Fluoxetina (En síntomas de inestabilidad afectiva, impulsividad, relaciones interpersonales y funcionamiento psicológico y social general)

TDC: terapia dialéctica conductual. TIP: terapia interpersonal, en este estudio adaptada para el trastorno límite de personalidad. Olanzapina: antipsicótico atípico, de nueva generación (antagonista de receptores de serotonina; véanse «Anexo» y Fernández Teruel, 2008, 2010). Fluoxetina: antidepresivo del tipo ISRS (véanse «Anexo» y Fernández Teruel 2008, 2010).

«>»: indica una tendencia casi significativa en favor de los efectos terapéuticos de la combinación de la izquierda (TCC+olanzapina).

«>>»: indica un efecto terapéutico significativamente superior de la combinación de la izquierda (TIP+fluoxetina).

En 3 estudios diferentes, Bellino y colaboradores (2006, 2007, 2010; tabla 4.1) compararon la eficacia de terapia cognitivo-conductual –TCC– combinada con fluoxetina frente al tratamiento con fluoxetina sola, en pacientes que presentaban depresión y TLP. La TCC en algún caso fue la «terapia interpersonal» –TIP–, también utilizada para tratar la depresión (véase Fernández Teruel 2010). Entre 40 y 55 pacientes fueron sometidos a 24 ó 32 semanas de tratamientos, dependiendo del estudio (véase Bellino y cols. 2006, 2007, 2010). El tratamiento combinado fue superior a la fluoxetina sola en medidas estandarizadas de ansiedad, en medidas de funcionamiento social e individual, de relaciones interpersonales, de estabilidad afectiva, de impulsividad y de síntomas clínicos globales (Bellino y cols. 2006, 2007). Un estudio posterior ofreció resultados similares, es decir, superioridad terapéutica en el grupo de tratamiento combinado (respecto al de fluoxetina sola), incluso en pacientes que no presentaban depresión asociada al diagnóstico de TLP (Bellino y cols. 2010; tabla 4.1). Los autores también compararon la TIP con TCC, ambas combinadas con fluoxetina, y cada terapia psicológica mostró algunas ventajas terapéuticas específicas sobre la otra, aunque la mejoría global en las medidas más importantes de síntomas fue similar con ambas combinaciones (TCC+fluoxetina vs. TIP+fluoxetina) de tratamientos (Bellino y cols. 2007).

En definitiva, de la anterior serie de estudios parece desprenderse la conclusión de que, en pacientes con TLP –con depresión asociada o no– la combinación de terapia psicológica (concretamente la TIP) con la farmacológica, produce mayores resultados terapéuticos que la administración de fluoxetina sola.

La combinación de tratamiento farmacológico y psicológico también se ha visto reforzada por un estudio en el se sugiere la ventaja del tratamiento combinado en pacientes que además del trastorno límite de la personalidad (TLP) presentaban trastorno bipolar (Swartz y cols. 2005).

Un importante apoyo a la propuesta de la terapia dialéctica conductual como tratamiento específico para el trastorno límite de la

personalidad viene dado por un reciente estudio de neuroimagen en el que pacientes con TLP fueron sometidas a pruebas de resonancia magnética funcional (fMRI, o *functional magnetic resonance imaging*) antes, durante y después del tratamiento con TDC (Schnell y Herpertz 2007). Los autores compararon la función cerebral mediante fMRI (resonancia magnética funcional), así como los cambios en la misma, entre 6 pacientes con TLP y 6 controles (mujeres equiparables en edad y otras características, pero que no padecían TLP). El tratamiento con TDC produjo cambios neurales en las pacientes que respondieron terapéuticamente al mismo ($n=4$, de las 6 pacientes). Tales cambios fueron evidentes en áreas límbicas y corticales como la amígdala y la corteza cingulada, entre otras, y parecen compatibles con los cambios en función neural que se han hallado en estudios de neuroimagen tras terapia conductual en pacientes con otros trastornos mentales, de ansiedad y depresivos (Schnell y Herpertz 2007; véanse también Fernández Teruel 2010 y Guitart-Masip y cols. 2009).

4.4. Conclusiones

Hay una evidente escasez de estudios clínicos controlados, rigurosos y con seguimientos prolongados, que impiden, en este estado, concluir sobre la eficacia de la combinación terapéutica (de terapias farmacológicas y psicológicas) respecto a la de las terapias o tratamientos aislados (farmacológicos o psicológicos) en el TLP. Este escenario se ve agravado, además, por el hecho de que es común que el TLP no se presente como un trastorno único y «puro» (la comorbilidad –con otros trastornos– es habitual). No obstante, los escasos estudios existentes parecen «proponer» que el abordaje terapéutico combinado puede ofrecer algunas ventajas sobre los tratamientos farmacológicos o psicológicos aislados.

La terapia dialéctica conductual (TDC) destaca entre todas las psicológicas, y ha sido propuesta como terapia específica para el

tratamiento del trastorno límite de la personalidad (véase la revisión de Lynch y cols. 2006). Aunque aún está bajo discusión si la evidencia científica es suficiente, varios estudios clínicos controlados y «aleatorizados» sugieren que es eficaz en el tratamiento del TLP (véanse p. ej. Brazier y cols. 2006; Lynch y cols. 2006).

4.5. Bibliografía relevante

- AZCÁRATE, J. C., BAYÓN, C., CASAS, R., COSTI, C., MELENDO, J. J., MONTES, J. M., PÉREZ, E., RUIZ, A., SZERMAN, N. (2009). *Recorriendo los límites. Guía práctica para familiares y pacientes con trastorno límite de personalidad*. Madrid, EdikaMed S.L.
- BARRACHINAA, J., PASCUAL, J. C., FERRER, M., SOLER, J., RUFATA, M. J., ANDIÓN, O., TIANAB, T., MARTÍN-BLANCO, A., CASAS-BRUGUÉ, M., PÉREZ, V. (2011) Axis II comorbidity in borderline personality disorder is influenced by sex, age, and clinical severity. *Comprehensive Psychiatry*, epub ahead of print 2011 (publicado electrónicamente antes de su publicación impresa).
- BELLINO, S., ZIZZA, M., RINALDI, C., BOGETTO, F. (2006) Combined treatment of major depression in patients with borderline personality disorder: a comparison with pharmacotherapy. *Can J Psychiatry*, 51, 453-460.
- (2007) Combined therapy of major depression with concomitant borderline personality disorder: comparison of interpersonal and cognitive psychotherapy. *Can J Psychiatry*, 52, 718-725.
- BELLINO, S., RINALDI, C., BOGETTO, F. (2010) Adaptation of interpersonal psychotherapy to borderline personality disorder: a comparison of combined therapy and single pharmacotherapy. *Can J Psychiatry*, 55, 74-81.
- BRAZIER, J., TUMUR, I., HOLMES, M., FERRITER, M., PARRY, G., DENT-BROWN, K., PAISLEY, S. (2006) Psychological therapies including dialectical behaviour therapy for borderline personality disorder: a systematic review and preliminary economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 10, 35.
- FERNÁNDEZ TERUEL, A. (2008). *Farmacología de la conducta: de los psicofármacos a las terapias psicológicas*. Bellaterra (Barcelona): Servei de Publicacions de la Universitat Autònoma de Barcelona.

- FERNÁNDEZ TERUEL, A. (2010). *Psicofarmacología, terapias psicológicas y tratamientos combinados (I): Utilidad comparada en los trastornos mentales*. Barcelona: UOC.
- FERRER, M., ANDIÓN, O., MATALÍ, J., VALERO, S., NAVARRO, J. A., RAMOS-QUIROGA, J. A., TORRUBIA, R., CASAS, M. (2010) Comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder in borderline patients defines an impulsive subtype of borderline personality disorder. *J Pers Disord.* 24, 812-822.
- GUITART-MASIP, M., PASCUAL, J. C., CARMONA, S., HOEKZEMA, E., BERGÉ, D., PÉREZ, V., SOLER, J., SOLIVA, J. C., ROVIRA, M., BULBENA, A., VILARROYA, O. (2009) Neural correlates of impaired emotional discrimination in borderline personality disorder: An fMRI study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 33, 1537-1545.
- HARNED, M. S., CHAPMAN, A. L., DEXTER-MAZZA, E. T., MURRAY, A., COMTOLS, K. A., LINEHAN, M. M. (2008) Treating co-occurring Axis I disorders in recurrently suicidal women with borderline personality disorder: a 2-year randomized trial of dialectical behavior therapy versus community treatment by experts. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76, 1068-1075.
- LINEHAN, M. M., MCDAVID, J. D., BROWN, M. Z., SAYRS, J. H., GALLOP, R. J. (2008) Olanzapine plus dialectical behavior therapy for women with high irritability who meet criteria for borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry*, 69, 999-1005.
- LYNCH, T. R., CHAPMAN, A. L., ROSENTHAL, M. Z., KUO, J. R., LINEHAN, M. M. (2006) Mechanisms of Change in Dialectical Behavior Therapy: Theoretical and Empirical Observations. *Journal of Clinical Psychology*, 62, 459-480.
- MERCER, D., DOUGLASS, A. B., LINKS, P. S. (2009) Meta-analyses of mood stabilizers, antidepressants and antipsychotics in the treatment of borderline personality disorder: effectiveness for depression and anger symptoms. *Journal of Personality Disorders*, 23, 156-174.
- NICKEL, M. K., NICKEL, C., KAPLAN, P., LAHMANN, C., MÜHLBACHER, M., TRITT, K., KRAWCZYK, J., LEIBERICH, P. K., ROTHER, W. K., LOEW, T. H. (2005) Treatment of Aggression with Topiramate in Male Borderline Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Biol Psychiatry*, 57, 495-499.
- NICKEL, M. K., LOEW, T. H. (2008) Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients, part II: 18-month follow-up. *European Psychiatry*, 23, 115-117.

- SCHNELL, K., SABINE C. HERPERTZ, S. C. (2007) Effects of dialectic-behavioral-therapy on the neural correlates of affective hyperarousal in borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 41, 837-847.
- SWARTZ, H. S., PILKONIS, P. A., FRANK, E., PROIETTI, J. M., SCOTT, J. (2005) Acute treatment outcomes in patients with bipolar I disorder and co-morbid borderline personality disorder receiving medication and Psychotherapy. *Bipolar Disorders*, 7, 192-197.
- VAN DEN EYNDE, F., SENTURK, V., NAUDTS, K., VOGELS, C., BERNAGIE, K., THAS, O., VAN HEERINGEN, C., AUDENAERT, K. (2008) Efficacy of quetiapine for impulsivity and affective symptoms in borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 28, 147-155.
- VERHEUL, R., VAN DEN BOSCH, L. M. C., KOETER, M. W. J., DE RIDDER, M. A. J., STIJNEN, T., VAN DEN BRINK, W. (2003) Netherlands personality disorder study: 12-month, randomised clinical trial in with Dialectical behaviour therapy for women with borderline personality disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 2003, 182: 135-140.
- WENZEL, A., CHAPMAN, J. E., NEWMAN, C. F., BECK, A. T., BROWN, G. K. (2006) Hypothesized mechanisms of change in cognitive therapy for borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychology*, 62, 503-516.
- YEN, S., JOHNSON, J., COSTELLO, E., SIMPSON, E. B. (2009) A 5-Day Dialectical Behavior Therapy Partial Hospital Program for Women with Borderline Personality Disorder: Predictors of Outcome from a 3-Month Follow-up Study. *J Psychiatr Pract.*, 15, 173-182.

PARTE II

Capítulo V

Resumen y actualización de la eficacia de los tratamientos farmacológicos y psicológicos combinados sobre los trastornos afectivos, de ansiedad y de atención

5.1. Introducción

En este capítulo me propongo presentar únicamente un resumen de los efectos terapéuticos, en especial respecto a la prevención de recaídas, de la combinación de tratamientos farmacológicos y psicológicos en los trastornos mencionados arriba. Aunque esto ya había sido revisado en el primer volumen, publicado por esta misma editorial en 2010 (Fernández Teruel 2010), he considerado que el presente podría ser un producto más útil (y menos incompleto) si al menos se presentaba un resumen de lo principal respecto a estos trastornos. Al menos podrá ser de mayor utilidad al lector que solo disponga del presente texto, y le indicará que existe mucha más información también sobre estos otros trastornos en un volumen anterior y más completo.

Ese es mi ánimo. Por tanto, solo presentaré los resultados más pertinentes e importantes respecto a los trastornos mencionados arriba de forma muy sintética, y, discúlpenme si me permito remitir al lector y lectora al libro anterior *–Psicofarmacología, terapias psicológicas y tratamientos combinados (I): Utilidad comparada en los trastornos mentales* (Fernández Teruel 2010, UOC)– si desean hallar información sustancialmente más completa al respecto.

5.2. Depresión

5.2.1. Efectos agudos de los tratamientos combinados

El estudio que se resume en la tabla 5.1 presenta resultados que, en parte, son bastante comunes y pueden hallarse en algunos otros estudios (véase Fernández Teruel 2010). Este estudio mostró que la combinación de terapia cognitivo-conductual (TCC) más fluoxetina (FLUOX) era el tratamiento más beneficioso respecto a la mejoría clínica observable al finalizar los tratamientos (de unos 3 meses; 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 (March y cols. 2004). Revisiones y metanálisis recientes de los efectos terapéuticos de la combinación de antidepresivos y terapia psicológica (TCC; véase CD SCRITC'09, 2009) tienden a ser consistentes con los resultados de la tabla 5.1, en suma, con la idea de que la combinación de ambos tipos de tratamiento tiende a aportar mayores beneficios terapéuticos (véanse las importantes revisiones de Cuijpers y cols. 2009, 2010).

Tabla 5.1. 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 grupos 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. Los «%» representan el porcentaje de pacientes mejorados significativamente al finalizar los tratamientos. Véanse citas y más detalles en Fernández Teruel, 2010.

Cabe mencionar que en los estudios de Evans y colaboradores (1992) y Simons y colaboradores (1986), de la tabla 5.2, también se observó que la TCC y los ATC (antidepresivos tricíclicos) produjeron efectos positivos comparables a corto plazo (3 primeros meses de tratamiento; resultados no incluidos aquí) en lo que respecta a su capacidad de reducir la sintomatología depresiva con la que los pacientes entraron en la investigación.

Algunos autores y estudios sugieren incluso que los antidepresivos solos pueden dar lugar (tal vez en determinados grupos de pacientes y con determinados tratamientos antidepresivos) a una respuesta terapéutica inicial (reducción de síntomas, o mejoría clínica) más rápida que las terapias psicológicas (incluida la TCC), aunque lo que parece claro es que presentan una capacidad considerablemente menor de prevenir las recaídas o recurrencias (como veremos a continuación) (véase también CD SCRITC'09, 2009).

5.2.2. Efectos de los tratamientos a largo plazo: prevención de las recaídas

La tabla 5.2, pone en evidencia que la terapia psicológica (en particular la TCC) tanto aguda como mantenida después de la recuperación inicial (reducción de la sintomatología) es una técnica valiosa para la prevención de recaídas o recurrencias. Así lo pone de manifiesto la revisión y el metanálisis de Guidi, Fava y colaboradores (2011), que confirman que la integración secuencial de tratamiento antidepresivo y TCC (incluida la retirada del fármaco mientras se mantiene y prolonga la TCC) es una estrategia eficaz de aumento y mantenimiento de los efectos terapéuticos a largo plazo, es decir, es un procedimiento que confiere mayor capacidad de prevención de las recaídas en la depresión mayor.

Las conclusiones de los trabajos más recientes abonan, por una parte, la idea de que, al menos en ciertos casos o condiciones, la adición de antidepresivos y TCC puede incluso dar resultados tera-

Tabla 5.2. 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) (A)	6%* 30% 0%*	6 meses " "	TCC (mantenida los 6 meses) ATC (mantenido los 6 meses) TCC+ATC (mantenido los 6 meses)
(B)	23%* 78% 21%*	24 meses " "	<i>Mismos tratamientos que (A)</i> TCC ATC TCC+ATC
Simon y cols. (1986)	20%* 67% 43%* 18%*	12 meses " " "	TCC (aguda; 3 meses) ATC (Nortriptilina; 3 meses) TCC+ATC TCC+Placebo
Evans y cols. (1992; ver Wilson 1992)	21%* 32%* 50% 15%*	24 meses " " "	TCC (aguda; 3 meses) ATC crónica (Imipramina mantenida 15 meses) ATC (agudo; 3 meses) TCC+ATC (agudos)
Paykel y cols. (1999, 2005; n=158)	47% + 29%	3,5 años " "	Pacientes mantenidos con atidepresivos TCC (aguda) +antidepresivos
Hollon y cols. (2005; n=104)	47.2%++ 30.8%++ 76.2%	12 meses " " "	TCC (aguda) +antidepresivos TCC (aguda) CONTROL (sin tratamiento)
Fava y cols. (1994, 1996, 1998a-b, 2004; n=40) (también Guidi Fava y cols. 2011)	Entre 25-35% ++ Entre 70-80%	6 años " "	TCC (aguda) CONTROL (sin tratamiento)

Se representa el % (porcentaje) de recaídas tras el periodo de seguimiento indicado.

*, diferencia significativa respecto al tratamiento «ATC» (antidepresivo tricíclico).

+, diferencia significativa respecto al grupo «TCC (aguda) + antidepresivos».

++, diferencia significativa respecto al grupo «CONTROL». Véanse citas y más detalles en Fernández Teruel 2010.

péuticos moderadamente superiores a la TCC sola o al antidepresivo solo, como así indican recientes e importantes metanálisis de Cuijpers y colaboradores (2009, 2010). Pero destacan, asimismo, que los mejores y mayores efectos protectores contra las recaídas se obtienen por la adición de TCC (véanse Guidi y cols. 2011 y referencias de dicho artículo, tabla 5.2).

Hasta el momento no existe evidencia clara, en la literatura o en los estudios revisados (véase Fernández Teruel 2010), de que aparezcan interacciones negativas entre la TCC (u otras terapias psicológicas) y los antidepresivos en el tratamiento de la depresión. 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, interacciones entre los tratamientos dependiendo del subtipo de depresión que los pacientes presenten o del tipo de antidepresivo o de TCC que se administren, etc.

5.3. 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 solo 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– (véase Colom y cols. 2003).

Como se observa en la tabla 5.3, 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 (véase 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

Tabla 5.3. 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	75,0 %	49,0 %	$p < 0,003$
Episodios mixtos	45,0 %	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. Véanse citas y más detalles en Fernández Teruel, 2010.

tratamiento farmacológico de mantenimiento (como en el ejemplo del estudio de la tabla 5.3), ha mostrado ser capaz de reducir significativamente la incidencia de recaídas (véanse detalles en Konstantinos y cols. 2007; y Scott y cols. 2007).

5.4. Trastornos de ansiedad

5.4.1. Efectos de la combinación de tratamientos a corto y a largo plazo: efectos terapéuticos y prevención de recaídas

Respecto al efecto de las terapias combinadas en el trastorno de pánico (tabla 5.4), los efectos agudos de los tratamientos indican que puede llegar a obtenerse mayor beneficio de la combinación de TCC y farmacoterapia (tabla 5.4.; véanse más detalles sobre los efectos agudos –en las primeras semanas– de los tratamientos en Fernández Teruel 2010). No obstante, tras la suspensión del tratamiento, los resultados del seguimiento en los estudios de Marks y colaboradores (1993) y de Barlow y colaboradores (2000) (tabla 5.5) indican que los grupos de terapia psicológica (exposición o TCC –que incluye elementos de aquella–) sola son superiores a los de «terapia psicológica más farmacoterapia». En efecto, la combinación terapéutica, al menos con una benzodiazepina (tabla 5.5) o con imipramina (tabla 5.5), 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 (véanse Barlow y cols. 2000; Marks y cols. 1993; tabla 5.5; véase también la revisión de Foa y cols. 2002).

Tabla 5.4. Resultados de «mejoría clínica global» en pacientes con trastornos de ansiedad tras finalizar los tratamientos con psicofármacos, con terapias psicológicas o con su combinación (se expresa el % de pacientes mejorados significativamente).

	Resultado	Tratamientos
<i>Trastorno de pánico</i> Marks y cols. (1993) (n=154)	25% 51%* 71%* 71%*	PBO + Rx ALP + Rx ALP + E PBO + E
Cottraux y cols. (1995) (n=77)	74% 67%	TCC+ PBO TCC + BUSP
Barlow y cols. (2000) (n=312)	90%# 76%** 73%** 80%** 38%	TCC + IMI TCC + PBO TCC IMI PBO
<i>Fobia Social</i> Blomhoff y cols. (2001) Haug y cols. (2003) (n=387)	45%** 33% 40% 24%	E + SER E + PBO SER PBO
Davidson y cols. (2004) (n=295)	54%** 51%** 52%** 51%** 32%	TCC + FLU TCC + PBO TCC FLU PBO
<i>Trastorno por ansiedad generalizada</i> Power y cols. (1990)(n=113)	90%*** 83%** 86%** 68%** 37%	TCC + DZ TCC +PBO TCC DZ PBO

ALP: alprazolam (ansiolítico benzodiazepínico). BUSP: buspirona (ansiolítico serotoninérgico). DZ: diazepam (ansiolítico benzodiazepínico). IMI: imipramina (antidepresivo tricíclico). FLU: fluoxetina (antidepresivo ISRS) (véanse Fernández Teruel 2010 y «Anexo», para detalles sobre los fármacos). PBO: pastillas «placebo». Rx: placebo psicológico (técnica de relajación). TCC: terapia cognitivo-conductual. E: terapia de exposición.

*: diferencia significativa respecto al grupo «PBO+Rx».

**: diferencia significativa respecto al grupo PBO.

***: diferencia significativa respecto a los grupos DZ y PBO. #: diferencia significativa respecto a los grupos TCC y PBO.

Véanse citas y más detalles en Fernández Teruel, 2010.

Los resultados disponibles respecto al tratamiento de la fobia social no permiten conclusiones tan claras. Hay estudios que indican que, tanto en el efecto agudo del tratamiento como en el seguimiento (y prevención de recaídas), la combinación de un antidepresivo (en particular, la fenelzina) con autoexposición es más beneficiosa que si el fármaco que se usa es una benzodiazepina (véanse Foa y cols. 2002; y Fernández Teruel y cols. 2010 para más detalle).

Utilizando como farmacoterapia otro antidepresivo, la sertralina, el estudio (abierto y aleatorizado) de Blomhoff y colaboradores (2001) y Haug y colaboradores (2003) indica que, durante el tratamiento, el fármaco (solo o combinado con exposición) es la condición más beneficiosa (tabla 5.4). Sin embargo, los dos grupos que recibieron fármaco fueron los que mostraron mayor tendencia al deterioro (empeoramiento) durante la fase de seguimiento (véanse Blomhoff y cols. 2001; Haug y cols. 2003; y Fernández Teruel 2010). En el estudio de Davidson y colaboradores (2004), aleatorizado y a doble ciego (pero sin seguimiento), se utilizó fluoxetina, y mostró que todos los tratamientos fueron significativamente más beneficiosos que la condición «placebo» (PBO; tabla 5.4.), pero sin que hubiesen diferencias entre ellos 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, incluidos 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 (véanse más detalles en Fernández Teruel 2010).

En el tratamiento del trastorno por ansiedad generalizada también se ha observado que las terapias que incluyen TCC (sea sola, con diazepam –DZ– o con PBO) presentan mayor eficacia terapéutica tanto tras finalizar los tratamientos (tabla 5.4) como tras un se-

guimiento de 6 meses (Power y cols. 1990; tabla 5.5). Hay que señalar, no obstante, que añadir DZ a la TCC proporciona mayor efecto terapéutico en el corto plazo (hasta la remisión de síntomas, como se ve en la tabla 5.4), aunque en el seguimiento de 6 meses no parece añadir eficacia significativa respecto a la prevención de recaídas (Powers y cols. 1990; tabla 5.5).

Tabla 5.5. Resultados de «mejoría clínica global» en pacientes con trastornos de ansiedad, expresados en porcentaje (%) de pacientes que mantienen la mejoría durante el periodo de seguimiento tras haber sido tratados con psicofármacos, con terapias psicológicas o con su combinación.

	Resultado	Seguimiento	Tratamientos
Trastorno de pánico Marks y cols. (1993) (n=154)	18% 29% 36% 62%*	7 meses	PBO + Rx ALP + Rx ALP + E PBO + E
Cottraux y cols. (1995) (n=77)	68% 44%	1 año	TCC+ PBO TCC + BUSP
Barlow y cols. (2000) (n=312)	50% 83%** 85%** 60%	6 meses	TCC + IMI TCC + PBO TCC IMI
Trastorno por ansiedad generalizada Power y cols. (1990)(n=113)	71%*** 67%*** 71%*** 41%	6 meses	TCC + DZ TCC +PBO TCC DZ

ALP: alprazolam (ansiolítico benzodiazepínico). BUSP: buspirona (ansiolítico serotoninérgico). DZ: diazepam (ansiolítico benzodiazepínico). IMI: imipramina (antidepresivo tricíclico) (véanse Fernández Teruel 2010 y «Anexo», para detalles sobre los fármacos). PBO: pastillas «placebo». Rx: placebo psicológico (técnica de relajación). TCC: terapia cognitivo-conductual.

*: diferencia significativa respecto a los otros 3 grupos.

**: diferencia significativa respecto al grupo «TCC + IMI».

***: diferencia significativa respecto al grupo DZ.

Véanse citas y más detalles en Fernández Teruel, 2010.

En el tratamiento del TOC (trastorno obsesivo-compulsivo) los resultados a corto plazo indican, en algunos casos, que los antidepresivos como la clorimipramina o los ISRS podrían inducir mejoras terapéuticas más rápidas (véanse Marks y cols. 1988, y referencias de los estudios de la tabla 5.6) durante las primeras semanas de tratamiento, en comparación con la «terapia de exposición + prevención de respuesta» (simbolizada como «e», «E» o «E/Pr» en la tabla 5.6)(véanse más detalles en Fernández Teruel 2010).

No obstante, hay acuerdo entre los diferentes estudios controlados en que, a partir de un determinado momento del tratamiento, la terapia de exposición consigue una mejoría de los síntomas equiparable a la del tratamiento farmacológico. Por otra parte, el efecto de prevención de recaídas, observado en los seguimientos de varios meses tras finalizar los tratamientos (tabla 5.6), es mayor en los pacientes que recibieron terapia de exposición con fármaco o sin fármaco, respecto a los que recibieron tratamiento farmacológico solamente (tabla 5.6).

5.6. Otros tratamientos para los trastornos de ansiedad y el estrés postraumático, y para mejorar la efectividad de las terapias de exposición

Solo quiero hacer mención aquí de que la investigación neurocientífica básica (en animales de laboratorio), esto es, de los mecanismos neurales que intervienen en la consolidación de las «memorias» de acontecimientos traumáticos o inductores de ansiedad (o de ansiedades/miedos desadaptativos), avanza rápido, y ha puesto a disposición de los profesionales clínicos (y de los pacientes) algunos instrumentos novedosos que representan grandes expectativas para el avance en el tratamiento de los trastornos de ansiedad, incluido el de estrés postraumático. Así, se ha demostrado que un fármaco que mejora la memoria, la D-cicloserina, administrado durante la terapia

Tabla 5.6. Porcentaje (%) de pacientes con TOC significativamente mejorados en los seguimientos de diversos estudios que utilizaron tratamientos farmacológicos solos, terapias psicológicas solas y tratamientos combinados.

	Resultado	Seguimiento	Tratamientos
Marks y cols. (1988) (n=50)	90%* 73%* 80%* 33%	6,5 meses	CLOM + e CLOM + eE PBO + eE CLOM + é
Cottraux y cols. (1990,1992) (n=60)	64% 50% 45%	6 meses	E/Pr + FV E/Pr + PBO FV
Foa y cols. (2005)(n=122)	80%* 89%* 55%	3 meses	CLOM + E/Pr E/Pr CLOM
Rufer y cols. (2005) (n=37)	60% 67%	7 años	TCC+FV TCC+ PBO

CLOM: clorimipramina (antidepresivo tricíclico que preferentemente inhibe la recaptación de serotonina). «e»: terapia de autoexposición. «E»: terapia de exposición asistida por terapeuta (ambas, «e» y «E», contienen elementos de «prevención de respuesta»). «é»: instrucciones de antiexposición (para detalles véanse Marks y cols. 1988 y Fernández Teruel 2010). E/Pr: terapia de exposición con prevención de respuesta. FV: fluvoxamina (antidepresivo ISRS –inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina–; véase Fernández Teruel 2010). PBO: placebo.

*: diferencia significativa respecto al grupo «CLOM+é» (Marks y cols. 1988) o respecto al grupo CLOM (Foa y cols. 2005). TCC: terapia cognitivo-conductual.

Véanse citas y más detalles en Fernández Teruel 2010.

de exposición, puede ayudar significativamente a que los efectos terapéuticos de la misma sean mayores y más sostenidos (para más detalle véanse Fernández Teruel 2010, y referencias allí citadas).

Por otra parte, respecto al trastorno por estrés postraumático, aunque parece claro (por los diferentes estudios) que la terapia de exposición prolongada (EP) es la que ha demostrado mayor eficacia hasta el momento, junto a la administración de antidepresivos

ISRS en algunos casos, ya se han postulado varios tratamientos farmacológicos nuevos que potenciarían la eficacia terapéutica de la EP o podrían ser complementarios. Se trata de fármacos que atenuarían las «memorias» (la consolidación del recuerdo) de las experiencias traumáticas que conducen al trastorno (véanse más detalles en, p. ej., Fernández Teruel 2010; y Andero y cols. 2010). Esta es una vía en extremo novedosa, derivada directamente de la investigación básica de laboratorio, que, sin embargo, está produciendo expectativas muy alentadoras para el avance en el tratamiento del trastorno por estrés postraumático.

5.7. Tratamientos combinados en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

Son aún escasos los estudios clínicos controlados y publicados en los que se compare la eficacia del tratamiento combinado respecto del tratamiento farmacológico solo. La comorbilidad de este trastorno con otros (véase, p. ej., Kooij y cols. 2010), como los trastornos afectivos, de abuso de sustancias y otros, constituye una importante dificultad añadida (y fuente de errores) para el establecimiento de criterios de tratamiento. No obstante, algunos de los resultados más relevantes de estudios clínicos podríamos resumirlos así (pero véanse Majewicz-Hefley y Carlson 2007, y el reciente e importantísimo trabajo de consenso europeo de Kooij y cols. 2010, para más información actualizada):

I) En muestras de pacientes adultos con TDAH, Rostain y Ramsay (2006) y Safren y colaboradores (2005) indican una mayor eficacia de la combinación de «TCC + tratamiento farmacológico» respecto al fármaco solo (mayoritariamente psicoestimulantes o bupropión 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 los pacientes en el tratamiento combinado (de los 16 de este grupo) presentó mejoría clínica significativa, por un 13% (del total de 15 pacientes) en el grupo de pacientes que recibieron solo fármaco.

II) El estudio clínico longitudinal más importante, el MTA (*Multimodal treatment study of children with ADHD*; véanse 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 (véanse Jensen y cols. 2007; MTA Cooperative Group 1999, 2004).

III) En el reciente estudio aleatorizado de So y colaboradores (2008) se ha producido un resultado importante. Los autores evaluaron a 90 niños (de 8 años de edad media; rango entre 7 y 9,9 años) con TDAH, la mitad tratados con metilfenidato y la otra mitad con el fármaco más terapia cognitivo-conductual (implicando a familia y escuela; durante 24 semanas). Tras los tratamientos se realizó un seguimiento a los 6 meses y otro a los 12 meses. Se observó que la adición de terapia cognitivo-conductual (TCC) al tratamiento con dosis moderadas-bajas de metilfenidato produjo claros y significativos beneficios terapéuticos respecto a los síntomas de TDAH y los de ODD (trastorno desafiante) asociados al año de seguimiento (véase So y cols. 2008).

En conclusión, a pesar de algunos resultados no del todo convergentes respecto al uso de terapia de conducta en niños con TDAH (véase Waxmonsky y cols. 2008), parece haber acuerdo mayoritario 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* (p. ej. Majewicz-Hefley y Carlson 2007; Kooij y cols. 2010; Ramos-Quiroga y cols. 2006; Rea y cols. 2006; So y cols. 2008).

El autor de este texto se siente honrado de decir que, hace pocos meses, investigadores del departamento al que pertenezco y con los que habitualmente colaboro publicaron un estudio en el que se evidencia que determinados mecanismos cerebrales (similares a los afectados por el metilfenidato cuando se trata con éxito el TDAH) modificaban su funcionamiento tras haber recibido TCC los pacientes (Hoekzema y cols. 2010).

Lo anterior no es sino un colofón a este texto, y a su primera parte (Fernández Teruel 2010), pues mediante modernas técnicas de neuroimagen se demuestra lo que se hipotetizaba, a saber, que si se cambian las cogniciones, las emociones y la conducta de forma estable, se observará que el cerebro cambia su «forma de gestión/adaptación» de manera también estable.

5.8. Bibliografía relevante resumida

(Otras referencias de este capítulo y sus tablas se pueden hallar en Fernández Teruel, 2010.)

ANDERO, R., HELDT, S. A., YE, K., LIU, X., ARMARIO, A., Y RESSLER K. J. (2010) Effect of 7,8-Dihydroxyflavone, a small-molecule TrkB agonist, on emotional learning. *American Journal of Psychiatry*, publicado electrónicamente en diciembre de 2010 (doi: 10.1176/appi-ajp.2010.10030326).

- 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.
- COLOM, F., VIETA, E., MARTÍNEZ-ARÁN, A., REINARES, M. *et al.* (2003) A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the profilaxis of recurrentes in bipolar patients whose disease is in remission. *Archives of General Psychiatry*, 60, 402-407.
- CUJJPERS, P., DEKKER, J., HOLLON, S. D., ANDERSSON, G. (2009) Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 70, 1219-1229.
- CUJJPERS, P., VAN STRATEN, A., HOLLON, S. D., ANDERSSON, G. (2010) The contribution of active medication to combined treatments of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 121, 415-423.
- 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.
- (1998a). Six year outcome for cognitive behavioural treatment of residual symptoms in major depression. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1443-1445.
- 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., 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.
- FERNÁNDEZ DE LA CRUZ, L., LLABRÉS, J., SORIA-PASTOR, S., FULLANA, M. A. (coord.) (2009). *CD SCRITC 2009. Actualitzacions de la Societat Catalana de Recerca i Teràpia del Comportament*. Barcelona, SCRITC.

- FERNÁNDEZ TERUEL, A. (2008). *Farmacología de la conducta: de los psicofármacos a las terapias psicológicas*. Bellaterra (Barcelona): Servei de Publicacions de la Universitat Autònoma de Barcelona.
- (2010). *Psicofarmacología, terapias psicológicas y tratamientos combinados (I): Utilidad comparada en los trastornos mentales*. Barcelona: UOC.
- GUIDI, J., FAVA, G. A., FAVA, M., PAPAKOSTAS, G. I. (2011) Efficacy of the sequential integration of psychotherapy and pharmacotherapy in major depressive disorder: a preliminary meta-analysis. *Psychological Medicine*, 41, 321–331.
- HOEKZEMA, E., CARMONA, S., TREMOLS, V., GISPERT, J. D., GUITART, M., FAUQUET, J., ROVIRA, M., BIELSA, A., SOLIVA, J. C., TOMAS, X., BULBENA, A., RAMOS-QUIROGA, A., CASAS, M., TOBEÑA, A., VILARROYA, O. (2010) Enhanced neural activity in frontal and cerebellar circuits after cognitive training in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp.*, 31, 1942–1950.
- HOFMANN, S. G. (2007) Enhancing exposure-based therapy from a translational research perspective. *Behaviour Research & Therapy*, 45, 1987–2001.
- HOFMANN, S. G., MEURET, A. E., SMITS, J. A. J., SIMON, N. M., POLLACK, M. H., EISENMENGER, K., SHIEKH, M., OTTO, M. W. (2006) Augmentation of exposure therapy with D-Cycloserine for social anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63, 298–304.
- 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.
- JENSEN, P. S., ARNOLD, L. E., SWANSON, J. M., VITIELLO, B., ABIKOFF, H. W., GREENHILL, L. L., HECHTMAN, L., HISHAW, S. P., PELHAM, W. E., WELLS, K. C., CONNERS, C. K., ELLIOT, G. R., EPSTEIN, J. N., HOZA, B., MARCH, J. S., MOLINA, B. S. G., NEWCORN, J. H., SEVERE, J. B., WIGAL, T., GIBBONS, R. D., KWAN, H. (2007) 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46, 989–1002.
- KOOIJ, S. J. J., BEJEROT, S., BLACKWELL, A., CACI, H., CASAS-BRUGUÉ, M., CARPENTIER, P. J., EVINSSON, D., FAYYAD, J., FOEKEN, K., FITZGERALD, M., GAILLAC, V., GINSBERG, Y., HENRY, CH., KRAUSE, J., LENSING, M. B., MANOR, I., NIEDERHOFER, H., NUNES-FILIPE, C., OHLMEIER, M. D., OSWALD, P., PALLANTI, S., PEHLIVANIDIS, A., RAMOS-QUIROGA, J. A., RASTAM, M., RYFFEL-RAWAK, D., STES, S.,

- ASHERSON, Ph. (2010) European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry*, 10:67, 1-24.
- 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.
- KUSHNER, M. G., KIM, S. W., DONAHUE, C., THURAS, P., ADSON, D., KOTLYAR, M., MCCABE, J., PETERSON, J., FOA, E. B. (2007) D-cycloserine augmented exposure therapy for obsessive-compulsive disorder.
- MAJEWICZ-HEFLEY, A., CARLSON, J. S. (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.
- (2004) National Institute of Mental Health multimodal treatment study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 113, 754-761.
- 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.
- RAMOS-QUIROGA, J. A., BOSCH-MUNSÓ, R., CASTELLS-CERVELLÓ, X., NOGUERA-MORAIS, M., GARCÍA-GIMÉNEZ, E. (2006) Trastorno por déficit de atención con hiperactividad en adultos: Caracterización terapéutica. *Revista de Neurología*, 42, 600-606.
- REA, M., BRACCINI, L., LAVIOLA, G., FERRI, R. (2006) L'ADHD a l'intervento multimodale. *Annali del Istituto Superiore di Sanità*, 42, 231-245.
- RESSLER, K. J., ROTHBAUM, B. O., 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.

- SAFREN, S. A., OTTO, M. W., SPRICH, S., WINETT, C. L., WILENS, T. E., BIEDERMAN, J. (2005) Cognitive-behavioral therapy for ADHD in medication-treated adults with continued symptoms. *Behaviour Research and Therapy*, 43, 831-842.
- 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.
- 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.
- SO, C. Y. C., LEUNG, P. W. L., HUNG, S.-F. (2008) Treatment effectiveness of combined medication/behavioural treatment with Chinese ADHD children in routine practice. *Behaviour Research and Therapy*, 46, 983-992.
- TOLIN, D. F., PEARLSON, G. D., KRYSTAL, J. H., DAVIES, M., BRADY, R. E., SIMON, N. M. (2006) A controlled trial of D-cycloserine with brief CBT for panic disorder. Presentado en la 40th annual convention of the Association for Behavioral and Cognitive Therapies, Chicago, IL, EEUU.
- WAXMONSKY, J., PELHAM, W. E., GNAGY, E., CUMMINGS, M. R., O'CONNOR, B., MAJUMDAR, A., VERLEY, J., HOFFMAN, M. T., MASSETTI, G. A., BURROWS-MACLEAN, L., FABIANO, G. A., WASCHBUSCH, D. A., CHACKO, A., ARNOLD, F. W., WALKER, K. S., GAREFINO, A. C., ROBB, J. A. (2008) The Efficacy and Tolerability of Methylphenidate and Behavior Modification in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Severe Mood Dysregulation. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 18, 573-588.
- WILSON, P. H. (1992). *Principles and practice of relapse prevention*, New York: Guilford Press.

Anexo I

Aspectos generales sobre los psicofármacos y su combinación con terapias psicológicas

A.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 aquel 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 A.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 M. F. Bravo Ortiz (2002), J. De Pablo Rabassó (1996), G. Gómez-Jarabo (1997), S. M. Stahl (2002), Feldman y colaboradores (1997) y M. Salazar y colaboradores (2005).

Tabla A.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>Propanolol</i> <i>Clonidina</i>	- Serotonérgica(5-HT) " - Noradrenérgica (NA) "
III. Agentes antiepilépticos (anticonvulsivantes)		
A. Clásicos	<i>Hidantoínas</i> (ej. <i>difenilhidantoína</i>) <i>fenobarbital</i> <i>primidona</i>	GABAérgico (?) + GABAérgico "
B. Benzodiazepinas	<i>Clonazepam</i>	"
C. Nuevos agentes	<i>Valproato sódico</i> (ácido <i>valproico</i>) <i>Carbamazepina</i>	" + GABAérgico

Tabla A.1. (Continuación)

Tipo	Ejemplos	Acción genérica
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 "2.ª 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 monoaminoxidasa	Irreversibles: <i>Fenelzina</i> <i>Tranilcipromina</i> <i>Isocarboxazida</i> Reversibles: <i>Moclobemida</i>	'+' NA y 5-HT " " "
V. Antimaníacos o estabilizadores del afecto		
A.	<i>Litio</i>	Proteínas G (?) (2.º mensajeros?)
B.	<i>Valproato sódico</i> (ácido valproico)	'+' GABAérgico
C.	<i>Carbamazepina</i>	'+' GABAérgico
D.	<i>Gabapentina</i>	'-' Canales de sodio
E.	<i>Lamotrigina</i>	" "
F.	<i>Nimodipina</i>	'-' Canales de calcio
VI. Antipsicóticos o neurolépticos (tranquilizantes mayores)		
A. Fenotiazinas	<i>Clorpromazina</i>	'-' DA (receptor D2)
B. Butirofenonas	<i>Haloperidol</i>	" "
C. Benzamidas	<i>Sulpirida</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 A.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> (=dihidroergotoxina) Varios: <i>Antagonistas del calcio</i>	NA, DA, 5-HT '-' Calcio neuronal
C. Péptidos	<i>Vasopresina</i>	'+' receptores vasopresínicos
D. Procolinérgicos	<i>Tacrina</i> <i>Donepecilo</i> <i>Rivastigmina</i> <i>Galantamina</i>	'+' Acetilcolina
E. Antiglutamatérgicos	<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
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 '-'

Tabla A.1. (Continuación)

Tipo	Ejemplos	Acción genérica
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>Hachís</i>	'+' Sistema THC

'+', '-', 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.

A.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 todavía 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.**

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 que debe destacarse, 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** (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.

A.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

- I) Los psicofármacos pueden incrementar la adherencia al tratamiento psicológico/conductual.
- II) Los tratamientos psicológicos pueden incrementar la adherencia a la terapia farmacológica.
- III) Ambos tipos de tratamientos pueden presentar efectos sinérgicos sobre diferentes síntomas o aspectos del trastorno que se trate. Ej.: 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.
- IV) Los tratamientos farmacológicos y psicológicos pueden, también, presentar efectos aditivos (sumación de efectos) sobre uno o varios aspectos del trastorno.
- V) Los tratamientos psicológicos pueden disminuir la reinstauración de sintomatología cuando la terapia farmacológica se está eliminando.

b) Efectos negativos

- I) Los psicofármacos pueden reducir los síntomas y, como consecuencia, el paciente puede perder motivación por el cumplimiento completo del tratamiento.

- II) Los psicofármacos pueden interferir directamente con los tratamientos psicológicos/conductuales (ej. afectando la memoria o la atención). Ej.: 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 (p. ej., 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 cómo los conocimientos aportados por la disciplina básica pueden trasladarse a las aplicaciones clínicas.
- III) Los psicofármacos pueden distorsionar la relación paciente-terapeuta, al hacer que el paciente asuma un papel demasiado pasivo.
- IV) 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.
- V) 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 benzodiazepinas** (ej. el tranquimazín) 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.

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

FÁRMACO			
		Activo	Inactivo (placebo)
Tratamiento	Activo	Tratamiento combinado (doble)	Tratamiento psicológico solo
Psicológico	Inactivo (placebo)	Tratamiento farmacológico solo	Ningún tratamiento activo (condición o grupo de «control»)

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 más 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 usáramos 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 que esto no ocurra así (e incluso la interacción pueda ser negativa) cuando se utilizan dosis más altas del fármaco.

A.3. Bibliografía relevante

- 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.

- (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, M. F. (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 (supl. 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.
- (2002). *Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*. Barcelona: Ariel (Traducción de *Essential Psychopharmacology*, 2.^a edición, Cambridge University Press, 2000).
- VELASCO-MARTÍN, A. y ÁLVAREZ-GONZÁLEZ, F. J. (1988). *Compendio de psiconeurofarmacología*. Madrid: Díaz de Santos.

