

NUEVA BIOLOGÍA DE LA MENTE Y PSIQUIATRÍA BIOLÓGICA: ENTREVISTA A HERNÁN SILVA

(Rev GPU 2008; 4; 1: 39-50)

Hernán Silva es conocido por su larga trayectoria académica y de investigación y por las numerosas publicaciones, especialmente en el ámbito clínico-biológico y psicofarmacológico. Su último libro, *Psicofarmacología clínica*, entrega una visión actualizada sobre el tratamiento farmacológico de los principales trastornos mentales en la práctica clínica habitual y en algunas situaciones médicas particulares. El Dr. Silva es Médico Psiquiatra, Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Miembro del Sub Comité de Magister en Neurociencias de la misma universidad y del Comité Editorial de *World Journal of Biological Psychiatry*. Estudió Medicina en la Pontificia Universidad Católica de Chile y obtuvo la especialización en Psiquiatría en la misma universidad. Efectuó estadía de perfeccionamiento en la Universidad Complutense de Madrid. Ha sido Director de la Clínica Psiquiátrica Universitaria (Departamento de Psiquiatría Norte de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile), Profesor Adjunto de la Pontificia Universidad Católica de Chile, Editor de la *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría* y Presidente del Comité Chileno de Psiquiatría Biológica. Sus investigaciones y publicaciones se orientan principalmente al estudio de las bases neurobiológicas de la esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo y de la personalidad. Para GPU es un honor contar con él en su cuerpo editorial y que haya accedido a responder todas las preguntas de esta entrevista.

GPU: Partamos por lo más básico. Desde hace muchos años que venimos planteando la inconveniencia de usar expresiones como "Psiquiatría Biológica", "Psiquiatría Social", "Psiquiatría Psicodinámica" o "Psiquiatría Antropológica", por mencionar las más conocidas. La inconveniencia radica en que se ha pretendido con ellas definir una forma autosuficiente de concebir los trastornos mentales, la terapéutica y la investigación en este campo, que es contraria a la evidencia y al sentido común. Si bien hay una biología, una psicodinamia, una sociología y una antropología afines a la psiquiatría, ninguna de ellas la define. De manera que no hay de jure una "psiquiatría biológica" sino tan sólo una "biología

psiquiátrica". El hecho de que todas esas pretendidas psiquiatrías hayan aceptado la participación de "factores" ambientales, sociales, culturales, psicológicos y biológicos en la génesis de los trastornos mentales, no desdibuja la pretensión autosuficiente que esas denominaciones implican. Nadie piensa en psicofármacos o TEC al escuchar la expresión "psiquiatría antropológica", ni nadie en la hermenéutica del Dasein, al escuchar la expresión "psiquiatría biológica". Nadie piensa en que la psiquiatría psicodinámica pudiese investigar el sistema de receptores dopaminérgicos en la esquizofrenia, ni en que la psiquiatría biológica pudiese investigar la "forclusión" o el "self-objeto" en las personalidades limitrofes.

Usted ha estado vinculado al movimiento que se denominó "psiquiatría biológica" y que se inició a partir del descubrimiento de los primeros psicofármacos. ¿Qué desaciertos y debilidades epistemológicas le parecen más relevantes en ese movimiento, mirados con la perspectiva de los últimos veinte años?

HS: Efectivamente, he estado vinculado a la "psiquiatría biológica" y, al respecto, quisiera hacer una breve historia de dicha vinculación, como base para responder las preguntas sobre los desaciertos y debilidades de ese movimiento.

Tuve el privilegio de formarme como psiquiatra con el profesor Armando Roa, un clínico de excepción, que hoy recibe un más que merecido homenaje con la publicación póstuma del libro "Formas del saber y del amar"¹. La psiquiatría que en ese momento se cultivaba en la Clínica Psiquiátrica Universitaria se caracterizaba por el estudio detallado y en profundidad de cada caso individual. La orientación era clínico-fenomenológica y –como horizonte– tenía la psicopatología de Jaspers, de Schneider y de la escuela de Heidelberg, además de los aportes de la psiquiatría francesa clásica. Conceptos como el de apropositividad vital, desgano y desconcentración primaria como orientadores del diagnóstico de esquizofrenia –por citar algunos de los aportes del profesor Roa– surgieron de esa aproximación clínica y anticiparon los posteriores conceptos de síntomas "negativos" y cognitivos de la esquizofrenia. La riqueza de dicha clínica se torna cada vez más notable por contraste con el empobrecimiento que actualmente caracteriza a la psiquiatría contemporánea, tan influida por los diagnósticos "operacionales" y basados en el "consenso de expertos".

No obstante, luego de ese magnífico ejercicio de fina descripción psicopatológica y acabado diagnóstico diferencial, sólo se destinaban escasos minutos a discutir el tratamiento. Y es que la terapéutica dependía de tan sólo unas pocas alternativas. Se disponía de litio, de un IMAO clásico, de unos pocos tricíclicos y neurolépticos, de un par de benzodiazepinas y del ampliamente utilizado electroshock. Las opciones terapéuticas no sólo eran pocas sino que se asociaban a muchos efectos colaterales, algunos de elevado riesgo.

Pero, pese a sus limitaciones, los primeros psicofármacos cambiaron de un modo dramático la vida de muchos enfermos. El número de hospitalizaciones se redujo de un modo considerable, tendencia que ha continuado acentuándose hasta ahora. Disminuyó el número de pacientes crónicos y los servicios de

psiquiatría comenzaron a integrarse a los hospitales generales. Las primeras hipótesis neuroquímicas, basadas en los mecanismos de acción de los fármacos y en el desarrollo de la bioquímica y fisiología cerebrales, hicieron que los psiquiatras comenzaran a emplear términos similares al resto de las especialidades médicas. De ser vistos como una suerte de "filósofos", que mucho hablaban pero poco hacían por sus pacientes, comenzaron a ser considerados como especialistas médicos que tratan enfermedades que se manifiestan fundamentalmente en la conducta, pero que se basan en alteraciones estructurales o funcionales del cerebro. Comenzó además a emplearse un lenguaje común, especialmente en las generaciones más jóvenes. Con anterioridad, el predominio de diferentes "escuelas", como la psicoanalítica, la conductual, la existencial, la antipsiquiatría, etc., hacían que los psiquiatras no sólo emplearan distintos lenguajes sino que modos radicalmente diferentes de pensar. Quizá esta diversidad de lenguajes y aproximaciones no hubiese sido un problema si es que hubiesen confluído o dialogado entre sí, pero en general cada escuela ignoraba al resto.

Otro tanto ocurría con los diagnósticos psiquiátricos. Por ejemplo, cuando se publicaron los resultados del "Proyecto Diagnóstico Estados Unidos / Reino Unido" (1971) y del Estudio Piloto Internacional de Esquizofrenia de la OMS (1973), se concluyó que los criterios diagnósticos de esquizofrenia variaban ampliamente de un país a otro. Los investigadores señalaban que bastaba que un paciente cruzara el Atlántico (entre Londres y Nueva York) para que dejara de ser esquizofrénico (y probablemente fuera diagnosticado como maniaco-depresivo). En nuestro país bastaba que cruzara una calle, entre la Clínica Psiquiátrica Universitaria y el Hospital Psiquiátrico –o que cambiara de un sector a otro dentro de este último centro– para que ocurriera lo mismo. Más aún, dependiendo de la orientación teórica del médico, su cuadro podía ser diagnosticado como una esquizofrenia paranoide, una neurosis narcisista, o ser considerado sólo la expresión de un contestatario de la sociedad que emprendía un "vuelo metanoico".

Es en ese terreno en el que surge la psiquiatría biológica, trayendo como promesas la superación de la diversidad de escuelas, el empleo de un lenguaje común y el regreso al seno de la medicina, del que la psiquiatría parecía haberse alejado cada vez más.

Durante mi estadía en la Universidad Complutense de Madrid pude apreciar mejor tanto la riqueza de la formación clínica adquirida en la cátedra del Dr. Roa como la importancia de la nueva aproximación biológica a la psiquiatría. De regreso a Chile comencé a reunirme con los psiquiatras que compartían las mismas inquietudes.

¹ Ver comentario en este número.

Del grupo inicial recuerdo a la Dra. Verónica Larach, quien trabajaba en el Hospital Psiquiátrico; al Dr. Sergio Gloger, quien estaba en el Hospital del Salvador y al Dr. Gustavo Guzmán, del Hospital Barros Luco. Lo tengo presente porque cada uno de nosotros provenía de un centro diferente, compartíamos el interés por esta nueva aproximación a la psiquiatría y no queríamos repetir la historia de conflictos entre escuelas y personalidades que anteriormente se había producido en la psiquiatría chilena (condimentada de sobra por la división política que desgarró al país en esos años).

Producto de ese impulso organizamos los primeros cursos de "psiquiatría biológica"; publicamos con el Dr. César Carvajal el libro "Progresos en Psiquiatría Biológica" (1990) y trabajamos cercanamente con el recordado bioquímico Ariel Gómez Galera, amigo muy querido, muerto prematuramente, con quien la psiquiatría nacional tiene una deuda de gratitud.

Esta historia la he relatado porque creo que todo movimiento psiquiátrico, como también ocurre en otras áreas del conocimiento y la cultura, están muy determinados por el contexto histórico en el que ocurren. Cada generación ha construido sobre las ideas que han tenido más fuerza y han parecido más plausibles en ese momento. En las décadas de 1970 y 1980 los desarrollos del psicoanálisis, del existencialismo y de la fenomenología parecían declinar, en un momento en el que las neurociencias y el conocimiento de la fisiología y bioquímica cerebrales registraban notables progresos.

El principal error de algunos de los promotores de la psiquiatría biológica –que por lo demás es común en cualquier corriente de pensamiento– es la pretensión de dar respuestas definitivas a los problemas que plantea la especialidad. Quizás fue un modo de pensar catatímico (movido por los afectos más que por la razón) el que llevó a algunos investigadores a creer que se obtendrían todas las respuestas si se llegaba a conocer en detalle la bioquímica y la fisiología cerebrales y que –a partir de ese conocimiento– se desarrollarían fármacos eficaces y seguros para tratar las enfermedades mentales. Vana pretensión, si tenemos en cuenta que mientras más se avanza en el conocimiento, más preguntas y desafíos surgen. Quienes se dedican seriamente a la investigación saben que la respuesta a una pregunta por lo general es otra pregunta, pero rara vez o nunca una respuesta definitiva.

La realidad es infinitamente compleja y, en cierto sentido, todo conocimiento es reduccionista. Quizá los mayores errores se cometen cuando la respuesta a una pregunta se busca (o su formulación se hace) en el plano inadecuado. Recordando a Max Scheller, el nivel de aproximación a un fenómeno puede ser biológico, psico-

lógico o social, pero también espiritual, una dimensión hoy lamentablemente poco considerada, a pesar de los fundamentales aportes de autores como Víctor Frankl, con quien tuvimos el privilegio de dialogar hace años en Santiago. A mi juicio, el principal desacierto que se suele cometer es pretender dar una respuesta bioquímica a una pregunta que se responde mejor, o que sólo tiene respuesta, en un nivel psicológico, social o espiritual.

Concuerdo en que la pretensión autosuficiente es el mayor pecado de la llamada "psiquiatría biológica" original, pero sus nuevas concepciones son más amplias, integradoras y dialogantes con otras aproximaciones. También estoy de acuerdo con que el término "psiquiatría biológica" puede ser inadecuado. En nuestro medio el Dr. César Ojeda afirma que sería más correcto hablar de "biología psiquiátrica" y el Dr. Gustavo Figueroa de "psiquiatría zoológica". Pero quizá ése sólo sea un problema semántico. Toda corriente nueva busca diferenciarse y adquirir identidad propia y, en un periodo de predominio de las aproximaciones psicológicas y sociológicas, el retorno al *bios* fue la bandera que enarboló ese movimiento. Pero la psiquiatría es, o debiera ser, sólo una.

Una mirada más amplia, con perspectiva histórica, puede permitir apreciar los aportes y limitaciones de cada movimiento. Recomiendo la lectura de "La tercera etapa", del Dr. César Ojeda, uno de los pocos intentos –si no el único– en nuestro medio, de analizar el desarrollo de nuestra especialidad en las últimas décadas.

GPU: La "farmacogenómica" es una disciplina muy reciente que estudia las relaciones entre genes y la variabilidad de la respuesta de las personas a los fármacos. O más estrictamente, que busca precisar los genes que codifican para las enzimas que influyen en el metabolismo de las sustancias farmacológicas, y que, por lo mismo, afectan la respuesta clínico-terapéutica y el perfil de síntomas secundarios indeseables. Recientemente usted ha editado, a través de Ediciones de la Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía, el libro Genética y farmacogenética en psiquiatría, con la participación de destacados colegas nacionales y de la Mayo Clinic College of Medicine(USA). En él destacan dos sistemas fundamentales en la metabolización de los fármacos: el sistema oxidativo conocido como citocromo P450 y la glucuronidación, ambos mediante una enorme cantidad de enzimas específicas. ¿Qué hallazgos genómicos relevantes se han encontrado para explicar las variaciones individuales en ambos sistemas?

HS: La farmacogenómica puede ser definida como el empleo de información genética para predecir la respuesta a los medicamentos. Desde ese punto de vista

el nombre resulta limitante, ya que sugiere que sólo se refiere a los tratamientos farmacológicos. No obstante, también se estudia la predicción de la respuesta al placebo y a las intervenciones psicoterapéuticas, que en último término son también intervenciones biológicas, en la medida en que modifican la estructura o la función cerebrales.

Hoy sabemos que la farmacocinética (estudio de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos) y la farmacodinámica (estudio de la interacción de los medicamentos con los receptores y transportadores y de los procesos post-sinápticos ulteriores) están determinadas genéticamente. Por ejemplo, la absorción de fármacos desde el tracto gastrointestinal depende de transportadores activos, los que se localizan en el intestino y también en el riñón y en la barrera hemato-encefálica. Dependiendo de la información genética del individuo habrá una mayor o menor absorción, distribución y paso del fármaco al cerebro. Por este motivo, incluso pacientes con niveles plasmáticos adecuados de un medicamento pueden tener una baja concentración en las sinapsis en las que se busca actuar. Se conoce el gene que codifica para una de estas proteínas transportadoras; se trata del gene ABCB1, que está localizado en el brazo largo del cromosoma 7.

También la respuesta a fármacos depende de los genes de los diversos receptores. Probablemente el más estudiado es el gene de la región promotora del transportador de serotonina. Varios estudios han demostrado que los pacientes depresivos portadores del alelo corto (S) responden menos que los homocigotos LL, al tratamiento con inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS). Nosotros investigamos lo que ocurría en los sujetos con trastorno límite de personalidad y encontramos que también los portadores del alelo S reducen menos su impulsividad cuando son tratados con fluoxetina. Se trata del primer estudio efectuado en ese tipo de pacientes y es previsible que los trabajos en farmacogenómica sigan aumentando en el futuro próximo.

El examen de los genes de dos de los citocromos P450, el CYP2D6 y el CYP2C19, ya comienza a usarse en clínica para guiar la prescripción. En la Mayo Clinic de Rochester pude ver su empleo habitual en los pacientes con depresión refractaria, muchos de los cuales resultaban ser metabolizadores ultrarrápidos.

Pero, como he señalado, son varios los genes que pueden intervenir en la respuesta a un fármaco y probablemente la determinación de sus variantes (alelos) pueda ser altamente predictiva de la respuesta. En esquizofrenia, por ejemplo, se ha encontrado que ser

portador de determinados alelos predice el riesgo de aumentar de peso, o de tener síndrome metabólico, con algunos antipsicóticos atípicos.

Pero quizá uno de los aspectos más interesantes es que la frecuencia de esos genes varía en diferentes poblaciones. Un ejemplo es el citocromo CYP2D6, el que metaboliza varios antidepresivos de uso habitual. Una de las mutaciones de este gene, que produce una enzima inactiva, se encuentra en el 10-12% de los caucásicos y en sólo 1% de los asiáticos. Estas diferencias étnicas revisten mucha relevancia en los países latinoamericanos, en los que hay poblaciones mixtas (caucásicas y amerindias). Hace un tiempo venimos sosteniendo la necesidad de generar información sobre la composición genética de nuestras poblaciones, ya que no podemos extrapolar, sin más, a ellas los resultados de estudios efectuados en poblaciones de diferente composición étnica. Tenemos que contar con datos propios y esa es responsabilidad de nuestros investigadores locales.

El concepto que se está empleando crecientemente es el de "medicina personalizada" o de "prescripción a la medida". Implica que a futuro la prescripción no será por ensayo error sino que basada en la información genómica. Creo que es sólo cuestión de tiempo el que estas tecnologías se empleen de modo rutinario. Saber de antemano si una persona responderá o no a determinados fármacos puede traducirse en un gran ahorro de recursos y, sobre todo, de sufrimiento para nuestros pacientes.

Quisiera hacer un alcance al término "medicina personalizada". Creo que siempre la medicina debe ser personalizada y la buena medicina lo es. Hay que conocer muy bien a los pacientes para saber si se le debe prescribir un fármaco y cómo y cuándo hacerlo. Actualmente, aun sin conocer la información genómica, contamos con los resultados de los tratamientos previos, con los antecedentes de la respuesta en familiares de primer grado, con las expectativas y prejuicios del paciente y con la confianza que podemos transmitirle a través de nuestro genuino deseo de ayudarlo (lo que siempre los enfermos captan muy bien).

GPU: Muchos pacientes no responden a los esquemas farmacológicos habituales. En esos casos se habla de "refractariedad" o "resistencia". Ambos términos sugieren que los pacientes "debieran" haber respondido, pero que por determinadas razones se "resisten" a hacerlo (muy parecido a la resistencia psicoterapéutica en el contexto psicodinámico): por ejemplo, por ser metabolizadores rápidos y desactivar las sustancias farmacológicas. Por lo tanto, no se trata de que los fármacos sean ineficaces,

sino de que no logran alcanzar sus sitios de acción de manera suficiente, y que, por lo mismo, esta condición no pone en tela de juicio la supuesta fisiopatología de un trastorno determinado. Desde el otro extremo, un porcentaje importante de pacientes responde al placebo, el que nada tiene que ver con la bioquímica supuestamente involucrada en el trastorno. En este caso no podemos acudir a conceptos farmacogenéticos para explicar esa variante. ¿No pone esto una duda más que razonable sobre la eficacia de los fármacos, si consideramos que entre resistencia y efecto placebo se abarca un poco más de la mitad del resultado clínico, por ejemplo en el caso de la depresión y de algunos trastornos de ansiedad?

HS: Efectivamente. Muchos pacientes no responden a los fármacos de uso habitual. Probablemente un grupo de ellos sea portador de alelos de genes relacionados con receptores, segundos mensajeros u otros componentes celulares, que los hacen refractarios al tratamiento. Conocemos aún muy poco de la fisiopatología subyacente a los trastornos mentales y eso limita a la terapéutica, pero a medida que el conocimiento progresa probablemente dispondremos de medicamentos más eficaces y mejor tolerados. Incluso la terapia génica puede llegar a ser una realidad, en la medida en que se desarrollen los conocimientos y la tecnología necesarios.

En cuanto a la respuesta a placebo se pueden hacer varias consideraciones. Muchos pacientes quizá responden al hecho de ser atendidos por un equipo de investigadores, que los entrevistan, les administran diversas escalas de evaluación, les prescriben cápsulas o comprimidos de apariencia indistinguible del fármaco activo y los controlan con una regularidad que suele ser mayor a la de la práctica clínica habitual. En esos casos probablemente las expectativas positivas del paciente sean el principal factor de la mejoría.

En el caso de la depresión, que es uno de los cuadros con mayor respuesta al placebo, interviene también el curso fásico de la enfermedad. Si las fases espontáneamente duran algunos meses, un porcentaje de los pacientes que ingresa a un protocolo de investigación va a tener una remisión espontánea. En cambio, cuadros de curso más crónico, como el trastorno obsesivo-compulsivo, tienen escasa respuesta al placebo.

Por este motivo resultan muy interesantes las metodologías que buscan controlar este factor. Por ejemplo, se puede tratar a todos los pacientes primero con placebo y, luego de descartar a los respondedores, se incorpora al resto al protocolo. En algunos de nuestros trabajos hemos empleado el diseño ABAB, que consiste en alternar periodos de tratamiento con fármaco y otros con placebo.

Pero quizá el mayor problema para evaluar la respuesta a los tratamientos sea la heterogeneidad de algunas categorías diagnósticas, como la depresión mayor. Ésta tiene, además, una co-morbilidad de alrededor del 50% con los trastornos de ansiedad, y las hipótesis etiopatogénicas para ambos tipos de trastornos son prácticamente las mismas. Hoy, la mayor parte de los investigadores en trastornos del ánimo está de acuerdo en que, bajo la etiqueta diagnóstica de depresión mayor, se incluye a cuadros muy heterogéneos. En cambio, la antigua melancolía o “depresión endógena” representaba un grupo más homogéneo, por lo que está siendo crecientemente revalorizada. Los auténticos melancólicos tienen una baja respuesta a placebo. En cambio, muchos de los pacientes que son incluidos en los estudios farmacológicos pueden corresponder a cuadros reactivos (relacionados con los trastornos adaptativos del DSM), que responden al placebo, o al hecho de recibir atención de un equipo especializado, o que remiten en la medida en que el motivo que originó la reacción se torna más distante.

Un desafío urgente para la psiquiatría es contar con clasificaciones más apropiadas, ya que el DSM ha cumplido muy poco de las expectativas que tuvieron en mente sus creadores. De hecho, muchos investigadores han optado por prescindir de él y estudiar subgrupos de pacientes más homogéneos, basándose en mediciones bioquímicas, neurofisiológicas, imagenológicas, etcétera, como los llamados “endofenotipos” que emplean los estudios genéticos. A nuestro juicio, el mejor conocimiento de la etiopatogenia y la fisiopatología de los trastornos mentales llevarán a la formulación de clasificaciones más útiles, como ha ocurrido en el resto de la medicina.

GPU: *Es frecuente observar lo que se denomina sobre-medición, es decir, pacientes que reciben un impresionante arsenal de psicofármacos. En algunos casos se trata de pacientes con severa patología psicótica o afectiva, y que, aún así, en muchos casos no es posible mejorar significativamente. En otros, más bien parece ser un estilo de hacer psiquiatría. ¿No está subyacente a esta actitud terapéutica el viejo axioma de la “psiquiatría biológica” inicial, que postula que los trastornos mentales son la consecuencia de alteraciones patológicas en la función cerebral, y que por lo mismo debieran ser tratados bioquímicamente?*

HS: Creo que hay dos conceptos que es necesario precisar: uno es el de polifarmacia y otro el de sobre-medición.

Respecto a la polifarmacia, ella es producto –entre otras razones– de que los tratamientos farmacológicos actuales son sólo sintomáticos. En la práctica,

si un paciente tiene síntomas psicóticos se emplea un antipsicótico, si tiene inestabilidad del ánimo se indica un estabilizador, si presenta manifestaciones depresivas se prescribe un antidepresivo, y así sucesivamente. Como habitualmente los pacientes –sobre todo los más graves– presentan varias de estas manifestaciones, lo común es que reciban varios fármacos. En un estudio efectuado en la Clínica Psiquiátrica Universitaria encontramos que en promedio a los pacientes se les prescriben entre tres y cuatro medicamentos simultáneamente.

Pero quizá haya razones más de fondo para que esto ocurra. Actualmente se considera que los trastornos psiquiátricos son enfermedades complejas, similares –por ejemplo– a la diabetes o a la hipertensión arterial. Se cree que son poligénicas, es decir, que son determinadas por múltiples genes de efecto variable, que interactúan con factores ambientales para producir las manifestaciones mórbidas. Éstas a su vez se relacionarían con disfunciones de diversos sistemas de neurotransmisión o neuromodulación. Quizá por esta razón los medicamentos más eficaces son precisamente los más “sucios,” en el sentido de que actúan sobre múltiples receptores en diversos sistemas de neurotransmisión. El mejor ejemplo es la clozapina, que es probablemente el antipsicótico más potente y que actúa sobre un sinnúmero de receptores. Incluso los fármacos de acción más específica, como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, sólo lo son de manera relativa. No sólo tienen algunos efectos sobre los sistemas noradrenérgico, dopaminérgico o colinérgico, sino que el mismo aumento de serotonina en el espacio sináptico estimula una variedad de receptores serotoninérgicos, y no sólo los que se supone relacionados con el efecto antidepresivo. De tal modo que, en cierto sentido, siempre se emplea polifarmacia y muchas veces los psiquiatras “crean” fármacos, asociando moléculas distintas con el fin de optimizar el resultado terapéutico. Pero un riesgo que no siempre se tiene suficientemente en cuenta al emplear varios fármacos es el de las interacciones. Hay que conocer bien los mecanismos de metabolización y excreción de los fármacos y las interacciones de riesgo, en especial cuando los pacientes reciben otros medicamentos, que es lo habitual en personas mayores o con enfermedades físicas crónicas.

Respecto a la sobre-medicación, es decir, el empleo excesivo e injustificado de fármacos, hay varias razones que la explican. Una de ellas es, efectivamente, el prejuicio de que los trastornos mentales son consecuencia de alteraciones de la función cerebral y que debieran ser tratados por medios químicos. A veces el problema

que aqueja al paciente guarda estrecha relación con sus condiciones vitales, con conflictos psicológicos o con su estructura de personalidad. En tales casos la psicoterapia puede ser el tratamiento más adecuado. Se me viene a la mente un caso que viera recientemente. Se trataba de una paciente que no lograba ser controlada de un trastorno bipolar. Como había sido tratada sin éxito con todos los estabilizadores del ánimo, antipsicóticos y estrategias de potenciación existentes, me consultaba por si existían nuevas alternativas farmacológicas para su enfermedad. Al estudiar el caso quedaba en evidencia que la paciente nunca había seguido las recomendaciones básicas de cuidar los horarios de sueño, reducir la exposición a las fuentes de estrés y llevar un estilo de vida más ordenado. Y la razón era que, para acompañar a su cónyuge en sus compromisos de trabajo, debía trasnochar continuamente, viajar frecuentemente de un país a otro y someterse a una intensa vida social que iba en contra de su natural inclinación a la soledad y la tranquilidad. Deseaba intensamente poder cambiar su estilo de vida, pero se sentía incapaz de hacerlo por temor a poner en riesgo su matrimonio, en la medida que su cónyuge ya le había manifestado claramente que él no estaba dispuesto a cambiar su ritmo de actividad. El resultado es que ella trataba, infructuosamente, de solucionar mediante fármacos su dilema existencial y su inseguridad psicológica. En este caso es claro que el problema no puede tener solución a nivel farmacológico sino que psicoterapéutico.

Otro factor que puede llevar a sobre-medicación es la imprecisión diagnóstica. Si bien los tratamientos disponibles son sintomáticos, un correcto diagnóstico disminuye el riesgo de sobre-medamentar. Por ejemplo, desde la época de Bleuler se sabe que en el curso de la esquizofrenia son comunes las manifestaciones maníacas o depresivas transitorias, sin que lleguen a constituir propiamente un trastorno esquizo-afectivo. En tales casos el empleo sólo de un antipsicótico puede ser suficiente para mejorar el cuadro. En cambio, si el paciente tiene un trastorno bipolar que durante las exacerbaciones puede llegar a ser delirante, se debe priorizar el empleo de un estabilizador del ánimo, el que puede ser un tratamiento suficiente. Y si es necesario agregar otro fármaco, su uso puede ser sólo transitorio.

La farmacogenómica probablemente pueda contribuir a reducir la sobre-medicación, en la medida en que puede orientar de antemano respecto a qué medicamentos resultarán más eficaces en cada caso particular. Pero probablemente la mejor respuesta a este problema la tendremos en la medida en que conozcamos mejor la fisiopatología de los trastornos mentales. Sólo

⁴ Ver por ejemplo: Kandel E. *Psychiatry, Psychoanalysis, and the New Biology of Mind*. American Psychiatric Publishing, Arlington, 2005.

⁵ Kandel E. A new Intellectual Framework for Psychiatry. *Am J Psychiatry* 155: 457-469

GPU: Desde hace algunos años un concepto ha aparecido y afecta directamente los modelos del conocimiento psiquiátrico: lo que se ha llamado "nueva biología de la mente"; Eric Kandel, en su artículo clásico del año 1998 "A New Intellectual Framework for Psychiatry" y en numerosas obras posteriores⁴, se refiere a ella, sugiriendo que la psiquiatría y las neurociencias podrían tener un marco de referencia común. Implícitamente, Kandel está diciendo que eso no se ha logrado hasta ahora, a pesar de los esfuerzos de la psiquiatría biológica. Se trata de algo simple, pero que cambia radicalmente la visión de la mente. Dice textualmente: "Mientras la función de matriz o de plantilla de los genes, la secuencia de un gen –es decir, la habilidad del organismo para producir esa secuencia– no es afectada por la experiencia con el ambiente, la función transcripcional de los genes, es decir, la

rapia psicoanalítica, cognitivo-conductual y sistémica, por considerarlos los enfoques más importantes. Pero una formación completa es larga y excede las posibilidades de un programa de tres años de duración. En varias ocasiones hemos propuesto que la beca de psiquiatría se prolongue un año, en el que los interesados pueden adquirir un mayor entrenamiento en psicoterapia o en otras áreas de su interés. Si a eso se le añade la realización de una tesis, se les podría otorgar el grado de magíster. Estas propuestas no han sido acogidas hasta ahora, pero quizás lo sean en el futuro.

En cuanto a la co-terapia, si bien no tiene aún su-ficiente fundamento empírico, a mi juicio puede ser la mejor alternativa para un gran número de pacientes. Muchos de sus inconvenientes se solucionan cuando existe una buena y fluida comunicación entre el psicoterapeuta y el psiquiatra que administra los fármacos. Felizmente, la antigua visión de la psicoterapia y la farmacoterapia como tratamientos excluyentes pertenece al pasado. Muchos pacientes requieren usar medicamentos para controlar síntomas que impiden o dificultan la psicoterapia, así como otros requieren de psicoterapia para superar sus prejuicios o sus sentimientos de omnipotencia y aceptar la necesidad de emplear fármacos. El que un solo terapeuta administre los medicamentos y haga la psicoterapia puede ser una alternativa útil en algunos casos, pero en general es difícil lograr y mantener una competencia adecuada tanto en psicoterapia como en farmacoterapia. El arte es largo y la vida breve, nos dice Hipócrates.

habilidad de un gen determinado para dirigir la producción de proteínas específicas en una célula dada, es, de hecho, altamente regulada, y esta regulación responde a factores ambientales" (subrayado en el original). Esto reafirma que el aprendizaje, incluido aquel que produce conductas disfuncionales, produce alteraciones en la expresión génica. De este modo "el aprendizaje social y cultural (nurture) es, en último término, expresado como 'naturalidad' " (ibid). No es extraño que este concepto haya calado profundamente en el ámbito de la psicoterapia, puesto que esta consiste precisamente en cambiar el funcionamiento cerebral a través de experiencias intersubjetivas correctoras. ¿En qué posición queda, a su juicio, la psiquiatría biológica frente a este nuevo marco, considerando que ha estado por décadas sumergida en pequeños encuadres neurobioquímicos? ¿Puede la psiquiatría biológica apropiarse de esta nueva biología por el hecho de ser biología? No le parece que la psiquiatría biológica ha quedado suspendida en medio de la sinergia de esta nueva biología con la psicoterapia, a lo que hemos llamado "tercera etapa"?

HS: Creo que los aportes de Kandel a la psiquiatría y a las neurociencias son fundamentales y han tenido una enorme influencia en el modo como actualmente entendemos la relación mente-cerebro. Con justicia obtuvimos el Premio Nobel de Medicina y Fisiología el año 2000. Si sus aportes pertenecen o no a la "psiquiatría biológica" depende exclusivamente de la extensión que se le atribuya a dicho término. Quizá éste ha quedado muy asociado a la época en la que surgieron grandes progresos en la bioquímica del cerebro. Es por eso que algunos autores han propuesto hablar de "neurociencias clínicas" para referirse a la aplicación de este conjunto de disciplinas y especialidades como la neurología y la psiquiatría. Se trata de un término que está teniendo más aceptación en la actualidad.

En todo caso, quisiera destacar un concepto que Kandel ha contribuido a difundir y que cambia esencialmente el modo en que entendemos la relación predisposición-ambiente. Este tiene que ver con las funciones de los genes. Hasta hace poco se tenía más presente sólo la función de plantilla o de réplica. Esta se asocia con la herencia de los caracteres y es altamente conservada; sólo se modifica por mutaciones. Pero sin duda la función más importante para la psiquiatría y la psicología es la de transcripción. Y ésta es altamente regulada por factores ambientales.

dos—sólo por la creencia de que son eficaces— como usar rigidamente sólo los de eficacia basada en la evidencia. Naturalmente, en el momento de tratar es más razonable optar por las terapias, cuya eficacia posee mayor evidencia empírica, pero se debe estar abierto al empleo de otras cuya eficacia aún no ha sido fehacientemente demostrada. Por otra parte, la conclusión más frecuente de los meta-análisis es que “no hay evidencia suficiente para apoyar o descartar la eficacia” de determinados tratamientos.

Quizá el mayor problema radica en un aspecto ya mencionado: la heterogeneidad de las poblaciones clínicas. Para muchos tratamientos parecen existir subgrupos de pacientes que tienen una buena respuesta, otros que no responden y algunos que incluso empeoran. El desafío es precisar quiénes se beneficiarán efectivamente. Por eso creo que, a futuro, debemos incluir en los estudios a grupos más homogéneos. De ese modo aumentará la probabilidad de elegir los tratamientos más eficaces. El empleo de endofenotipos y de la farmacogenómica constituye un paso adelante en ese sentido, pero aún tenemos mucho camino por recorrer.

En cuanto a las psicoterapias, también creo que es un gran progreso que su eficacia sea evaluada del mismo modo como se hace con los fármacos. Hoy existe una aceptación prácticamente universal de la necesidad de que estas intervenciones vallden empíricamente su utilidad.

Las terapias de tipo cognitivo-conductuales, especialmente las diseñadas para tratar patologías específicas, aún son poco enseñadas y empleadas en nuestro país. Creo que esto debería cambiar en el futuro. Asimismo, la psicoterapia debe ser elegida de acuerdo a las necesidades del sujeto. En lugar de utilizarse una aproximación teórica y una modalidad psicoterapéutica para todos los casos, debería elegirse la terapia más apropiada para cada paciente específico. La “medicina personalizada” no sólo atañe a los fármacos sino que también a la psicoterapia.

En cuanto a la formación de los psiquiatras, creo que éstos deben tener un cabal conocimiento de las características y utilidad de las diversas modalidades de psicoterapia. Durante los años en los que he estado involucrado en la elaboración de programas de especialización en psiquiatría, el tema de la formación en psicoterapia ha sido recurrente. Cuando yo hice mi residencia no tuve entrenamiento en psicoterapia y debí buscarlo fuera de la universidad. Hoy la situación es distinta. En los Programas de Formación de Especialistas en Psiquiatría de la Universidad de Chile se ha incorporado la enseñanza de los fundamentos de la psicote-

de ese modo surgirán nuevos objetivos para el tratamiento y se podrán diseñar fármacos más eficaces.

GPU: La psiquiatría biológica se ha sustentado en un modo de médico que implica una específica forma de acceder al conocimiento. La medicina se basa en la evidencia empírica, es decir, en estudios controlados y replicados de la eficacia de los procedimientos terapéuticos que usa. En el caso de la psiquiatría basada en la evidencia, los cuadros psiquiátricos tienen: a) tratamientos comprobados, b) no comprobados, c) que tal vez pudieran ser efectivos, d) que responden a la psicoterapia o al tratamiento combinado de psicofármacos u otros procedimientos y psicoterapia. En este último caso están la bulimia, el síndrome de fatiga crónica, la depresión en niños y adolescentes, la depresión en adultos, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de estrés post-traumático. Se incluyen también aquí, de modo claramente beneficioso, las intervenciones familiares y psico-educacionales en la esquizofrenia, por citar algunos casos.

En este panorama, y siendo consistente con la racionalidad que guía todo el accionar de la psiquiatría biológica, los psiquiatras deberían tener formación psicoterapéutica completa. De lo contrario, se estarían privando a sí mismos y a los pacientes de un recurso fundamental y empíricamente comprobado en su eficacia. La solución basada en lo que se ha denominado co-terapia, en la que el psiquiatra es un “farmaco-terapeuta” y el psicólogo clínico un “psico-terapeuta”, es un tema de amplio debate en la actualidad, que todavía no está suficientemente fundamentado empíricamente. ¿Qué comentario le merece este planteamiento?

H5: La realización de estudios controlados, y su replicación, entregan una valiosa información para determinar la real eficacia de los tratamientos. Por otra parte, el empleo de metodologías como los meta-análisis permite obtener conclusiones en grupos más grandes de pacientes de lo que permiten los estudios individuales, y nos ha entregado una información más realista y objetiva sobre la eficacia de las terapias que empleamos. Pero no debemos perder de vista que la información basada en la evidencia sólo constituye un marco de referencia para guiar la prescripción en el caso individual. Ese es el momento en el que la ciencia deja paso al arte. Es tan erróneo emplear tratamientos no validados

² Clinical Evidence. *Mental Health*. BMJ Publishing Group, London, 2002
³ Pedrals A, et al. La práctica psicoterapéutica: el desafío de la co-terapia. *Rev GPU* 2007; 3; 3: 327-330

Quiero destacar aquí que es cada vez más claro que la dicotomía gene-ambiente puede ser considerada artificial. Los genes no se expresan en el vacío o en un espacio etéreo, sino que en un ambiente concreto. Asimismo, lo que llamamos ambiente sólo tiene sentido en la medida en que permite y moldea la expresión de una información genética específica. Quizá debiera hablarse de "gene-ambiente" como la verdadera unidad de estudio y tener en mente que cada uno de sus términos sólo puede entenderse en relación con el otro. La genética moderna nos abre a un mundo fascinante. Comenzamos a entender cómo la transcripción de DNA a RNA mensajero, y la traducción de éste en una proteína, son procesos de elevada plasticidad y regulados por el entorno.

Kandel estudió a fondo los procesos de aprendizaje y cómo éstos se traducen en cambios de la expresión genética. Por ejemplo, aumenta la transcripción de algunos genes, o se expresan otros antes inactivos y se forman nuevas estructuras proteicas, sinapsis y circuitos neuronales. La psicoterapia puede ser entendida como una forma de aprendizaje y, por lo tanto, es posible estudiar sus bases biológicas.

Un punto muy interesante es que los trabajos de Kandel fueron efectuados en *Aplysia*, un molusco marino con relativamente escasas células nerviosas. En ese modelo más sencillo pudo determinar los mecanismos moleculares de la memoria de corto y de largo plazo. Pero lo que se puede aprender del estudio de una única sinapsis, y en un organismo muy simple, puede permitir entender procesos cerebrales tan complejos como los que ocurren en el cerebro humano. Y eso sucede porque los seres vivos poseen funciones biológicas similares. Al parecer, todos los organismos vivientes tienen un origen común. El DNA es una estructura que se encuentra tanto en las bacterias como en los mamíferos superiores. Es esta comunidad de los seres vivos la que le permite a Kandel extrapolar sus hallazgos en la *Aplysia* a los procesos de aprendizaje en el ser humano, incluida la psicoterapia. Y él hace un llamado al psicoanálisis, posiblemente la orientación que a comienzos del siglo XX más se había alejado de la biología (pese a la formación como neurólogo de Freud), a reformularse a la luz de los nuevos avances en neurociencias. Me parece un hermoso ejemplo que sea él, que durante su residencia en psiquiatría fue desalentado por sus supervisores psicoanalistas a interesarse en las neurociencias, quien hace –ahora desde las neurociencias– un llamado a la integración. Creo que nos muestra el mejor camino: no encerrarnos en una sola visión de lo que debe ser la psiquiatría y mantener un constante diálogo entre sus corrientes.

GPU: Pero esta nueva biología de la mente es mucho más amplia que lo señalado hasta el momento. Incluye también la disciplina conocida como "Evo-Devo", una fusión de las teorías evolucionarias (filogenia) y del desarrollo individual (ontogenia). Es conocido que lo que llamamos "trastornos mentales" puede al menos ser situado en tres espacios diferentes en este continuo: a) Adaptaciones que, por desfase evolucionario respecto de los vertiginosos cambios ambientales de los últimos siglos, toman un carácter disfuncional. b) Vulnerabilidades a diferentes noxas producto de lo que se conoce como "hipermorfosis", es decir, del tiempo prolongado que toma el neurodesarrollo humano. c) Modelamiento cerebral disfuncional por interacciones inadecuadas con el ambiente intersubjetivo (formas fallidas de apego, por ejemplo). Estos conceptos están integrándose a la psiquiatría y provienen de campos muy diferentes a los de la psiquiatría biológica. A su juicio, ¿esta nueva perspectiva ha sido acogida por la psiquiatría biológica?

HS: "Evo-Devo" es una nueva disciplina que estudia las relaciones entre ontogenia y filogenia y que ha hecho aportes muy interesantes a la teoría de la evolución. Cuando Darwin escribió "El origen de las especies" su planteamiento esencial fue que, dentro de una variación continua de los individuos, se seleccionaban aquellos que tuvieran características que les otorgaran mayores ventajas adaptativas. Pero ya entonces advirtió que los datos de la paleontología no parecían apoyar esta afirmación. Los restos fósiles deberían mostrar diversas variaciones intermedias, desde las primitivas formas de vida hasta las especies actuales, pero eso no ocurría. Prácticamente la totalidad de los vertebrados se originó en un periodo relativamente breve. Es lo que se conoce como "la explosión Cámbrica". Por lo tanto, las nuevas especies no se establecieron en base a pequeños cambios que se seleccionaron en el tiempo, sino que en un lapso relativamente breve aparecieron rasgos y estructuras completamente novedosos, los que difícilmente pueden ser consecuencia de pequeños cambios en el genoma.

Hoy los estudios genéticos y de biología molecular enfocados en la ontogenia nos están dando una respuesta a ese hecho. La biología comienza a descifrar las claves del desarrollo embrionario de los organismos y a entender por qué mecanismos actúa la evolución. Por ejemplo, desde el punto de vista de la forma corporal, el poseer un eje antero-posterior y una simetría a lo largo de ese eje es un plan común a diversas especies. Este diseño corporal está determinado por los llamados genes Hox. Éstos representan verdaderos módulos reguladores de la producción de estructuras completas y son compartidos por las distintas especies. Se trata de un

grupo de genes que se disponen en el cromosoma en el mismo orden que las partes del cuerpo que define cada uno de ellos. Todos los animales tienen una decena de genes Hox, que generalmente aparecen dispuestos en fila. Incluso son intercambiables entre especies. El gene que especifica la cabeza de una mosca también especifica la cabeza del ratón, el sapo y el ser humano. Estos genes no hacen estructuras sino que seleccionan una u otra estructura dentro de las disponibles para cada especie: así, un gene Hox humano que especifica la cabeza, produce una cabeza de mosca si es ubicado en el genoma de la mosca.

Éstos y otros “genes homeóticos” influyen en los planes corporales que se repiten de una especie a otra. Por ejemplo, establecen que la cabeza se ubique antes del tórax y éste antes del abdomen. Determinan los diversos segmentos, o sus equivalentes, en anélidos, insectos o mamíferos. Por eso, hoy se cree que la evolución ocurrió a saltos, mediante la duplicación o multiplicación de genes que contienen estos “programas de construcción corporal” tanto en vertebrados como en invertebrados.

Otro ejemplo es el gene Pax 6, el que tiene una secuencia que determina la formación de ojos en la mosca *Drosophila*. El mismo gene determina la formación de ojos en los mamíferos, incluido el ser humano. Es, por decirlo así, un gene con un “programa de formación de ojos”, que se expresa en diferentes especies según su acción sobre otros genes.

El eje antero-posterior y el ojo son ejemplos de sistemas complejos, de diseños acabados desde su aparición y surgidos una sola vez en la historia. La selección natural parece que actúa sobre estos esquemas básicos, produciendo refinamientos ulteriores.

Los hallazgos mencionados nos permiten entender cómo pudieron desarrollarse estructuras o funciones complejas que representan verdaderos “saltos evolutivos”. Algo así ocurre con la adquisición del lenguaje –característica distintiva de nuestra especie– y la aparición de estructuras sintácticas complejas y universales, como lo mostrara Chomsky.

Las implicancias de estos hallazgos para la psiquiatría están por verse, pero tal como se señala, una serie de conceptos basados en la perspectiva evolucionaria ya se han integrado a la comprensión de los trastornos mentales. El año 2007 *Gaceta de Psiquiatría Universitaria* publicó las ponencias del Simposio “Evolución y Psiquiatría Contemporánea”. Creo que es un primer paso en nuestro medio de dar a conocer estas nuevas perspectivas y que debiera ser seguido por otras iniciativas en el mismo sentido.

GPU: *Aparte de una gran cantidad de libros, artículos clínicos y conferencias, usted ha desarrollado un amplio campo de investigación, que, pensamos, refleja lo que a usted lo ha inquietado como académico. Reproducimos aquí la lista de sus proyectos aprobados por FONDECYT (desde la actualidad hasta años anteriores), puesto que los lectores están interesados en conocer la trayectoria de los entrevistados con algún detalle. ¿Qué opina al mirar globalmente la evolución de sus temas de investigación?*

- *Estudio comparativo clínico y genético entre pacientes con Trastorno Límite de Personalidad y Trastorno Bipolar II.*
- *Marcadores moleculares como elementos predictivos tempranos de la eficacia del tratamiento con antidepresivos.*
- *Marcadores genéticos de impulsividad-agresividad y predicción de respuesta al tratamiento con fluoxetina en los trastornos de personalidad.*
- *Estudio clínico farmacológico y neuroquímico de la impulsividad y alteraciones cognitivas en los trastornos de la personalidad*
- *Estudio clínico, neurobiológico y terapéutico de los subgrupos paranoico y parafrénico del trastorno delirante (paranoide)*
- *Estudio clínico, psicométrico y neurobiológico de la impulsividad en los trastornos límite de la personalidad.*
- *Trastornos delirantes (paranoia) efecto de la pimozida sobre el delirio y los niveles plasmáticos del ácido homovanílico (HVA).*
- *Receptores de aminoácidos excitatorios en linfocitos de pacientes esquizofrénicos y acoplamiento de receptores d1 y d2 a los fosfoinositoles.*
- *Indicadores cronopsicométricos del estado afectivo: su uso en la predicción de respuesta a antidepresivos.*
- *Interacción química entre vías neuronales glutamatergicas y dopaminérgicas en el núcleo acumbens: su importancia en la fisiopatología de la esquizofrenia.*
- *Efecto del haloperidol en la psicopatología y niveles plasmáticos del ácido homovanílico en pacientes esquizofrénicos con predominio de síntomas negativos.*

HS: Al mirar el listado de proyectos me surgen varias reflexiones. La primera es acerca de la carrera del investigador clínico. Mientras los científicos básicos tienen como tarea fundamental la investigación, los clínicos sólo dedicamos una parte del tiempo a esa tarea. No obstante, esa desventaja se ve compensada porque de

la práctica clínica surgen algunas de las preguntas más interesantes para investigar.

Mirando retrospectivamente, advierto que he hecho una carrera de investigador muy clásica. Participé en los primeros proyectos como colaborador y luego como co-investigador. De esa manera aprendí a integrar equipos y a desarrollar líneas de trabajo. Con posterioridad he sido investigador responsable de varios proyectos, he formado parte de los grupos de estudio de FONDECYT y he dirigido tesis de magíster y doctorado en la Universidad de Chile.

Otro aspecto es el relacionado con la colaboración entre diversos centros. En un país pequeño como el nuestro la cooperación entre grupos de investigadores debiera ser mucho más frecuente y nuestra experiencia al respecto ha sido muy positiva. Nuestros primeros proyectos fueron realizados entre la Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Chile y la Unidad de Psiquiatría de la Universidad Católica, que dirigía el Dr. Rodrigo Labarca. Con él aprendimos a investigar seriamente, lo que siempre le agradeceré, y empleamos integradamente los recursos que nos podía ofrecer cada institución. Con posterioridad realizamos investigaciones conjuntas entre la Clínica Psiquiátrica y el Hospital Psiquiátrico con los Drs. César Ojeda y Jorge Cabrera. Nuestros últimos proyectos los efectuamos en conjunto con investigadores de los Programa de Genética Humana y de Biología Molecular del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Y a este respecto, otro punto que quisiera señalar es el de la integración básico-clínica. Hemos tenido la oportunidad de trabajar con bioquímicos, farmacólogos y genetistas, en una asociación mutuamente enriquecedora. En nuestro medio hay investigadores básicos de primer nivel, interesados y dispuestos a trabajar con los clínicos. Creo que debemos tener una actitud más activa de acercamiento hacia ellos para incentivarlos a trabajar en temas de interés mutuo.

En cuanto a nuestros proyectos de investigación, partimos interesándonos en la esquizofrenia y la depresión, para luego investigar en trastornos delirantes y en el trastorno límite de personalidad. La razón fue la búsqueda de entidades que constituyeran modelos psicopatológicos más puros de los fenómenos que nos interesaba estudiar. Por ejemplo, los trastornos delirantes –y en particular la paranoia clásica– son cuadros en los que prácticamente la única manifestación es el delirio. No presentan alucinaciones ni alteraciones formales del pensamiento, como las esquizofrenias, sino sólo delirios sistematizados. Pudimos constatar que el delirio de estos pacientes difiere del que aparece en la esquizofrenia y prácticamente no responde al empleo

de antipsicóticos. Podemos suponer entonces que poseen una fisiopatología distinta.

Quizá el investigar con pacientes tan difíciles de integrar a un protocolo experimental, como los trastornos delirantes, fue lo que nos animó a hacerlo con otros pacientes también complejos de estudiar. Se trata de los trastornos límite de personalidad. También ellos representan un buen modelo psicopatológico, en el sentido de que la manifestación central del cuadro –a nuestro juicio– es el descontrol de impulsos. Y es a partir de la impulsividad y de sus correlatos neuroquímicos, cognitivos y genéticos, que hemos seguido investigando en esta patología.

Nuestros proyectos más recientes se orientan a la genómica y la farmacogenómica. Se trata de nuevas disciplinas que pueden hacer importantes aportes a la comprensión de los trastornos psiquiátricos y a su terapéutica. Actualmente investigamos uno de los temas que suscita más controversias: el de si los trastornos límite de personalidad forman parte del llamado “espectro bipolar”. La originalidad de nuestro enfoque consiste en el empleo conjunto de una aproximación clínica y genética, lo que no había sido hecho hasta ahora. Esperamos que esta estrategia nos permita contribuir a dilucidar una controversia que tiene importantes implicancias nosológicas y terapéuticas.

GPU: *A nombre de los lectores le agradecemos por haber respondido a nuestras preguntas. Si usted desea agregar o comentar algo adicional, puede hacerlo con entera libertad.*

HS: *Quisiera terminar esta entrevista con un par de comentarios.*

El primero es sobre los enormes cambios que ha experimentado la psiquiatría en los últimos años. El conocimiento en neurociencias ha modificado profundamente el modo cómo entendemos y tratamos las enfermedades mentales. Y así como la “psiquiatría biológica” original fue muy determinada por los nuevos desarrollos de la bioquímica cerebral, el siglo XXI se inaugura con los extraordinarios progresos en el conocimiento de las bases genéticas y moleculares de la conducta. Enfrentamos el desafío de aprender un nuevo lenguaje e incorporar nuevos conceptos para poder seguir esos progresos. Debemos estar atentos a estos avances, ya que nos pueden permitir adentrarnos profundamente en los mecanismos que subyacen a la patología psiquiátrica y llegar a disponer de terapéuticas completamente nuevas, más eficaces y seguras que las actuales. Pero no por eso debemos perder de vista la extraordinaria complejidad del ser humano, tener presente que la biología es sólo una de sus dimensio-

nes y que ignorar sus aspectos psicológicos, culturales y espirituales, sólo nos llevaría al empobrecimiento de nuestra especialidad.

El segundo aspecto que deseo destacar es la importancia de abordar los nuevos desarrollos con una perspectiva histórica. El conocimiento de los aportes de los grandes constructores de la psiquiatría –Kraepelin, Janet, Freud o Jaspers, por mencionar algunos– nos permite tener una base sólida, desde la cual podemos

enfrentar los nuevos derroteros con mayor humildad y realismo. En algunas conferencias he sostenido –y lo reitero aquí– que si se quiere saber la dirección hacia la que uno se encamina, hay que mirar hacia atrás para ver cuánto se ha avanzado. Aunque eso no diga cuán cerca se está de la meta, por lo menos evita dar vueltas en círculo. O permite darse cuenta que mucho de lo que hoy creemos original ya ha sido planteado antes por otros y, no rara vez, con mayor profundidad.