

Tratamiento de los trastornos afectivos

J. L. G. de Rivera

1. Principios generales

El principio terapéutico básico en la depresión, como en cualquier otro estado patológico, consiste en la aplicación del procedimiento más rápido, inocuo y eficaz para interrumpir de manera permanente la cadena causal. Abandonada ya la estéril búsqueda por la etiología unitaria de la depresión, convenimos actualmente, con Akiskal, en considerar este trastorno como el resultado de "una multiplicidad de factores genéticos, evolutivos, bioquímicos e interpersonales que convergen en el cerebro medio y originan una alteración funcional reversible de los mecanismos de gratificación y refuerzo". A la depresión se puede llegar por muchos caminos, y, una vez establecido el cuadro, tiende a mantenerse por mecanismos de retroalimentación positiva o de "círculo vicioso", que impiden o retrasan la recuperación espontánea (de Rivera, 1984) (ver fig. 1). Para ser realmente eficaz, el tratamiento elegido debe ser capaz de cumplir no sólo el objetivo más obvio, que es mejorar sintómicamente al enfermo, sino también de interrumpir definitivamente el círculo vicioso depresivo y de prevenir que vuelvan a crearse de nuevo las condiciones que hacen posible su reestablecimiento. Corregir el déficit de neurotransmisión es una medida relativamente sencilla, para la que existen muchos procedimientos teóricos (ver tabla 1), aunque no todos se revelan de eficacia clínica. En la



Profesor de Rivera

mayoría de las depresiones, esta es la primera medida a tomar, pero con frecuencia es necesario complementarla con otras intervenciones, bien simultánea o secuencialmente. Por ejemplo, un ama de casa de mediana edad puede responder sintómicamente al tratamiento farmacológico con tricíclicos, pero si vive en un entorno de baja gratifi-

*Catedrático de Psiquiatría y Psicología Médica
Universidad de La Laguna.*

*En: Seminarios de Actualización en Psiquiatría Clínica.
Reunión sobre Trastornos Afectivos, Zaragoza, 11 de
marzo de 1992.*

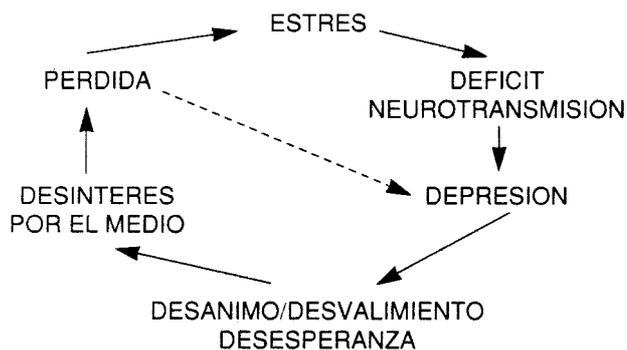


Fig. 1. El círculo vicioso de la depresión (J. L G de Rivera, 1984) se puede originar en cualquiera de sus puntos, y tiende a mantenerse si no es eficazmente interrumpido. Una situación estresante crónica, por ejemplo, crea una sobrecarga de los mecanismos de neurotransmisión cerebral, que pueden llegar a agotarse, produciéndose un déficit de catecolaminas y/o serotonina, que se corresponden clínicamente con un estado depresivo. La inhibición generalizada de actividad e iniciativas y el desinterés por el medio dejan al depresivo en situación de inferioridad competitiva, en la que con relativa facilidad puede sufrir pérdida de situación o de relaciones, manteniéndose o agravándose el estado depresivo.

cación, con marido e hijos ausentes y/o conflictivos, carece de habilidades que le permitan desarrollar nuevas relaciones y actividades, tiende a interpretar negativamente todos los eventos, y además carece de la noción de su poder potencial para cambiar y mejorar su persona y sus circunstancias, la mejoría será incompleta, breve e inestable. Además de la farmacoterapia, debe aplicarse en este caso algún otro procedimiento complementario, como, por ejemplo, psicoterapia de apoyo, grupo o relajación para aliviar la experiencia de soledad y estrés crónico, terapia cognitiva o conductual para corregir el desamparo, indefensión y des-

TABLA 1

Tratamiento de la depresión

<p><i>Estrategias de neurotransmisión</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Aumento de síntesis Aumento liberación Bloqueo presináptico Estímulo postsináptico Bloqueo recaptación Inhibición enzimática

esperanza que caracterizan su autoconcepto, psicoterapia de orientación analítica para explorar su reacción patológica a las experiencias de pérdida y su incapacidad para generar situaciones reparadoras, etc, etc.. Claramente, las combinaciones terapéuticas y los enfoques integrados o multidimensionales (de Rivera, 1990) son mucho más efecti-

vos en el tratamiento de la depresión que las monoterapias aisladas, aunque la selección de las técnicas adecuadas a cada caso y su aplicación competente requieren una formación que sobrepasa los estrechos horizontes propios de la época pre-ecléctica (de Rivera, 1980).

2. Educación del paciente

Independientemente del modelo o técnica psicoterapéutica que se adopte, el enfermo depresivo puede beneficiarse de ciertos conocimientos y actitudes explícitos, cuya enseñanza, si no ha sido asumida por programas preventivos de higiene mental, compete por defecto al psiquiatra. Resumiré brevemente los que me parecen más importantes:

1) "La depresión no constituye error, debilidad o falta, sino que es una enfermedad, como la gripe, la glomerulonefritis o un esguince. Su solución no está en superarse, poner buena cara, dominarse, ni, por el contrario, en resignarse y aceptar el sufrimiento, sino que requiere el seguimiento de un tratamiento adecuado, específicamente indicado, administrado y supervisado por un terapeuta experto".

Este punto alivia sentimientos de inferioridad y culpa, permite hacer uso de una racionalización bien introducida en nuestra cultura para explicar fenómenos desagradables, y transfiere el sentido de responsabilidad personal desde la depresión y sus causas a la cooperación con el tratamiento y el mantenimiento de la salud.

2) "En todo estado depresivo hay afectación del funcionamiento cerebral, que puede ser mínima o muy importante. Por eso la medicación puede ser necesaria, aunque no llegue a ser siempre suficiente. El tratamiento farmacológico adecuado restaura la función cerebral a su estado óptimo, pero la recuperación final depende de los esfuerzos coordinados del paciente y su terapeuta". Y como corolario en los casos crónicos y/o recidivantes: "Un tratamiento de mantenimiento puede ser necesario cuando la recuperación de la función cerebral es incompleta o inestable, aunque todos los síntomas hayan desaparecido".

Este punto refuerza el anterior, clarifica el papel de la medicación, transforma la dicotomía entre depresiones 'orgánicas' y 'reactivas' en una cuestión de grado, y ofrece la esperanza de una solución. La manera de presentar este punto es crucial para la moral del paciente y de sus allegados. No es lo mismo 'tener una lesión en el cerebro (que no se cura)' que padecer una alteración funcional que puede corregirse sola y para la que, de todas formas, los avances de la ciencia han permitido el descubrimiento de tratamientos eficaces (lo cual es una suerte. Hace 30 años no había esta solución).

3) "Las experiencias, el estrés y la actividad mental influyen en el funcionamiento cerebral. No sólo se requiere el cumplimiento del régimen medicamentoso, sino también la adopción de actitudes y conductas saludables, y, posiblemente, el seguimiento de algún procedimiento psicoterapéu-

tico específico".

En efecto, detener las elucubraciones negativas y pesimistas, asegurarse actividades y compañías gratificantes, evitar las situaciones estresantes y frustrantes o, si esto no es posible, aprender procedimientos para minimizar y contrarrestar sus efectos, son algunas medidas esenciales para la higiene mental. Además, este punto mantiene la responsabilidad personal en la propia salud, deshace posibles tendencias a la dependencia excesiva en la medicación o el terapeuta, y permite el desarrollo de sentimientos de gratificación, autosuperación y confianza en sí mismo.

4) "La apatía, desgana, desvalorización, desinterés y falta de sentimientos de afecto hacia los seres queridos, así como (sobre todo) las ideas de suicidio, son síntomas de la enfermedad y no debe uno creérselos ni mucho menos actuar sobre ellos. Desaparecerán cuando la enfermedad lo haga".

Esta es una racionalización fácil y evidente para los sanos, pero no para el paciente. Una intervención tan sencilla que puede dar vergüenza hacerla, permite el desarrollo en el enfermo de una línea de argumentación racional con la que contrarrestar impulsos y sentimientos que pueden llegar a ser peligrosos. Puede ser necesario repetirla con cierta frecuencia, en tono convincente y, por encima de todo, por un terapeuta convencido de su veracidad.

5) La información sobre los efectos del antidepresivo empleado deben ser transmitidos al paciente de manera que constituya un refuerzo de los anteriores conceptos sobre función cerebral y depresión. Si el fármaco, por ejemplo, produce somnolencia, atontamiento y mareos no es porque "sea muy fuerte" o haga daño, o le siente mal, ni siquiera por que son "efectos secundarios", sino porque "está actuando en el cerebro y modificando las alteraciones que tenía. Es buena señal, hay que esperar, los efectos buenos llegan enseguida". Todo esto siempre que se trate de efectos secundarios conocidos y no peligrosos, claro está.

3. Indicaciones y pautas farmacológicas

Existen en la actualidad varias familias de fármacos clínicamente activos en la depresión, que se presentan en la tabla 2. Otras sustancias que teóricamente podrían considerarse, como los anfetamínicos, que estimulan la liberación de catecolaminas en el espacio sináptico, o las aminas precursoras, como la fenil alanina o el triptófano, que deberían incrementar la síntesis de neurotransmisor, no pasan demasiado airoosamente la prueba de la práctica, aunque potencian claramente la acción de los antidepresivos eficaces, y pueden por lo tanto ser útiles en asociación (Young, 1991).

Las consideraciones a tener en cuenta al decidir el tratamiento farmacológico de un enfermo con trastorno afectivo son: 1) la elección del medicamento (o combinación de medicamentos) apropiada; 2) la dosis a que debe ser administrado y 3) el tiempo durante el que cual debe mantenerse la administración de la dosis apropiada. Muchas depre-

TABLA II

Fármacos antidepresivos

Tricíclicos
Tetracíclicos
IMAOS clásicos
Nuevos IMAOS
ISRS
Litio
Carbamezepina

siones "resistentes" han sido tratadas con fármacos adecuados, pero con dosis o durante tiempo insuficientes. Este error se da más frecuentemente, pero no únicamente, en la asistencia primaria, por lo que debe sospecharse esta posibilidad en todo enfermo previamente tratado sin éxito, y no renunciar por ello a un ensayo terapéutico eficaz con un fármaco que se estima podría ser el adecuado.

1) **Elección del fármaco.** Los elementos que intervienen en esta decisión, por orden de importancia, son: a) El diagnóstico y perfil sintomático. b) Los posibles riesgos de un determinado fármaco en un determinado paciente. c) La respuesta anterior del paciente o de sus consanguíneos al fármaco. d) Otras características asociadas para las que determinado efecto secundario puede ser beneficioso o perjudicial. En general, los antidepresivos tricíclicos son la primera indicación en la depresión mayor, e incluso en algunos subtipos de distimia. A pesar de bien intencionados intentos de seleccionar el antidepresivo más adecuado y predecir la respuesta terapéutica en base a pruebas biológicas como la de la dexametasona y el probenecid (de Rivera, 1981), la realidad de la práctica clínica impone el procedimiento de ensayo terapéutico como más sencillo, eficiente y llevadero para el paciente. No obstante, por su interés teórico, reproduzco en la fig. 2 mi esquema de decisiones terapéuticas basado en pruebas biológicas funcionales.

La clasificación de las depresiones en 4 grandes grupos, según el déficit de neurotransmisión implicado (Noradrenérgicas, serotoninérgicas, dopaminérgicas, y no biológicas) implícita en el esquema es conceptualmente interesante, pero de poca valor práctico hasta que las pruebas biológicas no sean más sencillas y rápidas y menos invasivas y molestas. Desde el punto de vista clínico, las depresiones con inhibición psicomotriz tienden a responder mejor a la imipramina y desimipramina, mientras que las que se acompañan de cierta ansiedad e inquietud reciben mejor alivio con la amitriptilina, que además es un buen inductor del sueño en los depresivos, especialmente si la mayor dosificación se administra por la noche. El alto efecto anticolinérgico de la amitriptilina puede tener valor terapéutico asociado para algunos pacientes, puesto que un excesivo tono colinérgico puede ser responsable de algunos estados depresivos (de Rivera, 1979). Por otra parte, algunos pacientes distímicos se automedican con anticolinérgicos, expe-

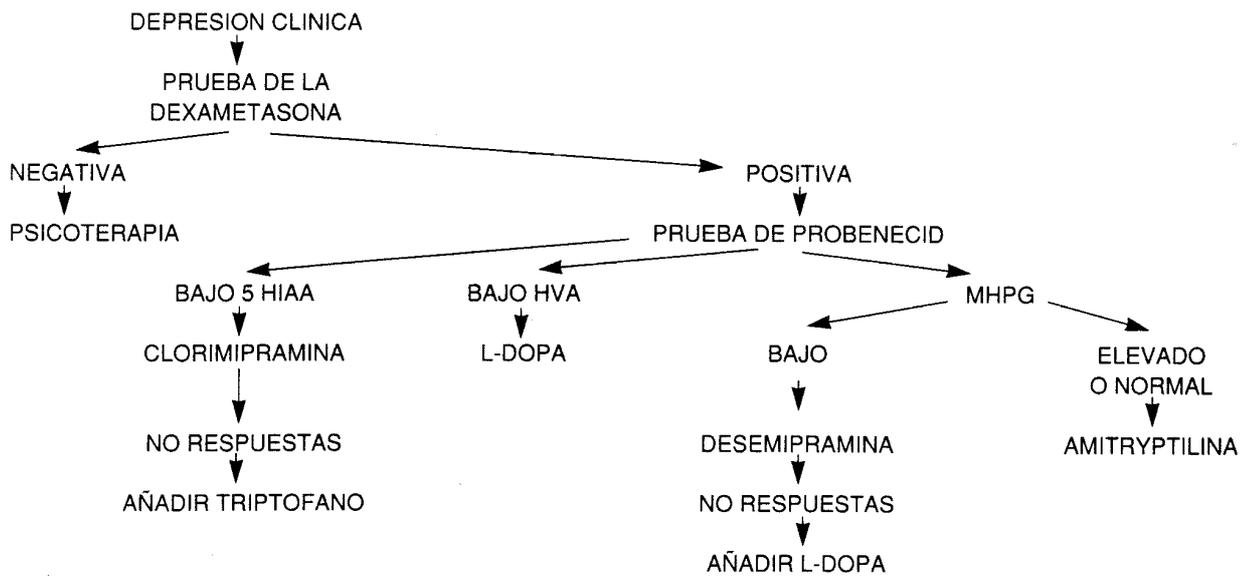


Fig. 2. Esquema de decisiones terapéuticas basadas en pruebas bioquímicas funcionales en la depresión (J. L. G. de Rivera, 1981).

rimentando un leve efecto euforizante, aún a pequeñas dosis (De las Cuevas, 1991). Algunas depresiones con inhibición psicomotriz, apatía y amimia responden bien a la adición de pequeñas cantidades de L-Dopa y Carbidopa. De hecho, un pequeño porcentaje de depresiones de estas características pueden representar en realidad estadios iniciales de un Síndrome de Parkinson. La clorimipramina encuentra su máxima indicación en aquellos pacientes que presentan síntomas obsesivos asociados, lo cual no es del todo raro entre los depresivos. Los efectos secundarios más peligrosos de los tricíclicos son los relacionados con la actividad colinérgica: trastornos de la conducción cardíaca, parálisis intestinal, aumento de la presión intraocular y retención urinaria. Por eso, deben ser evitados en pacientes que ya presentan baja tolerancia a estos síntomas, como cardiópatas, postoperados, nefrópatas y enfermos de glaucoma. Los preparados tetracíclicos presentan menor eficacia en general que los tricíclicos, que se compensa porque tienen menor incidencia de efectos secundarios. Particularmente utilizados han sido la trazodona, que además es levemente sedante y relativamente buen inductor del sueño en el anciano, así como la mianserina, ambos con escaso poder anticolinérgico. El interés por estos compuestos ha declinado relativamente con la aparición de los nuevos IMAOS y ISRS, que veremos en breve.

Asociación de otros fármacos. En ocasiones conviene asociar otro psicotrópico a los antidepresivos tricíclicos, bien para tratar o prevenir otros síntomas, bien para contrarrestar efectos iatrogénicos. A este respecto, conviene siempre recordar el fenómeno de la inversión del humor, sobre todo en los enfermos bipolares, que puede transformar un cuadro depresivo en uno maníaco (Bunney, 1977).

Sin llegar a estos extremos, algunos pacientes pueden presentar leves manifestaciones de tipo psicótico, posiblemente relacionadas con hipersensibilidad al efecto anticolinérgico. Una pequeña dosis de haloperidol (del orden de 0.5 a 2 mg/día) puede asociarse cuando se sospechen estas circunstancias. En el caso de enfermos bipolares claros, es conveniente acompañar el tratamiento antidepresivo con la administración de litio. Por otra parte, la adición de carbonato de litio parece sensibilizar la membrana neuronal a la acción de los antidepresivos, induciendo una respuesta positiva en más breve plazo (entre 48 h. y 6 días), incluso en estados depresivos que no responden al tratamiento con tricíclicos (De Montigny, 1981). Depresiones sumamente anérgicas, con dificultad en levantarse de la cama por la mañana, pueden responder mejor con la asociación de metilfenidato (Rubi-fén), a dosis de 5-10 mg. una sola vez por la mañana. Otra asociación que da ocasionales buenos resultados en depresiones resistentes son las hormonas tiroideas de síntesis, especialmente triyodotironina, a dosis de 25 microgr./día (Loosen, 1990). Si en 10 días no se obtiene respuesta, la asociación probablemente ha fracasado, y es mejor probar otra cosa. Claramente, la adición de triyodotironina está contraindicada en pacientes con hiperdinamia beta-adrenérgica, que presentan palpitaciones, agitación, ansiedad, mareos, etc, y, por supuesto, en los enfermos hipertiroideos. En todo caso, el estudio de la función tiroidea es un paso importante en la valoración de la depresión, en la que con frecuencia debe establecerse un diagnóstico diferencial con el hipotiroidismo (Prange, 1990). En el caso de las depresiones con ideas de suicidio, particular prudencia debe ejercerse en la fase inicial de la recuperación, cuando ha mejora-

do el componente motor y algo el afectivo, pero no el cognitivo. Un paciente suicida, que no actúa sobre estos impulsos en los momentos de mayor depresión, puede paradójicamente hacerlo cuando empieza a mejorar y recupera las energías necesarias para ello. Aparte de las intervenciones psicoterapéuticas adecuadas, ansiolíticos sedantes que mantengan cierta inhibición psicomotriz pueden ser una adición apropiada en estos casos. Aunque en la depresión hay con frecuencia alteraciones del sueño, los hipnóticos pueden ser innecesarios una vez estabilizado el tratamiento, especialmente si se administra la mayor dosis de un antidepresivo sedante por la noche. La hiposomnia tiende a remitir al mejorar la depresión, y no debe tratarse como si fuera un síntoma aislado u otra enfermedad independiente. Por el contrario, existe evidencia de que las alteraciones del sueño en la depresión mayor pueden ser expresión de las capacidades homeostáticas del organismo en sus esfuerzos autocurativos. La privación forzada de sueño durante toda una noche puede producir mejorías sintomáticas importantes, aunque de breve duración. Aunque la privación de sueño no parece un tratamiento de gran eficacia a largo plazo, en muchos pacientes potencia la acción de los antidepresivos (Leibenluft, 1992). Debe recordarse cuando se emplea esta técnica que la falta de sueño puede precipitar crisis maniacas en pacientes bipolares.

En cuanto al tratamiento de la ansiedad, cuando ésta tiene características vegetativas importantes, sobre todo taquicardia, pueden ser más eficaces los beta-bloqueantes que los ansiolíticos, por ejemplo, propranolol, entre 20 y 60 mg/día en 2 ó 3 dosis fraccionadas. Este remedio es también eficaz contra el temblor, que muchas veces es, junto con la taquicardia, de origen iatrógeno. El propranolol es levemente hipotensor, lo cual viene bien en pacientes hipertensos cuyo tratamiento antihipertensivo puede ser necesario modificar (recuérdese que los tricíclicos compiten con los efectos de la guanetidina). Por otra parte, es necesario recordar que está contraindicado en asmáticos, porque estimula la broncoconstricción. El mioclonus nocturno o síndrome de las piernas inquietas es otra complicación iatrógena que se produce con cierta frecuencia durante el tratamiento antidepresivo, y tiene difícil solución. En algunos casos se obtienen buenos resultados con lorazepam, a dosis de 2 a 6 mg, o con clonazepam (rivotril), un antiépiléptico, a dosis de 0.5 a 2 mg. En pacientes cuyo mioclonus no mejora con la administración nocturna, puede ser aconsejable una prueba terapéutica con pautas de administración más frecuente, por ejemplo cada 4 - 8 horas.

En las depresiones atípicas, en las que la variación diurna del humor no existe o se da a la inversa (mejor por la mañana que por la tarde), el humor es reactivo al rechazo y a las bromas, hay tendencia a la hipersomnia y al aumento de peso, etc. la respuesta a los inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO) suele ser mejor que a otros antidepresivos. Esto es particularmente cierto cuando se asocian al cuadro episodios de despersonaliza-

ción, crisis agudas de angustia o rasgos histeriformes. Los IMAO, de los que los más utilizados son la fenelzina y la tranilcipromina, a dosis entre 30 y 60 mg./día en tomas fraccionadas, aunque eficaces, presentan el riesgo remoto, pero gravísimo, de inducir crisis hipertensivas si se asocian accidentalmente con dietas ricas en tiramina o con fármacos simpaticomiméticos, algunos bastante inocentes, como las instilaciones para la congestión nasal. Se ha denominado "efecto queso" (Cheese Effect) a la potenciación por los inhibidores de la monoaminooxidasa de los efectos presores de la tiramina, aminoácido simpaticomimético presente en altas cantidades en algunos tipos de queso, como el de cabrales. Este problema parece estar resuelto con la síntesis reciente del Moclobemide, un inhibidor de la enzima monoamino oxidasa tipo A, cuya potenciación de la acción vasopresora de la tiramina es mínima, aproximadamente la décima parte que los IMAOs clásicos, posiblemente debido a que su acción sobre la enzima es reversible. Con estos niveles de potenciación, los riesgos de hipertensión maligna son inexistentes, aun con dietas ricas en tiramina. (Youdim, 1988).

Para quien está acostumbrado al uso de tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) están asombrosamente carentes de efectos secundarios. Su novedad no ha permitido todavía desarrollar indicaciones específicas precisas, aunque parecen ser eficaces en las mismas condiciones que los tricíclicos. Las alteraciones digestivas, que pueden llegar desde leves molestias abdominales a crisis severas de diarreas, náuseas y vómitos, son los efectos secundarios más importantes, llegando a alcanzar severidad suficiente como para justificar la suspensión del tratamiento, en aproximadamente 10% de los enfermos. Uno de estos fármacos, la fluoxetina, tiende a inducir leve anorexia con pérdida de peso, que puede ser secundaria al malestar digestivo local, o tal vez constituir un efecto central del fármaco (Montgomery, 1988). Por supuesto, este efecto, que puede ser beneficioso en pacientes obesos, no es conveniente en aquellos otros cuyo estado depresivo se acompaña de importante pérdida de peso. Un nuevo inhibidor de la recaptación de serotonina, la paroxetina, parece ser más eficaz en el tratamiento de la depresión mayor, incluso en casos resistentes a los tricíclicos, no induce anorexia ni pérdida de peso, y posee un moderado efecto ansiolítico (Dechant, 1990). La fluvoxamina, el primer fármaco del grupo en uso clínico, es también levemente sedante y aceptable antidepresivo, aunque sus efectos iatrogénos digestivos parecen tender a ser más frecuentes y más intensos. Todos los ISRS pueden inducir inversión del humor en sujetos predispuestos, por lo que deben observarse las mismas precauciones que en los tratamientos con tricíclicos. La fluoxetina, el más activador del grupo, puede inducir estados de ansiedad, por lo que puede ser conveniente asociarlo con un ansiolítico benzodiazepínico. Las dosis efectivas tienden a ser bajas, siendo la mayoría de ellos activos en monodosis de 20 mg/día, aunque algunos pacientes pue-

den necesitar cantidades sensiblemente superiores. Adicionalmente, todos los fármacos de este grupo mejoran la sintomatología obsesiva. La asociación con litio parece potenciar su acción antidepresiva, de manera similar a lo que ocurre con los tricíclicos, por lo menos en el caso de la fluoxetina (Ontiveros, 1991).

Finalmente, las depresiones con características psicóticas requieren tratamiento neuroléptico a dosis eficaces, concomitantemente con el antidepresivo. La amoxapina, muy similar a los demás tricíclicos en otros aspectos, parece tener acción antipsicótica específica en las depresiones delirantes (Anton, 1990), probablemente porque, además de inhibir la recaptación presináptica de la serotonina y de la noradrenalina, bloquea los receptores dopaminérgicos (Antón, 1986).

La psicosis maniaco-depresiva o depresión bipolar requiere consideraciones especiales en cuanto al tratamiento de la fase aguda. En primer lugar, existe evidencia de que el tratamiento sistemático de las fases depresivas con los antidepresivos habituales puede incrementar la tendencia a los cambios de ciclo, (Wehr, 1987), lo que es una buena razón para asociar litio o neurolépticos. De todas formas, debe recordarse que se calcula que el carbonato de litio tiene efectos antidepresivos en 65% de los enfermos bipolares, por lo que es posible que se obtengan resultados satisfactorios solamente con este fármaco (Jefferson, 1990). La carbamazepina también ha demostrado cierta eficacia antidepresiva, por lo que merece ser ensayada en los casos resistentes al litio. Sus efectos, cuando se producen, no suelen presentarse antes de la 2 semana, y generalmente no son bien evidentes hasta la quinta o sexta (Post, 1990). La combinación de litio y carbamazepina parece ser muy eficaz en el tratamiento de los llamados cicladores rápidos, enfermos que tienen cinco o más episodios anuales de manía o depresión (Di Constanzo, 1991). Mayor información sobre el uso del litio y de la carbamazepina se presenta más adelante.

2. La dosis de administración del antidepresivo. Esta cuestión es importante. Keller (1982), revisando una serie de 217 pacientes depresivos, encontró dosis iguales o superiores a 150 mg de imipramina (o su equivalente en otro antidepresivo) en solamente 12% de ellos, lo cual muestra que incluso en Norteamérica no se atiende a las recomendaciones terapéuticas que establecen la dosis eficaz de tricíclicos en 150 mg./día. De todas formas, es preciso tener en cuenta que muchos pacientes, por lo menos los de origen mediterráneo, responden a dosis muy inferiores, entre 75 y 100 mg/día. Lo que sí está claro es que las dosis deben incrementarse paulatinamente hasta lograr un evidente efecto terapéutico, aunque sea preciso llegar a 200 ó 300 mg/día de imipramina o su equivalente. Cuando se necesitan dosis tan altas, es prudente utilizar desimipramina o nortriptilina, a causa de su menor poder anticolinérgico. Además de entorpecer la respuesta terapéutica, el defecto en administrar cantidades adecuadas al principio de la enfermedad puede favorecer su desarrollo

hacia la cronicidad (Ceroni, 1984). Un procedimiento simple de evaluar la dosificación es iniciar el tratamiento con 25 mg de imipramina o similar, e incrementar paulatinamente a lo largo de 7-10 días hasta los 100 mg día, en pauta de, por ejemplo, 25mg-25mg-50mg. Si a, las tres semanas no hay mejoría, se incrementa en 4-7 días hasta 150 mg/día. Si después de tres semanas más en este régimen persiste la falta de respuesta, se vuelve a incrementar hasta 200 o 300 mg/día, según tolerancia, y se continúa durante otras cuatro semanas. Si los efectos secundarios son realmente insoportables, o si no se obtiene respuesta incluso a las dosis más elevadas, es momento de cambiar de fármaco o de ensayar alguna de las asociaciones recomendadas para las depresiones resistentes.

En algunos casos difíciles resulta útil la determinación de los niveles plasmáticos del fármaco. Las técnicas de laboratorio están bien desarrolladas para la determinación de imipramina, amitriptilina y sus derivados, y su aplicación permite descubrir algunos pacientes que presentan anomalías de absorción o de biodisponibilidad, y en ocasiones al enfermo que no se está tomando la medicación. Se acepta que los niveles terapéuticos están entre los 200 y 300 ng%, y que a partir de los 400 ng% los efectos cardiotoxicos son francamente peligrosos (Glassman, 1984). La monitorización de niveles plasmáticos es también útil para el tratamiento de ancianos, cardiopatas y, en general, de aquellos enfermos en los que resulta importante mantenerse en el nivel inferior de las dosis terapéuticas.

4. Duración del tratamiento

Una cuestión importante en el tratamiento de los trastornos afectivos hace referencia no solamente a la duración de la fase aguda del mismo, sino a la necesidad y duración del tratamiento de mantenimiento. La naturaleza crónica de estos trastornos se pone de manifiesto al saber que aproximadamente el 50% de los pacientes que tienen un episodio agudo de depresión mayor recaen una o más veces, cifra que se eleva al 80% si el episodio ha sido de tipo maniaco. (Klein, 1980). Aparte de eso, aproximadamente el 20% de los enfermos con trastorno afectivo mayor nunca llegan a recuperarse completamente de un episodio agudo (Reller, 1986). En consecuencia, y según Prien (1987), la conveniencia de mantener un tratamiento antidepresivo prolongado puede sostenerse desde tres diferentes puntos de vista: 1) Mantener el control de los síntomas tras la aparente curación de un episodio agudo, 2) prevenir o atenuar la presentación de nuevos episodios, sobre todo en enfermos bipolares, y 3) tratar de manera continuada trastornos afectivos de naturaleza y curso crónico, como la distimia. Es además preciso tener en consideración que, bajo los efectos de la medicación, las manifestaciones sintomáticas pueden reducirse o desaparecer antes de que los procesos fisiopatológicos subyacentes hayan vuelto a la normalidad de manera total y estable. Interrumpir la medicación

en ese momento puede ocasionar una pronta recurrencia del cuadro clínico, con una probabilidad que oscila entre el 30% y el 70%, según diferentes estudios (Coppen, 1978, Stein, 1980). Como quiera que no está claro si los fármacos antidepresivos corrigen las alteraciones de la neurotransmisión postuladas en la etiopatogenia de la enfermedad, un criterio razonable parece ser el de mantener el tratamiento por lo menos durante un tiempo equivalente a lo que hubiera sido el curso natural del episodio. En general, la duración de los episodios tiende a permanecer constante, o incluso a acortarse ligeramente con cada recaída, por lo que el conocimiento del tiempo que el enfermo tardó en recuperarse de un episodio pasado permite establecer la duración recomendable del tratamiento de mantenimiento (Angst, 1984). Si no se dispone de este dato, parece prudente mantener el tratamiento durante un período de 4 a 6 meses, reduciendo después lentamente los antidepresivos a lo largo de varias semanas (Prien, 1986). Durante este tiempo, la observación atenta de la evolución del paciente permitirá reconocer cualquier indicio de reactivación clínica, y, en su caso, reinstaurar rápidamente la dosis terapéutica eficaz. Un posible problema a tener en cuenta es que, tal vez por la larga duración de los efectos farmacológicos de los antidepresivos, la recaída no suele ser inmediata, sino que, de tener lugar, se produce días, o incluso semanas, después de suprimir la medicación. En mi experiencia, no todos los enfermos necesitan mantener la dosis inicial de ataque durante tanto tiempo como recomienda Prien, sino que es posible mantenerlos eutímicos a dosis sensiblemente menores. Además, sea para evitar los efectos secundarios o por razones psicodinámicas propias, algunos enfermos tienden a abandonar bruscamente el tratamiento tan pronto como experimentan alguna mejoría, lo cual constituye una situación francamente indeseable que puede evitarse ofreciendo pautas alternativas de reducción progresiva. En mi

miento mínima eficaz, mantengo esa dosificación como base durante dos o tres meses, volviendo a repetir el procedimiento de disminución paulatina después de ese tiempo (ver tabla 3). Aparte de reducir la cantidad total de psicofármaco administrado y asegurar una mejor cooperación, este procedimiento facilita la educación del paciente en el reconocimiento de sus síntomas y en el manejo de la medicación, extremos muy importantes en el caso de trastornos que tiendan a seguir un curso crónico.

5. Psicoterapia

Al comentar los principios generales del tratamiento de la depresión, he señalado la importancia de asociar psicoterapia, incluso en los casos en que los antidepresivos parecen ser de la máxima eficacia. Con frecuencia, la entrevista psicoterapéutica es la única oportunidad que el enfermo tiene para sentirse comprendido y para recuperar la moral y las esperanzas de curación. Estas funciones inespecíficas de apoyo son importantes al principio del tratamiento, cuando los efectos de la medicación son mínimos o incluso negativos, y al iniciarse la fase de recuperación, cuando las fantasías suicidas tienen mayor posibilidad de llevarse a la práctica. De manera más específica, la psicoterapia puede dirigirse a lograr en la organización interna de los procesos mentales del paciente las modificaciones necesarias para optimizar su capacidad de obtener gratificación, enriquecer sus relaciones interpersonales y minimizar los efectos del inevitable estrés de la vida ordinaria. Las ambiciones del tratamiento psicoterapéutico pueden ir desde la enseñanza de algunos elementos básicos del buen funcionamiento mental, que presento en la tabla 4 bajo el título de "Psicoeducación", hasta la remodelación completa de la personalidad, tal como puede intentarse con procedimientos psicoanalíticos intensos y de larga duración. De alcance intermedio son dos técnicas psicoterapéuticas diseñadas específicamente para el tratamiento de trastornos depresivos, la Psicoterapia interpersonal (Klerman, 1984) y la terapia cognitiva de Beck (Beck, 1979). Un importante estudio multicéntrico auspiciado durante los últimos diez años por el NIMH de Estados Unidos ha concluido que en la depresión de tipo endógeno los resultados mejores se obtienen con la combinación de psicoterapia y farmacoterapia. La farmacoterapia sola obtiene resultados positivos, aunque más discretos, y los efectos de la psicoterapia sola son similares a los que se obtienen sin tratamiento. En cambio, en la depresión de tipo reactivo, dependiente de precipitantes externos, los resultados terapéuticos obtenidos con cualquiera de los tres enfoques son similares, y, en todo caso, mejores que los que se obtienen sin tratamiento (Prusoff, 1980).

Dos subtipos depresivos específicos requieren particularmente del enfoque psicoterapéutico: el primero es la depresión anaclítica, cuya causa principal puede trazarse a una pérdida importante, o a

TABLA III

Duración tratamiento antidepresivo

1. Asintomático 4 semanas
2. Reducción 10-25% cada 10 días
3. No reducir más si hay síntomas
4. Reinstaurar dosis anterior
5. Mantener dosis eficaz 3 meses
6. Reiniciar pauta de reducción.

propia práctica clínica considero adecuado mantener la dosis terapéutica durante 4 semanas más cuando el paciente está ya asintomático, disminuyendo después lentamente, del orden de 10% a 25% de la dosis total, cada 10-15 días. Cuando se produce la más mínima manifestación clínica depresiva, reinstauro la dosis eficaz anterior, lo cual suele asegurar prontamente el control de los síntomas. Una vez hallada así la dosis de manteni-

TABLA IV

Tratamiento de la depresión*Estrategias psicoeducativas*

Aceptación positiva
 Retener agresividad
 Liberar lo perdido
 Permitir llanto
 Efectos de las ideas
 Pensamiento intermedio
 Alternativas

una secuencia de pérdidas encadenadas en la vida del sujeto. Normalmente, el duelo o depresión que se produce por la pérdida de una persona, una posesión o una posición especialmente importantes, con las que el sujeto ha desarrollado vínculos particularmente intensos, se resuelve de manera espontánea y termina con un proceso de re-vinculación sustitutiva. Pero esto no siempre es así, y en ocasiones el duelo normal puede convertirse en un duelo patológico, de clínica muy parecida a la de una depresión mayor. Para hacer aún más difícil el diagnóstico diferencial, la depresión por duelo patológico se presenta a veces de manera tardía, entre meses y años después de haber sobrevenido la pérdida, y el paciente puede no relacionar ambas cosas. La expresión "secuencia de pérdidas encadenadas" se refiere a una desafortunada situación en la que cada nueva relación sustitutiva que permite la terminación del proceso de duelo anterior es rota a su vez, acabando el paciente por desarrollar una depresión anaclítica persistente, con desesperanza, desvalimiento, desinterés por las relaciones interpersonales y, con relativa frecuencia, complicaciones médicas importantes (de Rivera, 1980, 1991). Los antidepresivos son raramente eficaces en este tipo de depresión, aunque pueden ofrecer una leve mejoría sintomática que coadyuva al tratamiento. La facilitación del proceso de duelo, la reactivación de la moral, la recuperación de las capacidades reparadoras y la ampliación del rango de vinculaciones sustitutivas posibles son los principales objetivos de la psicoterapia de la depresión anaclítica o de la secundaria a duelo patológico (Guex, 1950; Worden, 1991). El segundo subtipo depresivo que requiere un tratamiento fundamentalmente psicoterapéutico es la depresión caracteriológica, en la que el cuadro depresivo representa un episodio más o menos frecuente de fracaso funcional en una estructura patológica de la personalidad. Este es el caso de las personalidades narcisistas, en las que las imposibles autoexigencias de superación y grandeza acaban conduciendo a episodios depresivos con sensación de vergüenza y derrota, y el de las personalidades borderline, en las que la intensidad y fragilidad de sus relaciones interpersonales les conduce a experiencias continuas de traición y abandono, provocando crisis depresivas con sensación de rabia e impulsos autoagresivos. Refractarios al tra-

tamiento farmacológico y a las psicoterapias superficiales, estos pacientes sólo mejoran con procedimientos de orientación psicoanalítica como los descritos por Kohut, que permiten reparar los defectos narcisistas en el desarrollo de la personalidad (Masterson, 1981).

6. El tratamiento de las psicosis maníaco-depresivas

El tratamiento de la fase aguda de los episodios maníacos es bien simple, con una buena respuesta a los neurolépticos en casi todos los casos, solos o en combinación con eutimizantes como el carbonato de litio, la carbamazepina o el valproato. La hospitalización suele ser con frecuencia necesaria durante esta fase, más que nada para asegurar el cumplimiento del régimen medicamentoso y proteger al paciente de sus propias imprudencias. El tratamiento con Haloperidol, en dosis de 20 mg hasta 60 mg/día, asociado si es necesario con un neuroléptico sedante como la levopromazina, a dosis desde 100 mg hasta 300 mg preferentemente en una sola toma por la noche, asegura la remisión del cuadro agudo en un plazo de tiempo entre 7 y 20 días. El carácter recidivante del cuadro, sin embargo, hace mandatoria la aplicación de medidas preventivas de ulteriores recaídas, aspecto que constituye la parte más importante del tratamiento completo del enfermo. En algunos pacientes, que sólo han presentado un episodio maníaco, en los que hay claros componentes desencadenantes ambientales o farmacológicos, y que cuentan con un buen apoyo familiar, la decisión de establecer un tratamiento preventivo permanente puede postponerse, sin dejar por ello de someter al paciente a revisiones de control periódicas y de educarle, tanto a él como a sus familiares, en el conocimiento de los signos premonitorios de una nueva recaída.

Desde los primeros tiempos de la aplicación clínica del litio en las psicosis maníaco depresivas se sabe que en algunos pacientes el efecto profiláctico no se desarrolla hasta después de mantener niveles plasmáticos adecuados por lo menos durante seis meses (Baastrup, 1967). Los niveles recomendados hoy en día son de 0.5 a 0.7 mEq/l, que pueden obtenerse con dosis de 800 mg-1 200 mg por día en un adulto de tamaño medio, lo que representa un 30% menos de lo que durante mucho tiempo se consideraba adecuado. Según Schou (1988), esta nueva pauta no presenta grandes diferencias en cuanto a lo que al efecto profiláctico se refiere, y si disminuye de manera importante los efectos secundarios a largo plazo, tales como el aumento de peso, el temblor y la polidipsia. Es preciso tener en cuenta, por otra parte, que circunstancias que alteran el metabolismo hidroelectrolítico o la osmolaridad plasmática pueden modificar la litemia de manera peligrosa (ver tabla 8). En la combinación con neurolépticos, no parece haber mayores riesgo de toxicidad ni de daño cerebral permanente que en el uso aislado, siempre

TABLA V

Buena respuesta con litio

Síntomas "puros"
Ciclos largos
No síntomas intercrit
No abuso de alcohol
Historia familiar

TABLA VI

Pruebas pre-litio

Hemograma
Electrolitos
Creatinina y bun
T3, t4 y TSH
Análisis de orina
Historia dietética (Sal)

TABLA VII

La litemia se altera con:

Diarreas y vómitos
Dieta severa
Ejercicio intenso
Calor exagerado
Cirugía
Embarazo
Edad avanzada

TABLA VIII

Buena respuesta con carbamazepina

Síntomas psicóticos
Severidad de la manía
Ciclos rápidos
Poca historia familiar

TABLA IX

Pruebas pre-carbamazepina

Hemograma, reticulocitos
Plaquetas, leucocitos
Hierro, electrolitos
Función hepática
Tiroides: T3, T4 y TSH
BUN y análisis de orina
Historia hematológica

que no se superen dosis de 20 mg/día de haloperidol o equivalente (Schou, 1989). En contra de lo mantenido durante mucho tiempo, el tratamiento con Litio no parece ejercer efectos nefrotóxicos serios, por lo que la monitorización continuada de la creatinina plasmática, aclaramiento de creatinina, volumen urinario en 24 h. y capacidad de concentración renal ya no parecen ser tan necesarias (Schou, 1988b). Teniendo en cuenta que 46% de maníacos depresivos abusan o dependen del alcohol en algún período de sus vidas (Regier, 1990), es conveniente explorar psicoterapéuticamente este aspecto, recomendando el seguimiento de programas especializados (por ejemplo, alcohólicos anónimos) cuando parezca indicado.

Mientras que la eficacia preventiva del litio se hace más aparente en pacientes que presentan sintomatología afectiva pura (ver tabla 5), aquellos que presentan rasgos psicóticos u otras características atípicas tienden a responder mejor a la carbamazepina (ver tabla 8) (Lenzi, 1990). La dosificación eficaz de carbamazepina oscila entre 400 mg y 1200 mg /día, y, a diferencia del litio, los niveles plasmáticos no son demasiado informativos ni sobre el rango terapéutico ni sobre el tóxico, obteniéndose respuestas entre 5 y 13 microgr. según pacientes (Post, 1990). El efecto secundario más frecuente y peligroso de la carbamazepina es la granulocitopenia, que en la mayoría de los casos es benigna, manteniéndose generalmente por encima de los 3.500- 4.000 leucocitos. La analítica mínima que debe pedirse al iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos durante el mismo se presenta en la tabla 9. Si la alteración hemática se volviera más severa, con trombocitopenia y signos clínicos (menor resistencia a infecciones banales, petequias, gingivitis) la inmediata interrupción del tratamiento permite el regreso a los valores normales. La combinación de Litio y carbamazepina, además de algunas posibles ventajas terapéuticas, corrige la tendencia a la granulocito- y trombopenia (Post, 1990). Otro antiepiléptico, el valproato, también se revela efectivo en la psicosis maníacas atípicas, especialmente en los estados mixtos de hipomanía y depresión (Freeman, 1992). El clonazepam (rivotril), aunque mucho menos estudiado, también parece presentar propiedades antimánicas, sin que haya hasta el momento estudios convincentes sobre su valor preventivo ni sobre las peculiaridades de su acción (Chouinard, 1983).

Bibliografía

- AKISKAL, H. S.; McKINNEY, W. T.: *Depressive disorders: Toward a Unified Hypothesis. Science, 1973; 182:20-29.*
- ANGST, J.: *A prospective study on the course of af-*

- fective disorders, En: *Mood Disorders. Pharmacologic Prevention of Recurrences: Consensus Development Summaries*. NIMH, Office of Medical Applications of Research, Bethesda, Md., 1984.
- ANTON, R. F.; BURCH, E. A.: Amoxapina versus amitriptyline combined with perphenazine in the treatment of psychotic depression. *Am. J. Psychiatr.*, 1990; 147:1203-1208.
- ANTON, R. F.; HITRI, A.; DIAMOND, B.: Amoxapina treatment of psychotic depression. Dose effect and dopamine blockade. *J. Clin. Psychiatr.*, 1986; 4:32-36.
- BAASTRUP, P. C.; SCHOU, M.: Lithium as a prophylactic agent: its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 1967; 16:162-172.
- BECK, A. T.: *Cognitive therapy and the emotional disorders*. International Universities Press, New York, 1976.
- BECK, A. T.; RUSH, A. J.; SHAW, B. F.; EMERY, G.: *Cognitive therapy of depression*. Guilford Press, New York, 1979.
- BUNNEY, W. E.; WEHR, T. R.; GILLIN, J. C.; POST, R. M.; GOODWIN, F. K.; VAN KAMMEN, D. P.: The switch process in manic depressive psychosis. *Ann. Intern. Med.*, 1978; 7:319-335.
- CERONI, G. B.; NERI, C.; PEZZOLI, A.: Chronicity in major depression. *J. Affect. Disord.*, 1984; 7:123-132.
- CHOUINARD, G.; YOUNG, S. N.; ANNABLE, L.: Antimanic effect of clonazepam. *Biol. Psychiatry*, 1983; 18:451-466.
- COPPEN, A.; MONTGOMERY, S.; RAO, V.: Continuation therapy with amitriptyline in depression. *Br. J. Psychiatr.*, 1978; 133:28-33.
- DECHANT, K. L.; CLISSOLD, S. P.: Paroxetine. *Drugs*, 1991; 41:225-253.
- DE RIVERA, J. L. G.: El fenómeno "círculo vicioso" en la depresión. *Psiquis*, 1984; 5:104-107.
- DE RIVERA, J. L. G.: El tratamiento multidimensional en psiquiatría. En: A. Vela, Ed.. *Trastornos Psiquiátricos Resistentes al Tratamiento*. Organon, Barcelona, 1990; págs. 13-32.
- DE RIVERA, J. L. G.: La psicoterapia multidimensional. *Psiquis*, 1990; 11:207-210.
- DE RIVERA, J. L. G.: *Identity and Psychiatric Training*. *J. Psychiatr Neurosci*, 1980; 5:24-27.
- DE RIVERA, J. L. G.; TORRALBA, A.; DE LA MORERA, L.: Psicofisiología de la neurotransmisión colinérgica. *Informaciones Psiquiátricas*, 1979; 77:3-9.
- DE RIVERA, J. L. G.: *Psicosomática*. Capítulo 32, "Manual de Psiquiatría", 1980. Karpos, Madrid. pp. 767-856.
- DE RIVERA, J. L. G.: *Nuevas Orientaciones en Medicina Psicosomática*. Monografías de Psiquiatría, Jarpyo, Madrid, 1991.
- DE LAS CUEVAS, C.; HENRY, M.; DE RIVERA, J. L. G.; GARCIA-ESTRADA, A.; HERNANDEZ-ESTE VEZ, M. J.: Administración de fármacos anticolinérgicos en pacientes en tratamiento antipsicótico. *Anales Psiquiatr.*, 1991; 7:251-254.
- DE MONTIGNY, C.; GRUMBERG, P.; MAYER, A.; DESCHENNES, J.: Lithium induces a rapid relief of depression in tricyclic anti-depressant drug non-responders. *Br. J. Psychiatry*, 1981; 138:252-256.
- DI CONSTANZO, E.; SCHIAFFINO, F.: Lithium alone or in combination with carbamazepine for the treatment of rapid-cycling bipolar affective disorders. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1991; 83:456-459.
- FREEMAN, T. W.; CLOTHIER, J. L.; PAZZAGLIA, P.; LESEM, M. D.; SWAN, A. C.: A double blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am. J. Psychiatr.*, 1992; 149:108-111.
- GLASSMAN, A. H.; PEREL, J. M.: Niveles sanguíneos de antidepresivos tricíclicos y resultados clínicos. En: M.A. Lipton y Di Mascio, *Psicofarmacología*, 30 años de progreso. Espaxs, Barcelona, 1984.
- GUÉX, G.: *La névrose d'abandon*. Presses Universitaires de France, Paris, 1950.
- KELLER, M. B.; KLERMAN, G. L.; LAVORI, P. W.; FAWCETT, J. A.; CORYELL, W. ENDICOTT, J.: Treatment received by depressed patients. *JAMA*, 1982; 248:1848-1855.
- KELLER, M. B.; LAVORI, P. W.; RICE, J.; CORYELL, W.; HIRSCHFELD, R. M. A.: The persistent risk of chronicity in recurrent episodes of nonbipolar major depressive disorder: A prospective follow-up. *Am. J. Psychiatr.*, 1986, 143:24-34.
- KLEIN, D. F.; GITTELMAN, R.; QUITKIN, F.; RIFKIN, A.: *Diagnosis and drug treatment of Psychiatric disorders*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1980.
- KLERMAN, G. L.; WEISSMAN, M. M.; ROUSANVILLE, B. J.; CHEVRON, E. S.: *Interpersonal Psychotherapy of Depression*. Basic Books, New York, 1984.
- KRAMLINGER, K. G.; POST, R. M.: The addition of lithium carbonate to carbamazepine. Hematological and thyroid effects. *Am J. Psychiatr* 1990.
- LEIBENLUFT, E.; WHER, T. A.: Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *Am. J. Psychiatry*, 1992; 149:159-168.
- LENZI, A.; MARAZZIT, D.; LAZZERINI, F.: Clinical profile of carbamazepine responders. *Eur. J. Psychiatr.*, 1990, 4:31-35.
- LOOSEN, P. T.; SHELTON, R. S.: Thyroid hormones and antidepressant drugs. EN: J.D. Amsterdam, *Pharmacotherapy of Depression*, Marcel Dekker, New York, 1990.
- MASTERSON, J. F.: *The narcissistic and borderline disorders: An integrated developmental approach*. Brunner/Mazel, New York, 1981.
- MONTGOMERY, S. A.: The benefits and risks of 5-HT uptake inhibitors in depression. *Brit. J. Psychiatr.*, 1988; 153:7-10.
- ONTIVEROS, A.; FONTAINE, R.; EL/E, R.: Refractory depression: the addition of lithium to fluoxetine or desimipramine. *Acta Psychiatr. Stand.*, 1991; 83: 188-192.
- PRANGE, A. J.; MASON, G. A.; GARBUTT, J. C.: Thyroid axis syndromes in depression: definitions and interpretations. En: J. D. Amsterdam, *Pharmacotherapy of Depression*, Marcel Dekker, New York, 1990.
- PRIEN, R. F.; KUPFER, D. J.: Continuation drug therapy for major depression. How long should it be maintained? *Am. J. Psychiatr*, 1986; 143:18-23.
- PRIEN, R. F.: Long term treatment of affective disorders. En: *Psychopharmacology. The third generation of progress*. H.Y. Me/tzer, (Ed.), Raven Press, New York, 1987.
- PRUSOFF, B. A.; WEISSMAN, M. M.; KLERMAN, G. L.; ROUSANVILLE, B. J.: Research Diagnostic Criteria subtypes of depression: Their role as predictors of differential response to psychotherapy and drug treatment. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 1980; 37:796-801.

- SCHOU, M.: *On the significance of pharmacological and nonpharmacological factors when lithium prophylaxis fails.* *Acta Psychiatr. Scand.*(Suppl.345), 1988; 78: 119-123.
- REGIER, D. A.; FARMER, M. E.; RAYE, D. S.; LOCKE, 8. Z; KEITH, S. J.; JUDD, L. L.; GOODWIN, F. K.: *Comorbidity of mental disorders with drug and alcohol abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study.* *N. Engl. J. Med*, 1990.
- SCHOU, M.: *Effects of long term lithium treatment on kidney function: an overview.* *J. Psychiatr. Res*, 1988; 22:287-296.
- SCHOU, M.: *Lithium prophylaxis: Myths and realities.* *Am. J. Psychiatr.*, 1989; 146:573-576.
- STEIN, M. K.; RICKELS, K.; WEISE, C. C.: *Maintenance therapy with amitriptyline : a controlled trial.* *Am. J. Psychiatr.*, 1980; 137, 370-371.
- WORDEN, J. W.: *Grief counselling and grief therapy. A handbook for the mental health practitioner.* Tavistock/Routledge, London, 1991.
- YODIM, M. B. H.; DA PRADA, M.; AMREIN, R.: *The cheese effect and new reversible MAO-A inhibitors.* *J. Neural Transm.*, 1988 (Suppl); 26:1136.
- YOUNG, S. N.: *Use of tryptophan in combination with other antidepressant treatments: A review.* *J. Psychiatr. Neurosci.*, 1991; 16.241-246.