



Fundamentos de psicofarmacología clínica

Ian M Anderson
R Hamish McAllister-Williams

Fundamentos de psicofarmacología clínica

Primera edición en español traducida de la cuarta edición
en inglés

Fundamentos de psicofarmacología clínica

Ian M. Anderson, MA, MD, MRCP (UK) FRCPsych

Professor of Psychiatry
Neuroscience and Psychiatry Unit
The University of Manchester
Manchester, UK

**R. Hamish McAllister-Williams, MD, PhD,
FRCPsych**

Reader in Clinical Psychopharmacology
Institute of Neuroscience
Newcastle University
Newcastle upon Tyne, UK

Traducción:

Dra. María Elena Ortíz Salinas

Doctora en Psicología
Universidad Nacional Autónoma de México

Revisión técnica:

Dr. Hugo Sánchez Castillo

Doctor en neurociencias
Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México
Depto. de Psicobiología y Neurociencias, Sociedad Iberoamericana de Neurociencia Aplicada

Editor Responsable:

Lic. Georgina Moreno Zarco

Editorial El Manual Moderno



Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V.
Av. Sonora 206 Col. Hipódromo, C.P. 06100 Ciudad de México

Editorial El Manual Moderno Colombia S.A.S.
Carrera 12-A No. 79-03/05 Bogotá, DC

IMPORTANTE

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general en la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguro que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o farmacoterapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

Nos interesa su opinión, comuníquese con nosotros:

Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V.

Av. Sonora 206, Col. Hipodromo, Deleg. Cuauhtémoc. 06100 Ciudad de México, México

(52-55) 52-65-11-00

info@manualmoderno.com

quejas@manualmoderno.com

Título original de la obra:

Fundamentals of clinical psychopharmacology. Fourth edition.

Copyright © 2016 by British Association of Psychopharmacology.

CRC Press is an imprint of Taylor & Francis Group, an Informa business “All Rights reserved. Authorised translation from the English language edition published by CRC Press, a member of the Taylor & Francis Group LLC”.

“Todos los derechos reservados. Traducción autorizada de la edición en inglés publicada por CRC Press, miembro de Taylor & Francis Group LLC”.

ISBN: 978-1-4987-1894-3

Fundamentos de psicofarmacología clínica

D.R. © 2018 por Editorial El Manual Moderno S.A de C.V.

ISBN: 978-607-448-695-7 (versión electrónica)

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana,
Reg. núm. 39

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida sin permiso previo por escrito de la Editorial.

Para mayor información sobre

Catálogo de producto

Novedades

Distribuciones y más

www.manualmoderno.com

Director editorial y de producción:

Dr. José Luis Morales Saavedra

Editora de desarrollo/Asociada:

Tania Flor García San Juan

Diseño de portada:

LDG. José Antonio Villavicencio Gómez





Dedicatoria

Este libro está dedicado a la memoria de Ian Reid, quien murió de manera prematura en 2014 después de una breve enfermedad. Ian fue coeditor de las tres primeras ediciones de *Fundamentos de psicofarmacología clínica* y contribuyó en la elaboración de varios capítulos. Sin él no se habrían publicado las primeras ediciones y, en consecuencia, tampoco ésta. Ian se sentía orgulloso de haber sido uno de los primeros en proponer la hipótesis neurotrófica y de neuroplasticidad de la acción antidepresiva y era bien conocido por su gran inteligencia, ingenio e iconoclasia. Puede leer más acerca de Ian en el boletín informativo de *British Association for Psychopharmacology* (BAP) correspondiente a diciembre de 2014 (<http://www.bap.org.uk/pdfs/BAPNewsletterDec2014.pdf>). Se le extraña mucho tanto a nivel profesional como personal.



Contenido

[Prólogo](#)

[Prefacio](#)

[Reconocimientos](#)

[Editores](#)

[Nota sobre la nomenclatura](#)

[Lista de abreviaturas](#)

[Colaboradores](#)

[1. Neurofarmacología y acción de los fármacos](#)

Sarah E. Gartside y Charles A. Marsden

[2. Farmacocinética y farmacodinámica](#)

Ian M. Anderson

[3. Antipsicóticos](#)

Frances Cheng, Peter B. Jones y Peter S. Talbot

[4. Antidepresivos y terapia electroconvulsiva \(TEC\)](#)

Chris Smart, Ian M. Anderson y R. Hamish McAllister-Williams

[5. “Estabilizadores del estado de ánimo” y otros tratamientos para el trastorno bipolar](#)

Allan H. Young y Sarah C. Wooderson

[6. Ansiolíticos e hipnóticos](#)

David S. Baldwin y Nupur Tiwari

[7. Drogas de abuso](#)

Anne Lingford-Hughes y Mark Daglish

[8. Fármacos para la demencia y el deterioro cognitivo](#)

Mehran Javeed, Ian M. Anderson e Iracema Leroi

[9. Fármacos usados en trastornos de la personalidad y alteraciones conductuales](#)

Birgit A. Völlm e Ian M. Anderson

[10. Tratamientos farmacológicos para trastornos de niños y adolescentes](#)

David R. Coghill

[11. La prescripción en la práctica clínica](#)

Peter M. Haddad y Angelika Wieck

[12. Metodología del ensayo clínico](#)

Stephen M. Lawrie y R. Hamish McAllister-Williams

[Apéndice 1.* Farmacobiología del estrés y del trastorno de estrés postraumático \(TEPT\)](#)

Hugo Sánchez Castillo, Diana Berenice Paz Trejo, Pavel Zárate González y Fabián Vergara Ovalle

Apéndice 2.* Inhalantes: su consumo en México

*Hugo Sánchez Castillo, Diana Berenice Paz Trejo, Kenji B. Valencia
Flores y Pavel Zárate González*

* Nota del editor: los apéndices 1 y 2 no forman parte de la edición original en inglés. Son un complemento de la información, conocimiento e interpretación para la zona geográfica de Latinoamérica, y están incluidos con la autorización de Ian M. Anderson y R. Hamish McAllister-Williams y no son una responsabilidad derivada de la editorial de origen.



Prólogo

Es un placer escribir el prólogo de esta prestigiosa, y muy esperada, nueva edición de *Fundamentos de psicofarmacología clínica*. El presente volumen es un componente clave del compromiso de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) de asegurar el acceso de una amplia audiencia a información precisa, objetiva y basada en la evidencia a través de diferentes actividades y medios. Fiel a los valores de la BAP, la obra abarca el campo de la disciplina, del modo de acción y los efectos colaterales de los fármacos, a través de los aspectos clave de la biología de los trastornos psiquiátricos, hasta el metaanálisis de ensayos clínicos. Siempre que es posible, el libro responde a las directrices prácticas generadas por el *UK National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y la propia BAP. Los editores y autores deben ser elogiados por presentar un texto tan completo y actualizado que será de gran utilidad para los estudiantes de psiquiatría y los profesionales, lo mismo en sus tareas cotidianas que como un libro de referencia accesible y conciso. Me uno también al homenaje y gratitud de los autores hacia el fallecido Ian Reid por su papel fundamental en la coedición y contribución a las ediciones anteriores.

No existe otra área de la medicina en que un libro como éste, que resume la ciencia y la práctica de la prescripción terapéutica, sea considerado en otros términos que no sean los de su valor e importancia. Aun así, se mantiene la idea de una minoría vociferante de que los fármacos usados en psiquiatría son, en el mejor de los casos, ineficaces, y, en el peor, peligrosos, y de que su uso, por lo regular, si no es que siempre, es inapropiado. Además, es común que se acuse a quienes realizan investigación o apoyan la psicofarmacología de estar en la nómina de la industria farmacéutica. La prueba de que dichas opiniones son insostenibles e injustas se encuentra en la lectura cuidadosa de este texto o en el escrutinio atento de la lista de autores. No obstante, las críticas destacan la necesidad de que todos quienes defendemos el importante papel que juegan los medicamentos en el tratamiento de personas con trastornos de salud mental garanticemos la justificación y transparencia de nuestras acciones y opiniones en relación con cualquier conflicto de interés real o percibido. Ciertamente, es crucial que cualquiera que recete medicamentos psicotrópicos lo haga con un conocimiento sólido de la

ciencia subyacente y la evidencia clínica, y que presente a sus pacientes de manera equilibrada los pros y contras de los medicamentos (Harrison *et al.*, 2011). Pero esos principios se aplican por igual a quienes estudian o defienden intervenciones psicológicas o de otro tipo, ya que también son susceptibles al sesgo, el error y los conflictos, aunque a menudo éstos son ignorados y su definición es menos precisa (Nutt y Sharpe, 2008).

Sin embargo, el verdadero argumento a favor de la psicofarmacología es que los fármacos funcionan con tamaños del efecto comparables a los de la medicina general (Leucht *et al.*, 2012). No se deberíamos estar a la defensiva en lo que respecta a las comparaciones con tratamientos psicológicos (Huhn *et al.*, 2014). Por ejemplo, usando una metodología comparable, el beneficio clínico de los antidepresivos es por lo menos equiparable al de los tratamientos psicológicos para la depresión, incluso después de tomar en cuenta estudios no publicados de esos fármacos (Turner *et al.*, 2008; Cuijpers *et al.*, 2014). En el tratamiento intensivo de la esquizofrenia, el uso de fármacos tiene efectos de moderados a grandes, mientras que la terapia cognitiva agrega sólo un beneficio de pequeño a moderado, que es menor en estudios más rigurosos en términos metodológicos (Leucht *et al.*, 2013; Jauhar *et al.*, 2014). En esencia, ya sea que el vaso psicofarmacológico se vea mitad lleno o mitad vacío, la conclusión sobre las psicoterapias debería ser igual de crítica.

Ninguno de esos argumentos pretende minimizar el lugar de los tratamientos psicológicos en la psiquiatría —también funcionan y a menudo son preferidos por los pacientes—, sino resaltar que todos los pacientes merecen un consejo claro y exacto sobre los tratamientos psicofarmacológicos y psicológicos eficaces, así como acceso a los mismos. En este contexto, la nueva edición de *Fundamentos de psicofarmacología clínica* ofrece un resumen equilibrado y valioso de la evidencia sobre la eficacia, indicaciones y mecanismos de acción de los fármacos psicotrópicos actuales. El libro será de gran valor clínico y brindará una síntesis clara de la evidencia psicofarmacológica, así como una defensa en contra de críticas inapropiadas o infundadas.

Paul J. Harrison
Professor of Psychiatry
University of Oxford
Oxford, United Kingdom
President

*British Association for Psychopharmacology
Cambridge, United Kingdom*

REFERENCIAS

1. Harrison PJ, Baldwin DS, Barnes TRE et al. No psychiatry without psychopharmacology. *Br J Psychiatry* 2011; 199: 263–265.
2. Nutt DJ, Sharpe M. Uncritical positive regard? Issues in the efficacy and safety of psychotherapy. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 3–6.
3. Leucht S, Hierl S, Kissling W. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: Review of meta-analyses. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 97–106.
4. Huhn M, Tardy M, Spinelli LM et al. Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: A systematic overview of meta-analyses. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 706–715.
5. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*. 2008; 358: 252–260.
6. Cuijpers P, Turner EH, Mohr DC et al. Comparison of psychotherapies for adult depression to pill placebo control groups: A meta-analysis. *Psychol Med*. 2014; 44: 685–695.
7. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013; 382: 951–962.
8. Jauhar S, McKenna PJ, Radua J. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *Br J Psychiatry*. 2014; 204: 20–29.



Prefacio

Han pasado muchos años desde que se publicó en 2002 la primera edición de *Fundamentos de psicofarmacología clínica*. Se pretendía que el libro fuese un texto práctico, conciso, asequible y actualizado con frecuencia, que cumpliera las necesidades de estudiantes y profesionales que buscaban mantenerse al día del estado del arte de la psicofarmacología. ¿A qué se debe la brecha de nueve años entre las ediciones de 2004, 2006 y ésta? Las razones incluyen una ralentización en el desarrollo de fármacos, lo que se traduce en una disminución de los clínicamente disponibles, el ambiente financiero y de mercado — sobre todo desde 2008—, y cierta fatiga por parte de autores y editores. Estamos, por ende, agradecidos con el editor por su disposición a comprometerse a hacer esta nueva edición más asequible y, esperamos, más accesible a una audiencia más amplia, en particular estudiantes. También nos sentimos muy agradecidos con los autores —colaboradores antiguos y recientes— por ofrecer su tiempo y experiencia. Este libro fue desarrollado en el Curso de *Psychopharmacology Course for Psychiatrists in Training*, de la *British Association for Psychopharmacology*, que a su vez dio lugar a las aclamadas *Masterclasses in Clinical Psychopharmacology* para todos los clínicos que participan en la prescripción. Asimismo, este libro forma parte de la fuerte tradición educativa de la BAP (adelante se encontrarán más detalles).

El propósito de este volumen es ofrecer un conjunto actualizado y clínicamente relevante de información sobre los fármacos en el contexto del conocimiento actual, sobre las bases biológicas de los trastornos que tratan. Para esta nueva edición actualizamos todos los capítulos e incluimos uno nuevo sobre la prescripción práctica. Eso permitió corregir errores inevitables y mantener la prescripción de medicamentos en el contexto de las directrices del *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE, por sus siglas en inglés). Además de su evidente relevancia en Reino Unido, NICE sigue siendo la autoridad más influyente, completa y coherente del mundo en la creación de directrices basadas en la evidencia. No obstante, cada vez es más común que estas sugerencias se interpreten de forma limitada y pueden ser empleadas más como restricción en la elección que como facilitadoras de la buena práctica. En consecuencia, debido a los complejos procedimientos y a los

compromisos políticos que en ocasiones subyacen a dichas directrices, resulta fundamental hacer una evaluación crítica de la evidencia y adoptar un sano escepticismo al respecto. Como en las ediciones anteriores, para facilitar la lectura no incluimos citas en el texto. Las referencias clave, incluyendo los estudios clínicos mencionados, se presentan al final de cada capítulo con otras lecturas adicionales.

Los colaboradores de esta edición son psicofarmacólogos destacados, sobre todo de Reino Unido, pero el contenido del libro se ha desarrollado a lo largo de ediciones subsecuentes y debemos agradecer a todas las personas que han contribuido a ello durante todos estos años, por lo que aparecen en los reconocimientos. En particular, queremos reconocer la contribución del profesor Ian Reid, a quien se dedica esta edición.

La BAP se fundó en 1974 con la intención general de unir a profesionales de disciplinas clínicas y experimentales, de la investigación realizada con humanos y con animales, así como a integrantes de la industria farmacéutica involucrados en el estudio de la psicofarmacología. Es una de las asociaciones nacionales más grandes de este tipo en el mundo. La BAP organiza reuniones científicas, fomenta la investigación y la enseñanza, alienta la publicación de investigaciones, produce directrices clínicas, publica el *Journal of Psychopharmacology* y ofrece al público orientación e información en temas relevantes para la psicofarmacología. Usted puede descargar del sitio web de la asociación las directrices basadas en la evidencia para su uso personal. La BAP también ha desarrollado un recurso en línea para el desarrollo profesional continuo (DPC) que se amplía y actualiza con frecuencia. Esto, aunado a las diversas reuniones presenciales organizadas por la BAP, se recomienda a cualquiera que desee obtener más información, además de la presentada en este libro.

La membresía a la BAP está abierta a cualquiera con un grado relevante relacionado con la neurociencia, incluyendo grados en medicina clínica, enfermería o farmacéutica. Si está interesado en cualquier aspecto de la psicofarmacología, le recomendamos ampliamente que considere unirse a la asociación. Puede encontrar más información en el sitio web <http://www.bap.org.uk>.

Ian M. Anderson
R. Hamish McAllister Williams
British Association for Psychopharmacology
Cambridge, United Kingdom



Reconocimientos

Agradecemos a todas las personas que contribuyeron en ediciones anteriores o que participaron en el desarrollo del material:

Prof. Clive Adams Prof. Eileen Joyce
Dr. Harry Allen Prof. Robert Kerwin
Dr. David Balfour Prof. David King
Prof. Thomas Barnes Prof. Shôn Lewis
Dr. Geoff Bennet Dr. Andrea Malizia
Prof. Steve Cooper Dr. Jan Melichar
Prof. Philip Cowen Prof. David Nutt
Prof. Bill Deakin Prof. Veronica O’Keane
Dr. Collin Dourish Prof. Carmine Pariente
Prof. Barry Everitt Prof. Lyn Pilowsky
Prof. Nicol Ferrier Prof. Ian Reid
Dr. Sophia Frangou Prof. Craig Ritchie
Prof. Guy Goodwin Dr. Clare Stanford
Prof. Chris Hollis Dr. Mike Travis
Prof. John Hughes Dr. Stuart Watson



Editores

Ian M. Anderson, BA, MA, MBBS, MD, MRCP (UK) y FRCPsych es *Professor of Psychiatry* en la Neuroscience and Psychiatry Unit, *University of Manchester*, así como honorary consultant psychiatrist en el *Manchester Mental Health and Social Care Trust*.

El profesor Anderson fundó el *Specialist Service for Affective Disorders en Manchester*, del que fue director hasta 2011. Sus temas de investigación incluyen la etiología y tratamiento de los trastornos del estado de ánimo, los mecanismos de acción de los antidepresivos y la psiquiatría basada en la evidencia. Dirigió el grupo de desarrollo de directrices para la actualización de los lineamientos de NICE para la depresión clínica, realizada en 2009, y es autor por consenso de varias normas para el tratamiento de la *British Association for Psychopharmacology (BAP)*, asociación de la que fue secretario general.

R. Hamish McAllister-Williams, BSc, MBChB, PhD, MD y FRCPsych es *Reader in Clinical Psychopharmacology* en el *Institute of Neuroscience* de la *Newcastle University* así como psiquiatra asesor honorario de la *Regional Affective Disorders Service, Northumberland Tyne and Wear NHS Foundation Trust*.

El doctor McAllister-Williams es el asesor principal en el nivel terciario del *Regional Affective Disorders Service*, con base en Newcastle, para pacientes con trastornos del estado de ánimo refractarios al tratamiento. Su investigación se enfoca en la patofisiología y el tratamiento de trastornos afectivos bipolares y unipolares, y es autor de las directrices por consenso de la BAP para el tratamiento de la depresión. Fue secretario general de la BAP y en 2012 fue designado como su director de educación.



Nota sobre la nomenclatura

La clasificación o nomenclatura actual de los fármacos psicotrópicos puede no ser útil para comprender su empleo en la clínica o la farmacología. En el uso clínico, ha crecido de manera azarosa con inconsistencias en si los fármacos se clasifican de acuerdo con su estructura química, historia, efectos clínicos o farmacología. Es un poco mejor la propuesta de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Sistema de Clasificación Anatómica Terapéutica Química (<http://www.who.int/classifications/atcddd/en/>), que divide los fármacos según el órgano o sistema en que actúan y sus propiedades químicas, farmacológicas y terapéuticas. Por ejemplo, los antipsicóticos se clasifican de acuerdo con su estructura química, mientras que los antidepresivos, en función de la farmacología. Muchos fármacos se colocan en la categoría de “otros”, lo que puede ser un problema particular con los compuestos más recientes; además, los que actúan en varios trastornos no se ajustan con facilidad a los esquemas actuales (p. ej., los “antidepresivos” también son fármacos de primera línea en el tratamiento de los trastornos de ansiedad, y los “antipsicóticos” más recientes son eficaces para la depresión).

En respuesta a esta situación, un equipo, con el apoyo de cuatro organizaciones importantes de neuropsicofarmacología, propuso una nomenclatura multiaxial, basada en la farmacología, para los medicamentos psiquiátricos (nomenclatura fundamentada en la neurociencia o nomenclatura-bN) que han sido probados en el campo (<http://www.ecnp.eu/projects-initiatives/nomenclature.aspx>). La versión final publicada tiene cuatro ejes: el 1 identifica el blanco farmacológico principal y el modo de acción; el 2, las indicaciones aprobadas; el 3, la eficacia y efectos secundarios, y el 4, la neurobiología humana y la animal. La nomenclatura-bN puede descargarse como una aplicación gratuita en teléfonos con sistema Android, así como en iPhones y iPads.

Pese a la insatisfacción con la nomenclatura actual y al deseo de aplicar el conocimiento farmacológico al uso clínico de los medicamentos, queda por ver si el nuevo sistema llegará a ser de empleo general. Dado que todavía se carece de conocimiento suficiente sobre los mecanismos de acción clave de los fármacos usados en psiquiatría y de la forma en que su farmacología se relaciona con su acción clínica, la clasificación del eje 1 debe considerarse provisional. Además, el sistema multiaxial es algo

engorroso para el uso clínico. En consecuencia, decidimos no adoptar en este libro el sistema de nomenclatura-bN. Por razones de facilidad conservamos la clasificación histórica, basada en la clínica (y ciertamente imperfecta) de los medicamentos, pero además detallamos su farmacología conocida en la actualidad.

Ian M. Anderson
R. Hamish McAllister-Williams



Lista de abreviaturas

1-PP: 1-(2-pirimidinil) piperazina.
2-AG: 2-araquidonilglicerol.
5-HT: 5-hidroxitriptamina, serotonina.
5-HTP: 5-hidroxitriptófano.
5-HTPDC: 5-HTP descarboxilasa.
5-HIAA: ácido 5-hidroxiindolacético.
5-HTT: transportador 5-HT.
5-HTTLPR: transportador de serotonina ligado al promotor de polimorfismo.
AC: adenilato ciclasa.
ACE: enzima convertidora de angiotensina.
ACh: acetilcolina.
AChE: acetilcolinesterasa.
AChEI: inhibidor de la acetilcolinesterasa.
AD: enfermedad de Alzheimer.
ADAS-cog: subescala cognitiva de la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer.
ADH: hormona antidiurética.
ADHD: trastorno de hiperactividad con déficit de atención.
ADL: actividades de la vida diaria.
ALDH: aldehído deshidrogenasa.
AMP: adenosina monofosfato.
AMPA: amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazol propionato.
AMTS: puntuación del Test Mental Abreviado.
AP5: ácido 2-amino-5-fosfopentanoico.
ApoE: apolipoproteína E.
APP: proteína precursora amiloide.
ASD: trastorno del espectro autista.
ATP: adenosina trifosfato.
ATPase: adenosina trifosfatasa.
ABC: área bajo la curva.
 β -CCE: etil- β -carbolina-3-carboxilato.
TB: trastorno bipolar.
BDI: Inventario de Depresión de Beck.
BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro.

BDZ: benzodiazepina.

BEHAVE-AD: Escala de Patología Conductual en la Enfermedad de Alzheimer.

BNF: Formulario Nacional Británico.

BSDP: síntomas conductuales y psiquiátricos de la demencia.

CA²⁺: calcio.

cAMP: adenosina monofosfato cíclico, AMP cíclico.

CB: cannabinoide.

TCC: terapia cognitivo-conductual.

CCK: colecistoquinina.

CCK4: colecistoquinina tetrapéptido.

VCD: valoración clínica de la demencia.

ChAT: colina acetiltransferasa.

ECBIC: entrevista clínica basada en la impresión de cambio.

Cl: cloruro.

C_{max}: concentración máxima de plasma (farmacocinética).

SNC: sistema nervioso central.

CO₂: dióxido de carbono.

CoA: coenzima A.

COMT: catecol-O-metiltransferasa.

COX-2: ciclooxigenasa-2.

C_p: concentración de plasma (farmacocinética).

CRE: elementos de respuesta de cAMP.

CREB: proteína de unión al elemento de respuesta de cAMP.

CRF: factor de liberación de corticotrofina.

PCR: proteína C reactiva.

CSF: líquido cerebroespinal.

CYP/CYP450: citocromo P450.

D: dopamina (usada para la terminología de receptor).

DA: dopamina.

DAG: diacilglicerol.

DAT: transportador de dopamina.

DβH: dopamina-β-hidroxilasa.

DOPA: dihidroxifenilalanina.

DOPAC: ácido dihidroxifenilacético

DOPADC: DOPA descarboxilasa.

DSM-IV/5: cuarta/quinta revisión del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (American Psychiatric Association).

EAAT: transportadores de aminoácidos excitatorios.
ECG: electrocardiograma.
TEC: terapia electroconvulsiva.
EEG: electroencefalograma.
EPSE: efectos secundarios extrapiramidales.
UE: Unión Europea.
FBC: conteo sanguíneo completo.
FMO: monooxigenasa que contiene flavina.
G: nucleótido guanina.
GABA: ácido γ -aminobutírico.
GAD: trastorno de ansiedad generalizada, ácido glutámico descarboxilasa.
GBL: gamma-butirolactona.
BPC: buena práctica clínica.
GDP: guanosina difosfato.
GFR: tasa de filtración glomerular.
GHB: gamma-hidroxibutirato.
GI: gastrointestinal.
 G_i : proteína G inhibitoria.
GIRK: canal de potasio rectificado internamente asociado a la proteína G.
GluT: transportador de glutamato.
GlyT: transportador de glicina.
GPCR: receptor acoplado a proteína G.
 G_s : proteína G estimuladora.
GTP: guanosina trifosfato.
GTPase: guanosina trifosfatasa.
GSK-3 β : glucógeno sintasa quinasa 3 beta.
H: histamina.
HERG: gen humano relacionado al gen eter-a-go-go.
HLA: antígeno leucocitario humano.
HPA: hipotalámico-hipofisiario-adrenal.
TRH: terapia de reemplazo hormonal.
HVA: ácido homovanílico.
AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria.
ICD-10: décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (OMS).
IDDD: Entrevista sobre el Deterioro de la Vida Diaria en la Demencia.
 I_{K1} : canal rectificador retardado de K^+ .
IL-6: interleucina-6.

im: intramuscular.
IP₃: inositol trifosfato.
TIP: terapia interpersonal.
ITT: intención de tratar.
iv: intravenosa.
K⁺: potasio.
LAAM: levo-alfa-acetilmetadol.
LATI: transportador 1 de aminoácidos tipo_L.
LC: locus cerúleo.
_L-DOPA: L-dihidroxifenilalanina.
PFH: pruebas de función hepática.
LOCF: última observación realizada.
LSD: ácido lisérgico dietilamida.
LTA: área tegmental lateral.
LTP: potenciación a largo plazo.
mACh(R): acetilcolina muscarínico (receptor).
MAO: monoamina oxidasa.
MAOI: inhibidor de monoamina oxidasa.
MAPK: proteína quinasa activada por mitógenos.
MDA: metilendioxiánfetamina/metilendioxiánfetamina.
MDMA: metilendioxi metanfetamina/metilendioxi metanfetamina.
MDPV: 3,4-metilendioxi pirovalerona.
MEMO: unidad de supervisión de medicinas.
Mg²⁺: magnesio.
mGLuR: receptor metabotrópico de glutamato.
MHPG: 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol.
MHRA: Autoridad Reguladora de Medicinas y Productos para el Cuidado de la Salud (Reino Unido).
MK-801: dizocilpina.
MMRM: modelo de medidas repetidas de efectos mixtos.
MMSE: miniexamen del estado mental.
MPAC: compuesto atenuador de proteína metal.
M-PEM: evento de supervisión de prescripción modificada.
MT: metoxitiramina, melatonina.
MTA: estudio de tratamiento multimodal del ADHD.
NA: noradrenalina (norepinefrina).
Na⁺: sodio.
nACh(R): receptor de acetilcolina nicotínico.

NARI: inhibidor de la recaptación de noradrenalina.
NaSSa: antidepresivo específico a noradrenalina y serotonina.
NAT: transportador de noradrenalina.
NICE: *National Institute for Health and Care Excellence* (Reino Unido).
NK: neuroquinina.
NM: normetanefrina.
NMDA: N-metil D -aspartato.
SNM: síndrome neuroléptico maligno.
INP: inventario neuropsiquiátrico.
NPY: neuropéptido Y.
NSAID: fármaco antiinflamatorio no esteroideo.
NT: neurotensina.
TOC: trastorno obsesivo-compulsivo.
OPCS: Oficina de Encuestas y Censos de Población (Reino Unido).
OR: razón de momios.
OX: orexina.
PAG: sustancia gris periacueductal.
PCB: bifenil policlorado.
PCP: fenciclidina.
PEM: supervisión del evento de prescripción.
PET: tomografía por emisión de positrones.
PHQ-9: cuestionario sobre la salud del paciente-9.
PLC: fosfolipasa-C.
PNMT: feniletanolamina-N-metiltransferasa.
PPAR γ : peroxisoma proliferador activado del receptor gamma.
PPI: participación pública y del paciente.
MRRP: medida del resultado reportado por el paciente.
TEPT: trastorno de estrés postraumático.
Q: cantidad del fármaco (farmacocinética).
QTc: intervalo entre las ondas Q y T del electrocardiograma.
ECA: ensayo controlado aleatorizado.
MOR: movimiento ocular rápido.
RIMA: inhibidor reversible de monoamino oxidasa-A.
RTK: receptor de tirosina quinasa.
SCEM: supervisión especializada de cohortes.
SERT: transportador de serotonina (5-HT).
SIADH: síndrome de secreción inapropiada de ADH.
SJS: síndrome de Stevens-Johnson.

SMARTS: Supervisión Sistemática de Eventos Adversos Relacionados con Tratamientos.

SmPC: resumen de características del producto.

SNAP-25: proteína 25 asociada al sinaptosoma.

SNRI: inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único.

SSRI: inhibidor selectivo de recaptación de serotonina.

SBCAR: superficie bajo la curva acumulativa de respuesta.

$t_{1/2}$: vida media (farmacocinética).

T3: triyodotironina.

TCA: antidepresivo tricíclico.

TH: tirosina hidroxilasa.

THA: tacrina, tetrahidroaminoacridina.

THC: δ -9-tetrahidrocannabinol.

t_{max} : tiempo para la concentración máxima (pico) de plasma.

TNF α : factor α de necrosis del tumor.

TPH: triptofano hidroxilasa.

TRH: hormona liberadora de tirotropina.

TRK-B: receptor de tropomiosina quinasa β .

TSH: hormona estimuladora de la tiroides.

UK: Reino Unido.

US/EUA: Estados Unidos/Estados Unidos de América.

V_d : volumen de distribución (farmacocinética).

VGAT: transportador vesicular de GABA (también VIAAT).

VGLUT: transportador vesicular de glutamato.

VIAAT: transportador vesicular de aminoácidos inhibidores (también VGAT).

VMAT: transportador vesicular de monoamina.

VNTR: número variable de repeticiones en tándem.

VTa: área tegmental ventral.

Zn²⁺: zinc.



Colaboradores

Ian M Anderson

Neuroscience and Psychiatry Unit
The University of Manchester
Manchester, United Kingdom

David S Baldwin

Department of Psychiatry
University of Southampton
Southampton, United Kingdom

Frances Cheng

Department of Psychiatry
The University of Hong Kong
Pokfulam, Hong Kong

David R Coghill

Division of Neuroscience
University of Dundee
Dundee, United Kingdom

Mark Daglish

Hospital Alcohol and Drug Service
Royal Brisbane & Women's
Hospital
Brisbane, Queensland, Australia

Sarah E Gartside

Institute of Neuroscience
Newcastle University
Newcastle upon Tyne,
United Kingdom

Peter M Haddad

Department of Psychiatry
Greater Manchester West Mental

Health NHS Foundation Trust
and

The University of Manchester
Salford, United Kingdom

Mehran Javeed

Department of Old Age Psychiatry
Manchester Mental Health and
Social Care NHS Trust
Manchester, United Kingdom

Peter B Jones

Department of Psychiatry
University of Cambridge
Cambridge, United Kingdom

Stephen M Lawrie

Division of Psychiatry
The University of Edinburgh
Edinburgh, United Kingdom

Iracema Leroi

Institute of Brain, Behaviour and
Mental Health
The University of Manchester
Manchester, United Kingdom

Anne Lingford-Hughes

Centre for Neuropsychopharmacology
Imperial College London
London, United Kingdom

Charles A Marsden

School of Life Sciences
University of Nottingham
Nottingham, United Kingdom

R Hamish McAllister-Williams

Institute of Neuroscience
Newcastle University
Newcastle upon Tyne,
United Kingdom

Chris Smart

Institute of Neuroscience
Newcastle University
Newcastle upon Tyne,
United Kingdom

Peter S Talbot

Wolfson Molecular Imaging Centre
The University of Manchester
Manchester, United Kingdom

Nupur Tiwari

Department of Psychiatry
University of Southampton
Southampton, United Kingdom

Birgit A Völlm

Institute of Mental Health
University of Nottingham
Nottingham, United Kingdom

Angelika Wieck

Department of Psychiatry
Manchester Mental Health and
Social Care NHS Trust and
The University of Manchester
Manchester, United Kingdom

Sarah C Wooderson

Centre for Affective Disorders
King's College London
London, United Kingdom

Allan H Young

Centre for Affective Disorders

King's College London

London, United Kingdom



Capítulo 1

Neurofarmacología y acción de los fármacos

Sarah E. Gartside y Charles A. Marsden

INTRODUCCIÓN

Este capítulo está enfocado en la neurotransmisión y en los mecanismos mediante los cuales es afectada por fármacos psicotrópicos.

- La mayor parte de los fármacos usados en psiquiatría, así como de las drogas psicotrópicas no terapéuticas, alteran la neurotransmisión.
- En general, los fármacos actúan tanto a nivel **presináptico**, donde influyen los niveles del neurotransmisor en el espacio sináptico, como a nivel **posináptico**, en calidad de agonistas, antagonistas o moduladoras de los receptores posinápticos.

NEUROTRANSMISIÓN

- La neurotransmisión describe el proceso por el cual la información se transfiere de una neurona a otra (o a otro tipo de célula) a través del espacio intersináptico (figura 1-1).

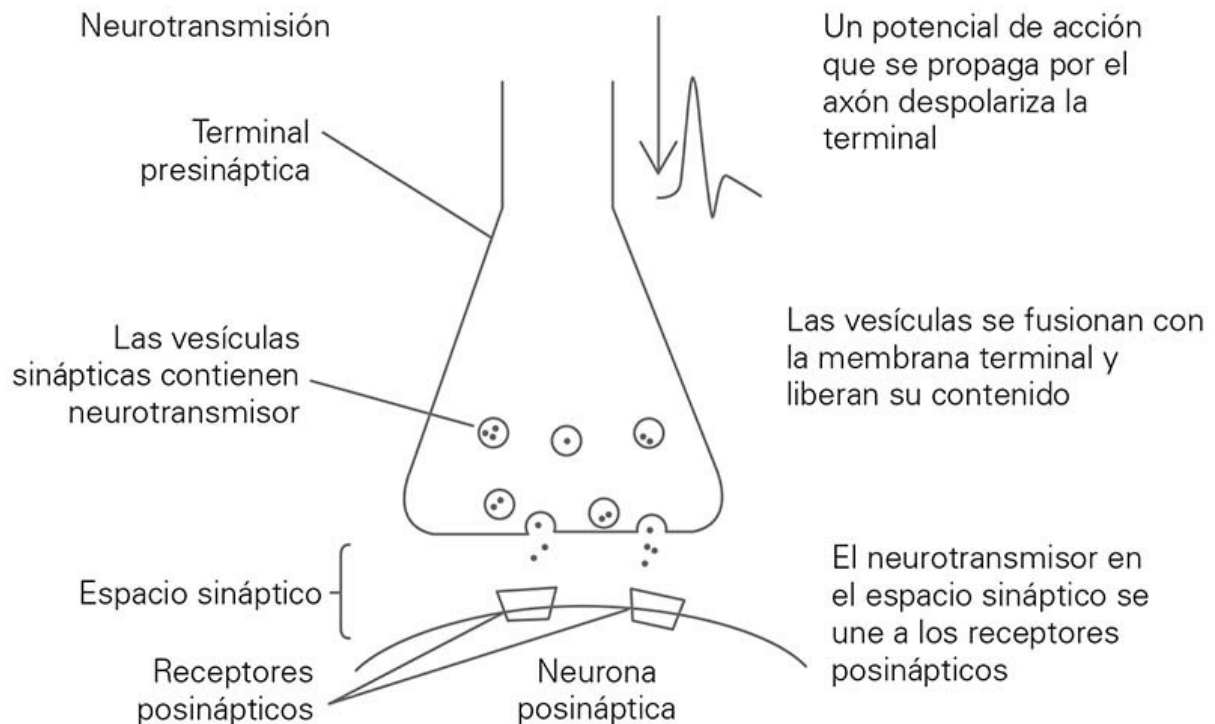


Figura 1-1. La transmisión sináptica involucra la liberación del neurotransmisor desde la terminal nerviosa presináptica y su unión con el receptor posináptico para producir un cambio en la función (excitación o inhibición) de la neurona postsináptica.

Este proceso incluye:

- La liberación de un neurotransmisor desde la terminal nerviosa presináptica en respuesta a la llegada de un potencial de acción.
 - La activación subsecuente de un receptor membranar de la neurona postsináptica.
- La activación del receptor posináptico puede dar lugar a:
 - Excitación: despolarización de la membrana.
 - Inhibición: hiperpolarización de la membrana.
 - Esos cambios en la membrana pueden deberse a:
 - Un efecto directo sobre un canal iónico (neurotransmisión rápida; figura 1-2).

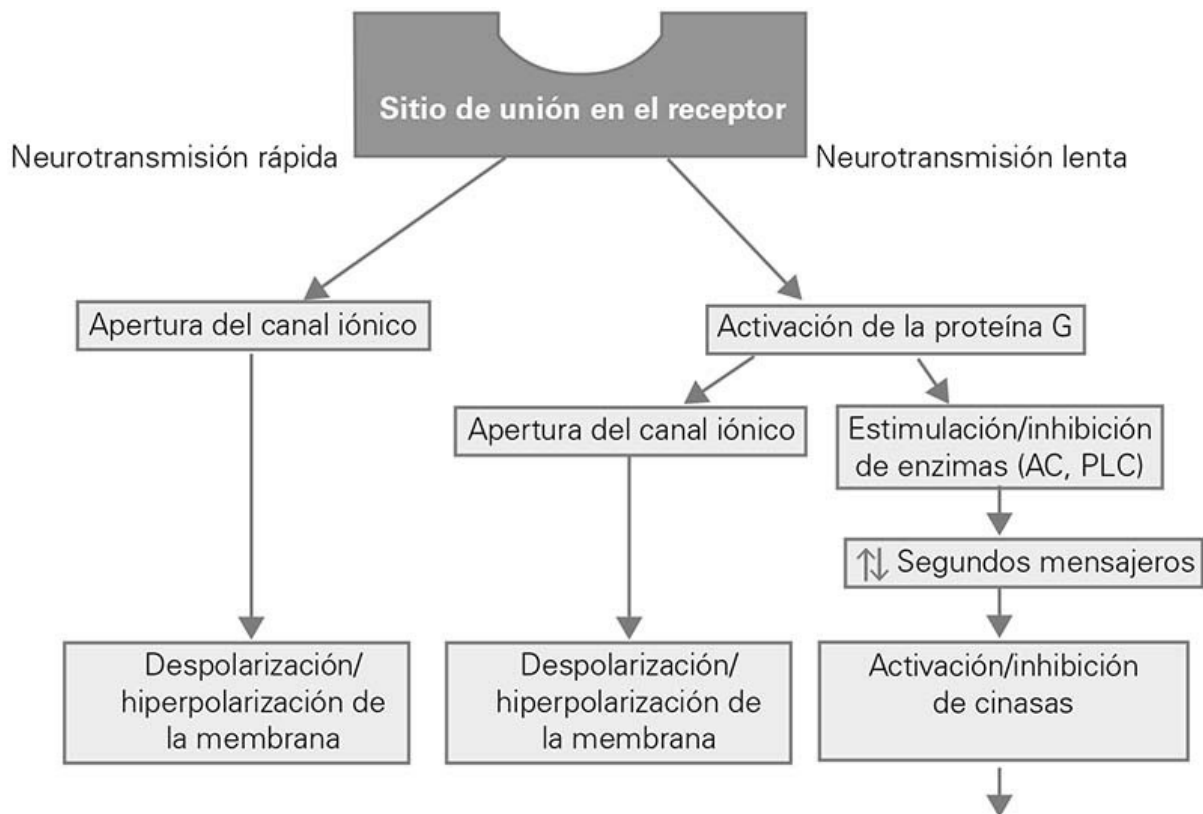


Figura 1-2. La neurotransmisión rápida es mediada por canales iónicos compuerta-ligando (como los receptores de glutamato NMDA y GABA_A) e involucra la apertura directa de un canal iónico. La neurotransmisión lenta es mediada por receptores acoplados a proteína G (como los receptores D₂ y 5-HT_{1A}) e implica la apertura indirecta de canales iónicos o la producción o inhibición de segundos mensajeros a través de la acción sobre la adenilato ciclasa (AC) o fosfolipasa-C (PLC). La activación o inhibición de enzimas cinasas por los segundos mensajeros, adenosina monofosfato cíclico (cAMP) y diacilglicerol (DAG), produce cambios en procesos intracelulares, incluyendo el transporte de iones y la actividad enzimática.

- Un efecto indirecto por medio de la unión con una proteína acoplada a guanina/nucleótido (G) para provocar la apertura de los canales iónicos, o mediante la estimulación o inhibición enzimática con el subsecuente incremento o decremento en el segundo mensajero (neurotransmisión lenta; figura 1-2) (ver la sección “Mecanismos receptores”).
- En un principio se consideraba que la neurotransmisión era **sináptica** (es decir, rápida, de punto a punto, de la terminal presináptica a la célula postsináptica) en todos los casos. Sin embargo, ahora se cuenta con evidencia sobre otros mecanismos (figura 1-3), los cuales incluyen:

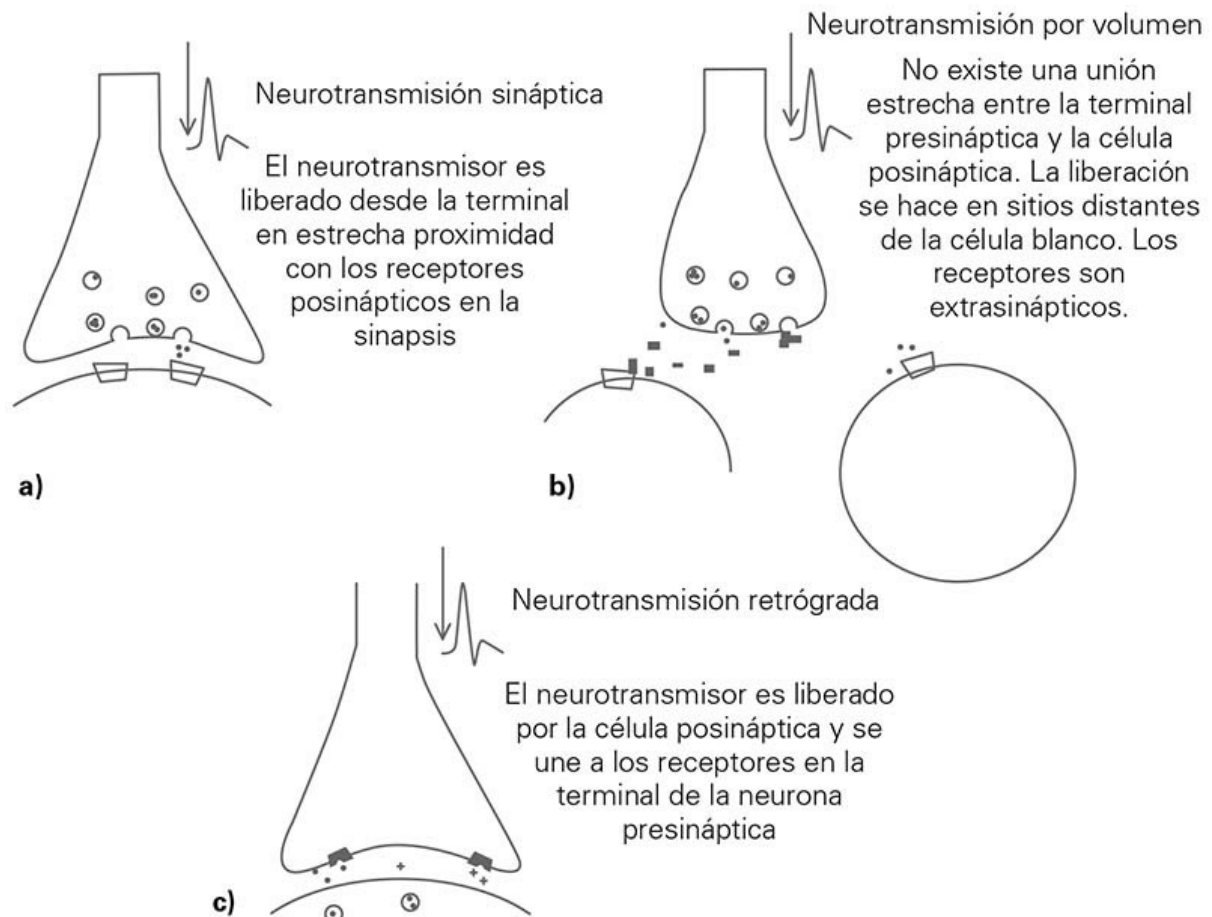


Figura 1-3. Diferentes modalidades de neurotransmisión/señalización. (a) La transmisión sináptica es rápida y de punto a punto, desde la terminal presináptica hasta la célula postsináptica. (b) El volumen de transmisión es más lento e involucra la liberación del neurotransmisor a cierta distancia de sus sitios blanco, que son receptores extrasinápticos. (c) La señalización retrógrada involucra la liberación dependiente de una sustancia desde la célula postsináptica, que luego afecta la liberación de un transmisor de la terminal presináptica.

- **Transmisión extrasináptica por volumen**, que implica la liberación del neurotransmisor a cierta distancia de su sitio objetivo, el receptor extrasináptico. Es más lenta que la transmisión sináptica y se cree que subyace a las funciones moduladoras y de ajuste de muchos neurotransmisores (p. ej., monoaminas y el óxido nítrico).
 - **Señalización retrógrada**, que involucra, dependiendo de la actividad, la liberación desde la célula postsináptica de una sustancia que luego incide en la liberación de un transmisor por parte de la terminal presináptica (como la modulación endocannabinoide de la neurotransmisión del glutamato y GABA).
- ☐ La respuesta inicial del receptor (excitación o inhibición) no necesariamente describe el resultado funcional último. Por ejemplo, la

inhibición de una neurona inhibitoria causará la desinhibición de la siguiente neurona de la cadena y, en consecuencia, una respuesta excitatoria neta (figura 1-4). La conducta es, entonces, el resultado de una interacción compleja entre muchas neuronas, por lo cual resulta muy difícil afirmar que una conducta particular es producto de la acción de un solo neurotransmisor.

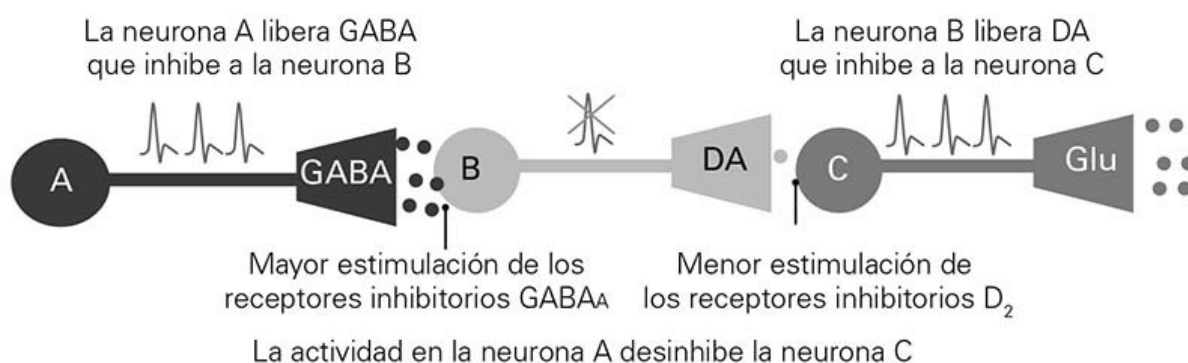


Figura 1-4. La respuesta inicial del receptor (es decir, excitación o inhibición) no necesariamente describe el resultado funcional final. En este ejemplo, la mayor actividad en una neurona inhibitoria (la neurona A) al final causa desinhibición (excitación) de una neurona posterior (la neurona C). La respuesta es excitación.

Coexistencia de neurotransmisores

- Los principales neurotransmisores en el cerebro son: **noradrenalina** (NA, llamada también norepinefrina), **dopamina** (DA), **5-hidroxitriptamina** (5-HT, también conocida como serotonina), **acetilcolina** (ACh), **glutamato** y **ácido γ-aminobutírico** (GABA). Las neuronas se describen en relación con el neurotransmisor que sintetizan y liberan (p. ej., dopaminérgica, serotoninérgica o GABAérgica).
- El concepto original de neurotransmisión química proponía que sólo se liberaba una sustancia activa (neurotransmisor) de la terminal presináptica, pero ahora se sabe que a menudo se liberan dos o más sustancias biológicamente activas en respuesta a un potencial de acción.
- Es común que la dopamina, la noradrenalina, la serotonina y la acetilcolina coexistan con varios neuropéptidos, por ejemplo, colecistoquinina (CCK), neurotensina (NT), hormona liberadora de tirotropina (TRH) y orexina (conocida también como hipocretina), los cuales actúan como:
 - **Neurotransmisores totales** (producen una respuesta funcional por sí mismos).

- **Neuromoduladores** (modulan la respuesta al neurotransmisor principal).
- ☐ Es probable que la coexistencia sea la condición normal, aunque no se entiende del todo su importancia funcional ni su impacto potencial en el tratamiento con fármacos.
- ☐ Además de sus acciones hormonales, las hormonas neurohipofisiarias (como el factor liberador de corticotropinas [CRF] y la oxitocina) actúan también como neuromoduladores dentro del cerebro.

RESUMEN DE LOS NEUROTRANSMISORES

La tabla 1-1 presenta la lista de los principales neurotransmisores del cerebro junto con sus funciones y los trastornos neurológicos o psiquiátricos en que se cree que participan.

Tabla 1-1. Neurotransmisores y neuromoduladores del sistema nervioso central		
Clase	Neurotransmisor	Función/trastorno
Aminas	Acetilcolina (ACh)	Enfermedad de Alzheimer
	Dopamina (DA)	Enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión
	Noradrenalina (NA)	Ansiedad, depresión, cognición, esquizofrenia
	5-hidroxitriptamina (serotonina, 5-HT)	Depresión, ansiedad/pánico/TOC, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, migraña, alucinaciones, trastornos alimentarios
	Histamina	Activación, cognición
Aminoácidos	Glutamato	Neurodegeneración, esquizofrenia, depresión
	Ácido γ -aminobutírico (GABA)	Ansiedad, enfermedad de Huntington
Péptidos	Met y leu-enkefalina	Dolor, estado de ánimo
	β -endorfina	Dolor, estado de ánimo
	Sustancia P/taquicinas	Enfermedad de Huntington, depresión
	Vasopresina	Cognición
	Colecistoquinina (CCK)	Ansiedad, dolor
	Somatostatina	Estado de ánimo
	Neurotensina (NT)	Esquizofrenia
	Hormona liberadora de tirotropina (TRH)	Activación, enfermedad de la neurona motora
	Neuropéptido Y (NPY)	Alimentación
Otros	Factor liberador de corticotropinas (CRF)	Ansiedad, depresión
	Orexinas	Función circadiana, alimentación, respuesta al estrés
	Endocannabinoides	Dolor, esquizofrenia, trastornos alimentarios

Además de los neurotransmisores antes mencionados, ahora se sabe que muchas otras sustancias químicas actúan como neurotransmisores o neuromoduladores en el cerebro.

- Las **encefalinas** (leu-encefalina y met-encefalina), al igual que β -endorfina y las dinorfinas, son péptidos con una estrecha relación estructural que actúan como ligandos endógenos para los receptores opioides mu (μ), delta (δ) y kappa (κ), y se encuentran ampliamente distribuidos en el cerebro. Tienen funciones importantes en el dolor, las conductas adictivas y la respuesta emocional.
- Las **neurocininas** como la sustancia P (neurocinina-1), la sustancia K (neurocinina-2 o neurocinina A) y la neuromedina k (neurocinina B) son un grupo de péptidos que actúan sobre los receptores NK₁, NK₂ y NK₃. Además de su función como neurotransmisores y neuromoduladores, están involucrados en la inflamación. Se ha estudiado el papel de los antagonistas de los receptores NK₁ y NK₃ en el tratamiento de la depresión, la esquizofrenia y los trastornos neurodegenerativos.
- La **neurotensina** (NT) es un péptido que actúa sobre los receptores de neurotensina (NT1-4) y que está presente en la amígdala, el prosencéfalo basal y los núcleos del tallo cerebral. La neurotensina se colocaliza con dopamina en el área ventral tegmental y se ha demostrado que modifica la neurotransmisión dopaminérgica. La neurotensina ha sido implicada en la esquizofrenia y las conductas adictivas.
- Las **colecistocininas** (CCKs) son una familia de neuropéptidos que se concentran en la amígdala, en particular, y en la sustancia gris periacueductal (PAG), así como en otras regiones del cerebro implicadas en el miedo y la ansiedad. En el cerebro, las acciones de las **colecistocininas** son mediadas por los receptores CCK2 (o CCKB). Aunque el tetrapéptido de CCK, CCK4, induce ataques de pánico, los antagonistas de dicho receptor son ineficaces como medicamentos contra el pánico, lo que quizá se relaciona con la pobre penetración cerebral de los compuestos.
- El **factor liberador de corticotropinas** (CRF) actúa sobre los receptores CRF₁ y CRF₂ en la glándula pituitaria (lo que da lugar a la secreción de ACTH y cortisol), así como en otras áreas del cerebro como la amígdala, *locus coeruleus* (LC) y el hipocampo. El factor liberador de corticotropinas está involucrado en la respuesta al estrés y produce efectos cognitivos y en el estado de ánimo. En la actualidad se evalúa el uso de los antagonistas CRF₁ como tratamientos antidepresivos, ansiolíticos y en la dependencia del alcohol.
- La **somatostatina** es una hormona peptídica que actúa sobre los receptores de somatostatina acoplados a la proteína G. Inhibe la

liberación de la hormona del crecimiento y la hormona tiroidal estimulante de la hipófisis anterior. También funciona como modulador de la neurotransmisión y la proliferación celular. Ha sido implicada en la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo.

- Las **orexinas A y B** (hipocretinas) son neuropéptidos con una estrecha relación que se derivan de un solo gen. Actúan sobre los receptores OX_1 y OX_2 que están altamente expresados en el hipotálamo lateral y otras áreas del cerebro involucradas en la regulación del estrés. En un principio se les identificó como reguladores importantes de la alimentación, pero hoy se sabe que también participan en la función circadiana, el sueño y la respuesta al estrés, incluyendo el control neuroendócrino.
- Los **endocannabinoides**, entre los que se encuentra la anandamida, son los agonistas endógenos de los receptores cannabinoides tipo 1 (CB_1) y tipo 2 (CB_2). Los receptores cerebrales CB_1 regulan la liberación de glutamato y GABA a través de neurotransmisión retrógrada (ver figura 1-4). Los receptores CB_1 son blancos potenciales en el tratamiento del dolor y los trastornos del estado de ánimo. Los receptores CB_2 se asocian con el sistema inmunológico.
- Los **esteroides neuroactivos** (esteroides sintetizados o, en su caso, activos en el cerebro) interactúan con los receptores esteroides nucleares y se ha demostrado que modulan de manera positiva y negativa la función de los receptores $GABA_A$. Han sido implicados en la patogénesis de los trastornos de ansiedad, cognitivos y afectivos. Los fármacos que interactúan con el sistema neuroesteroideo son ansiolíticos potenciales.
- El **factor neurotrófico derivado del cerebro** (BDNF) es uno de varios elementos neurotróficos que juegan un papel importante en el desarrollo normal del cerebro, así como en el mantenimiento de la función sináptica y la mediación de la plasticidad sináptica en el cerebro adulto. Se ha demostrado que el factor neurotrófico derivado del cerebro, que actúa sobre los receptores TRK-B (receptor tropomiosina cinasa B), se incrementa por el tratamiento crónico con medicamentos antidepresivos y terapias no medicamentosas en animales, por lo que se ha propuesto su posible participación en su mecanismo terapéutico de acción.

Organización de las vías del neurotransmisor

Para fines de organización, es posible dividir en tres grupos las principales

vías de neurotransmisión, que son también las más importantes en la psicofarmacología:

- Las **vías axonales largas ascendentes y descendentes**, derivadas de grupos separados de células neuronales localizados dentro de núcleos cerebrales específicos. Esta organización es característica de las vías catecolaminérgicas (DA, NA), serotoninérgica (5-HT) e histaminérgica (HA), así como de muchas vías colinérgicas (ACh) (figura 1-5).

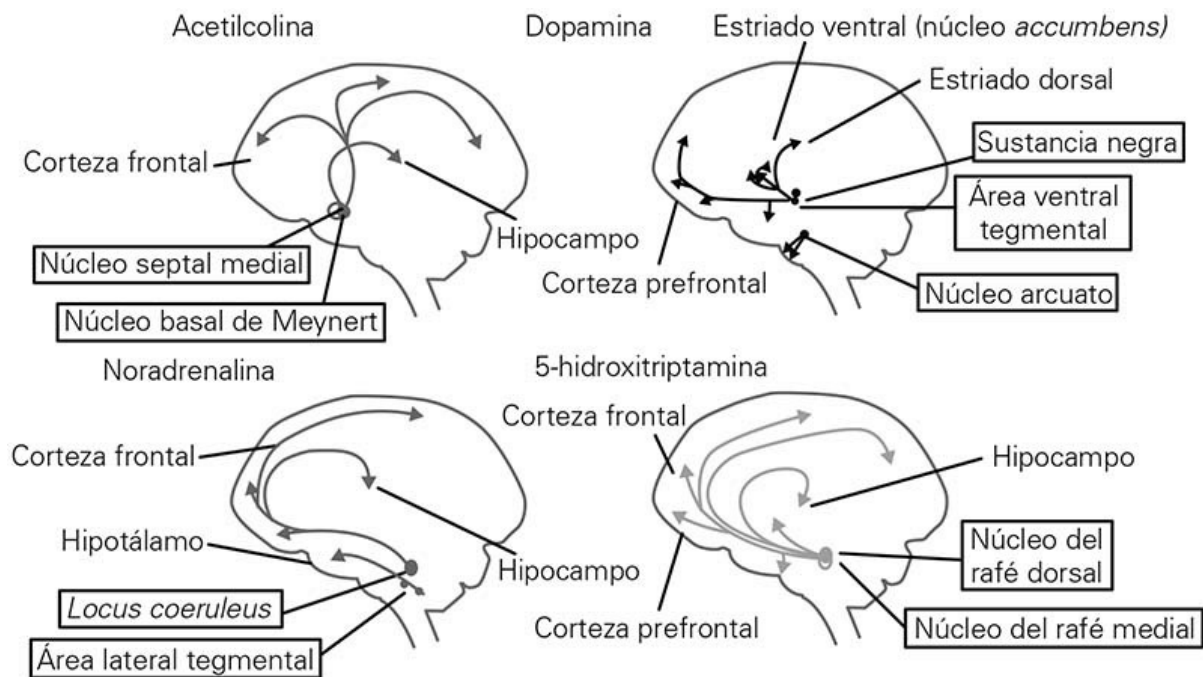


Figura 1-5. Las principales vías en el cerebro de las neuronas colinérgicas, dopaminérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas. Advierta la localización separada de los cuerpos de las células neuronales y las largas proyecciones ascendentes.

- Las **vías axonales largas y cortas**, derivadas de cuerpos celulares neuronales ampliamente distribuidos en todo el cerebro. Esta organización caracteriza a las neuronas que contienen los principales neurotransmisores excitatorio (glutamato) e inhibitorio (GABA).
- Las **vías intrarregionales cortas** dentro de la corteza cerebral, el estriado, etc. Muchas de las llamadas interneuronas son GABAérgicas, pero algunas neuronas neuropeptidérgicas (como las neuronas A somatostatina en la corteza cerebral) se organizan de este modo.

MECANISMOS RECEPTORES

El principal objetivo de la acción de los fármacos psicotrópicos actuales es fungir como receptores y transportadores.

- Los receptores de los neurotransmisores se localizan principalmente en la **membrana celular**. Los neurotransmisores o fármacos que actúan sobre el receptor se unen a un dominio externo, lo que deriva en una respuesta dentro de la neurona. Existen dos tipos principales de receptores para los neurotransmisores:
 - Los receptores de **canales iónicos regulados por ligandos** (o ionotrópicos) están acoplados de forma directa con un canal iónico y median la neurotransmisión rápida. Entre ellos se encuentran los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (glutamato), los receptores GABA_A y los receptores nicotínicos ACh (nACh).
 - Los receptores **acoplados a proteínas G** (o metabotrópicos) conectan la unión del ligando con un sistema efector intracelular a través de proteínas G. Esos receptores median la neurotransmisión lenta. Como ejemplos destacan los receptores DA, D₁ y D₂, los adrenoreceptores α y β , la mayoría de los receptores 5-HT y los receptores muscarínicos ACh (mACh).
- Otros tipos de receptores incluyen:
 - **Receptores esteroideos intracelulares** (como los glucocorticoides). Residen en el citosol de las células, y cuando son unidos por ligandos se translocan al núcleo de la célula, donde se unen al ADN e influyen en la transcripción. Las anomalías en la función de esos receptores han sido implicadas en problemas psiquiátricos como la ansiedad y los trastornos del estado de ánimo.
 - Los **receptores A tirosina cinasas** (RTKs) son receptores en la superficie de la célula para muchos péptidos o factores de crecimiento y citocinas. La psiquiatría se interesa en ellos cada vez más debido a que se han encontrado niveles elevados de citocinas proinflamatorias en padecimientos como la esquizofrenia y la depresión.

Receptores de canales iónicos regulados por ligandos

- Los receptores de canales iónicos regulados por ligandos constan de cuatro (tetrámero) o cinco (pentámero) subunidades proteicas dispuestas de modo que formen un canal central o poro.
- La unión del neurotransmisor (u otro agonista) con el receptor ocasiona

un cambio conformacional (forma) de las proteínas, lo que provoca la apertura del canal y el paso de iones específicos.

- Los canales iónicos se abren en milisegundos y permiten el paso de iones a través de la membrana celular, lo cual produce efectos excitatorios o inhibitorios rápidos en la célula.
- Los canales iónicos regulados por ligandos excitatorios (como los receptores glutamato NMDA y AMPA, y los receptores nACh) son permeables a los iones de sodio (Na^+) (y en algunos casos a los de calcio Ca^{2+}) que fluyen al interior de la célula causando la despolarización de la membrana. Los canales iónicos regulados por ligandos inhibitorios (como los receptores GABA_A) son permeables a iones de cloruro (Cl^-) que penetran en la célula causando hiperpolarización.

Receptores acoplados a proteínas G (figura 1-6)

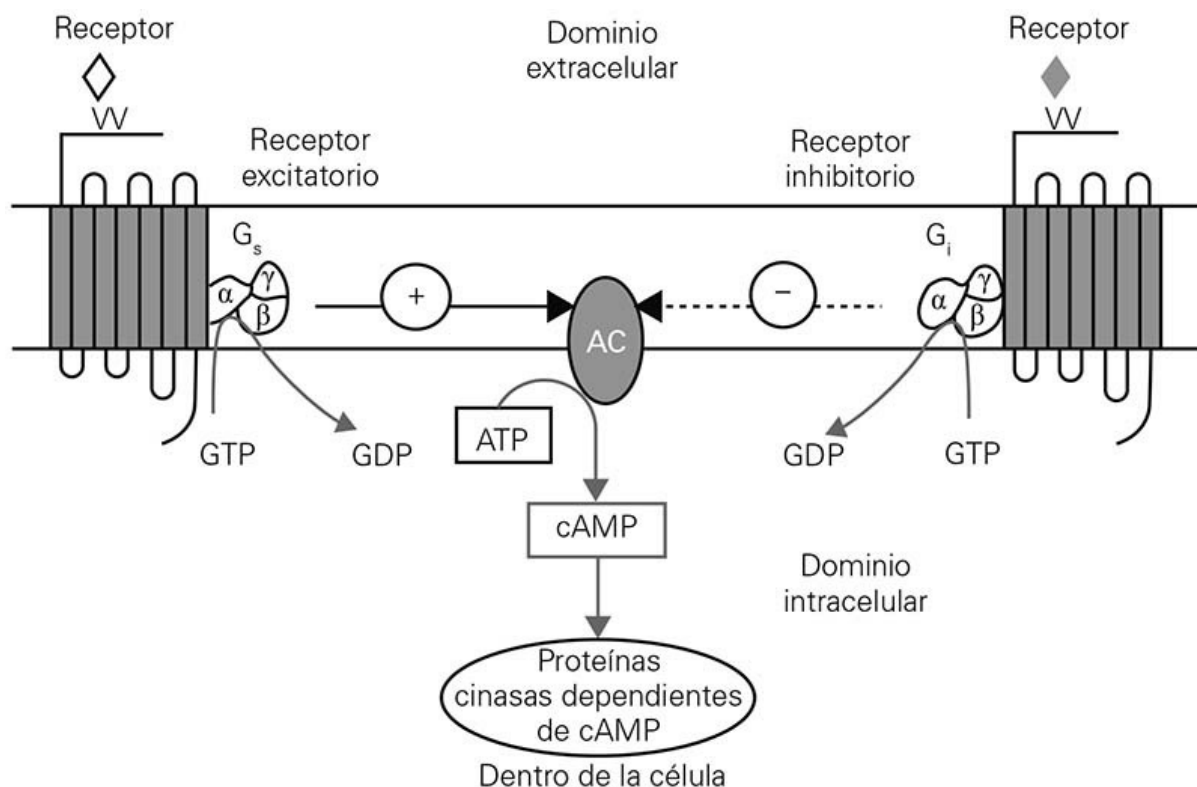


Figura 1-6. Las proteínas G se acoplan al sitio de unión del receptor, y de ahí con el sistema del segundo mensajero; constan de tres subunidades (α , β , γ) ancladas a las siete hélices transmembranales que forman el receptor. El acoplamiento de la subunidad α con un receptor ocupado por un agonista ocasiona que la unión guanina difosfato (GDP) cambie a guanina trifosfato (GTP), y el complejo α -GTP resultante permite que el receptor interactúe con una proteína blanco (una enzima como adenilato ciclasa (AC) o un canal iónico). Luego se hidroliza la unión de GTP a GDP y la subunidad α se liga de nuevo a la subunidad $\beta\gamma$. El mecanismo de la proteína G puede ser inhibitorio (G_i) o excitatorio (G_s).

- Las proteínas G proporcionan el vínculo entre el reconocimiento del sitio del ligando y el sistema efector, y su nombre obedece a que su acción está relacionada con los efectos sobre la **unión de la proteína G con el nucleótido guanina**.
- Los receptores acoplados a la proteína G (GPCRs) constan de una sola proteína que cruza la membrana celular siete veces, con circuitos dentro y fuera de la célula. El ligando (neurotransmisor o fármaco) se une a partes externas de la proteína. Uno de los circuitos internos, que es más grande que el resto, interactúa con la proteína G.
- La proteína G tiene tres subunidades (α , β , γ). La subunidad α produce actividad de **guanosina trifosfatasa** (GTPase).
- Cuando el transmisor u otro agonista se une al receptor, se libera α -**guanosina trifosfato** (α -GTP), que luego puede activar o inhibir uno de los dos principales sistemas de segunda mensajería:
 - El **adenosín monofosfato cíclico** (cAMP), producido por la enzima **adenilato ciclasa** (llamada también adenilil ciclasa), activa las proteínas cinasas que, a su vez, influyen en la función de varias enzimas, transportadores, etc. Los receptores pueden acoplarse de forma positiva o negativa con la enzima adenilato ciclasa, ocasionando, respectivamente, estimulación (excitación) o inhibición de la enzima (figura 1-6).
 - Sistema **fosfolipasa C-inositol trifosfato (IP_3)-diacilglicerol (DAG)**. La activación de la enzima fosfolipasa C produce la formación de dos mensajeros intracelulares, IP_3 y DAG. El IP_3 incrementa el calcio libre (Ca^{2+}), lo que activa varias enzimas. El DAG activa la **proteína cinasa C**, que a su vez regula varias funciones intracelulares.
- Las proteínas G también pueden ligarse a canales de potasio (K^+) y de calcio (Ca^{2+}) y regular de ese modo la excitabilidad de la membrana y la liberación del transmisor. Por ejemplo, el autoreceptor del cuerpo celular 5-HT_{1A} abre un canal de potasio, ocasionando hiperpolarización, mientras que la activación del autoreceptor terminal 5-HT_{1B} bloquea los canales de calcio, disminuyendo la liberación del neurotransmisor.

Cascadas de señalización posteriores

Aunque la mayor parte de los fármacos actúa en un inicio a través de la modificación de la neurotransmisión, muchos tienen **efectos neuroadaptativos** de largo plazo debido a acciones **posteriores** de los mecanismos posinápticos inmediatos.

- Éstos incluyen cambios en la expresión de genes que codifican factores de crecimiento, incluyendo el BDNF, el factor de crecimiento endotelial vascular y el factor 2 de crecimiento de fibroblastos, que son importantes en la plasticidad neuronal y la memoria de largo plazo.
- Es común que ocurran cambios en la expresión de los genes (p. ej., de BDNF), inducidos por fármacos como resultado de la expresión alterada de la familia de factores de transcripción CREB (proteína de unión al elemento de respuesta cAMP), que a su vez se unen a secuencias de ADN llamadas **elementos de respuesta cAMP** (CREs).
- Esos efectos subyacen a la hipótesis **neurotrófica y de neuroplasticidad** de la acción de fármacos antidepresivos (ver capítulo 4).
- El tratamiento con fármacos también puede producir **efectos epigenéticos** (la regulación de la transcripción del ADN por mecanismos como la menor metilación del propio ADN y la desacetilación de histonas) que son conducidos, en parte, por cambios en la expresión de factores de crecimiento como el BDNF.

Ubicación del receptor

La ubicación de un receptor determina sus efectos sobre la neurotransmisión (figura 1-7).

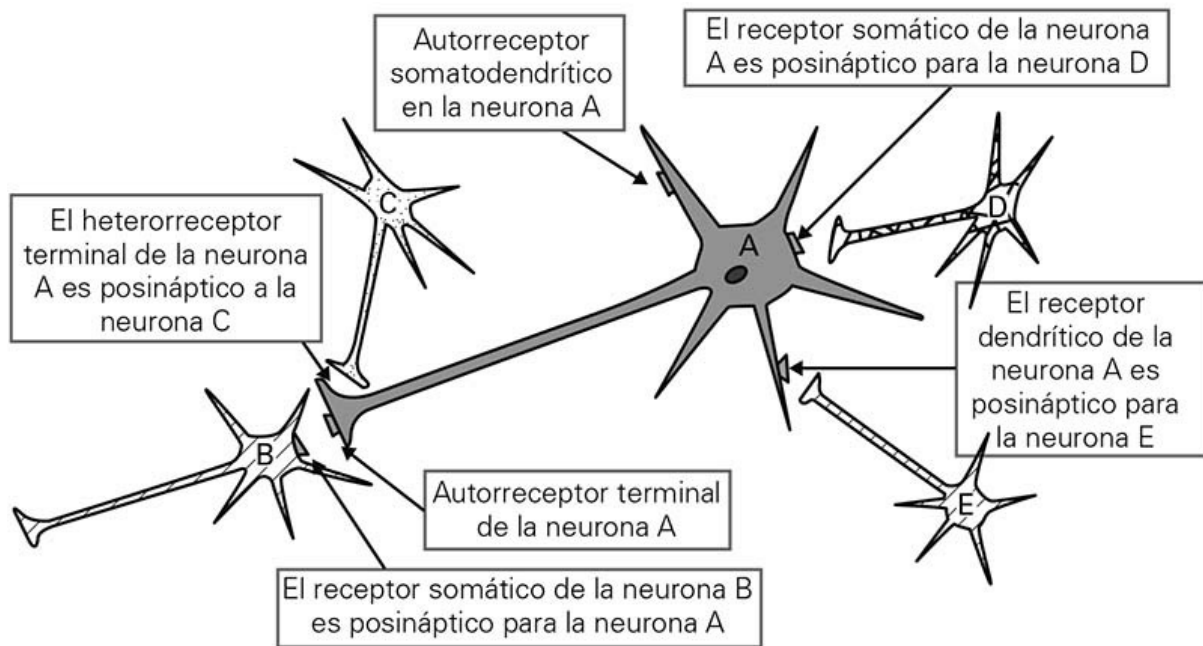


Figura 1-7. Nomenclatura usada para describir la ubicación del receptor en las neuronas. Empezando con la neurona A, el neurotransmisor liberado en las terminales tendrá interacción con los receptores posinápticos de la neurona B. De igual modo, el neurotransmisor liberado por las neuronas D y E habrá de interactuar con el receptor posináptico de la neurona A. El neurotransmisor liberado por la neurona A también regulará su propia liberación al interactuar con el autoreceptor terminal o al afectar el disparo neuronal mediante la interacción con el autoreceptor somatodendrítico. La liberación del neurotransmisor de la neurona A también puede ser regulada por la activación de los heterorreceptores presinápticos en las terminales, que son receptores posinápticos activados por el neurotransmisor de la neurona C.

- Los receptores se localizan, en particular, sobre una membrana en el lado opuesto del punto de la liberación del neurotransmisor al espacio sináptico. Los llamados **receptores posinápticos** pueden localizarse sobre:
 - Las dendritas o el soma de una neurona (cuerpo celular), donde regulan el disparo de la célula. Un ejemplo de esto son los receptores nACh sobre los cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral.
 - Las terminales nerviosas, donde regulan la liberación del neurotransmisor (conocidos en ocasiones como **heterorreceptores presinápticos**). Un ejemplo es la presencia de α_2 -adrenoreceptores en las terminales de las neuronas 5-HT.
- Los receptores localizados en el mismo tipo de neurona que libera el neurotransmisor que los activa se denominan **autoreceptores** y están involucrados en la autorregulación (por lo común retroalimentación inhibitoria). Los autoreceptores asentados en el soma o en las dendritas

de la neurona (**autoreceptores somatodendríticos**) regulan el disparo de la célula; los que se ubican en la terminal presináptica (**autoreceptores terminales**) regulan la liberación del neurotransmisor.

- En la mayoría de las neuronas, el mismo subtipo de receptor funciona como los autoreceptores somatodendríticos y terminales. De esta forma, los receptores D_2 , α_2 y mACh son autoreceptores somatodendríticos y terminales para las neuronas dopaminérgicas, noradrenérgicas y colinérgicas, respectivamente. En el caso de las neuronas 5-HT, el autoreceptor somatodendrítico es del subtipo 5-HT_{1A}, mientras que los autoreceptores terminales son de los subtipos 5-HT_{1B} o 5-HT_{1D}.
- Además de los autoreceptores terminales y los heteroreceptores, la liberación de neurotransmisor en la terminal nerviosa también puede ser inhibida por endocannabinoides a través de la señalización retrógrada (ver figura 1-3, inciso c).

Transportadores de neurotransmisores

Los transportadores son un segundo objetivo importante de los fármacos psicotrópicos:

- La mayor parte de los neurotransmisores son eliminados del espacio sináptico por **transportadores de alta afinidad**.
- Este proceso limita la concentración y duración del neurotransmisor en el espacio sináptico, influyendo así en su acción sobre los receptores posinápticos y presinápticos.
- Los transportadores de neurotransmisores:
 - Son una familia de cadenas de una sola proteína que cruzan 12 veces la membrana neuronal.
 - Cotransportan al interior de la célula iones de Na⁺, siendo el gradiente de concentración de sodio el que dirige el movimiento del neurotransmisor. Este cotransporte convierte en electrogénicos a los transportadores del neurotransmisor (con lo que pueden hacer que la corriente fluya a través de la membrana).
- Muchos medicamentos antidepresivos (como los tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [SSRIs] y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina [NARIs]) bloquean los transportadores de monoaminas.
 - La elevada homología de secuencias entre transportadores de DA (DAT), NA (NAT) y 5-HT (SERT o 5-HTT) significa que muchos

fármacos tienen poca selectividad entre transportadores (p. ej., la mayoría de los antidepresivos tricíclicos bloquean tanto a 5-HTT como a NAT).

- Al interior de la terminal nerviosa, los neurotransmisores monoaminérgicos son trasladados del citosol a las vesículas de almacenamiento por una proteína transportadora incrustada en la membrana vesicular. Todas las neuronas monoaminérgicas contienen el mismo transportador vesicular: el llamado **transportador vesicular de monoamina-2** (VMAT2).
- Los fármacos que pertenecen a la clase de las anfetaminas logran entrar a las terminales nerviosas por medio del transportador de membrana (DAT, NAT o, en su caso, SERT). Una vez dentro de la terminal interactúan con VMAT2 para provocar la liberación del neurotransmisor independientemente del disparo de la célula y la despolarización de la membrana terminal. La selectividad neurotransmisora de varios derivados de las anfetaminas, como metilendioximetanfetamina (MDMA, éxtasis) (que afecta a 5-HT, NA y DA), metanfetamina (DA) y fenfluramina (5-HT), es determinada por su afinidad con el transportador de membrana particular.
- Existen cuatro tipos conocidos de transportador de GABA que difieren en estructura, distribución y farmacología. Los inhibidores del transporte de GABA (como la tiagabina) tienen actividad anticonvulsiva.
- Los **transportadores vesiculares de glutamato** (VGlut1, 2 y 3) se encuentran tanto en el plasma como en las membranas vesiculares. En la actualidad, los inhibidores del transporte del glutamato no tienen uso terapéutico.

NEUROTRANSMISORES INDIVIDUALES

Dopamina

Vías y funciones

Los cuerpos celulares de neuronas que contienen dopamina (DA) se localizan en tres áreas distintas (figura 1-5):

- **Sustancia negra.** Los axones se proyectan de esta área del mesencéfalo a los ganglios basales (estriado dorsal, caudado-putamen).
 - Participan en el inicio de la planeación motora y la coordinación motriz.
 - Esta vía es el sitio principal de degeneración en la enfermedad de Parkinson.
 - Los medicamentos antipsicóticos (agonistas del receptor D_2) producen alteraciones motoras al bloquear los receptores D_2 en el caudado-putamen.
- **Área tegmental ventral (VTA).** Los axones se proyectan al núcleo *accumbens* (estriado ventral), a la amígdala y a la corteza prefrontal. Se conocen respectivamente como vías **mesolímbica** y **mesocortical** y tienen una fuerte relación con la motivación, la recompensa de la conducta, la dependencia de drogas y la cognición. Muchas drogas de las que se abusa aumentan la transmisión de DA en esas vías; por ejemplo, las anfetaminas provocan liberación de dopamina, la cocaína bloquea su recaptación, mientras que opioides, cannabinoides (desinhibición) y nicotina incrementan el disparo de neuronas DA (ver capítulo 7). Esas vías se consideran relevantes en la esquizofrenia y son un sitio importante de acción de fármacos antipsicóticos (antagonistas D_2 y D_4).
- **Vía tuberoinfundibular DA.** Las neuronas en la eminencia media se proyectan a la hipófisis. En la hipófisis anterior, la dopamina liberada por la eminencia media inhibe la liberación de prolactina a través de la activación de los receptores D_2 . Los fármacos que bloquean los receptores D_2 (como los antipsicóticos) incrementan (desinhiben) la secreción de prolactina, lo que explica los efectos secundarios de ginecomastia, galactorrea y amenorrea que suelen observarse con medicamentos antipsicóticos.

Síntesis y metabolismo (tabla 1-2; figura 1-8)

Tabla 1-2. Síntesis y metabolismo de neurotransmisores

Transmisor	Precursor	Enzimas sintetizadas	Inactivación
Acetilcolina (ACh)	Colina Acetil Co-A	ChAT	AChE extracelular Colina captada y reciclada
Dopamina (DA)	Tirosina	TH (para DOPA) DOPADC (para DA)	Recaptación seguida de metabolismo por MAO-A/B y COMT
Noradrenalina (NA)	Tirosina	TH (para DOPA) DOPADC (para DA) DβH (para NA)	Recaptación seguida de metabolismo por MAO-A y COMT
Serotonina (5-HT)	Triptofano	TPH (para 5-HTP) 5-HTPDC (para 5-HT)	Recaptación seguida de metabolismo por MAO-A
Glutamato	Glutamina	Glutaminasa	Recaptación seguida de metabolismo por GAD (derivación de GABA)
GABA	Glutamato	GAD	Recaptación seguida de metabolismo por GABA-T

Nota: Resumen de las enzimas involucradas en la síntesis y metabolismo de los neurotransmisores aminas y aminoácidos. Claves de abreviaturas: AChE, acetilcolinesterasa; ChAT, colina acetiltransferasa; COMT, catecol-O-metiltransferasa; DβH, dopamina-β-hidroxilasa; DA, dopamina; DOPA, dihidroxifenilalanina; DOPADC, DOPA descarboxilasa; GABA-T, GABA transaminasa; GAD, ácido glutámico descarboxilasa 5-HTP, 5-hidroxitriptofano; 5-HTPDC, 5-HTP descarboxilasa; MAO, monoamina oxidasa; PNMT, feniletanolamina-N-metiltransferasa; TH, tirosina hidroxilasa; TPH, triptofano hidroxilasa.

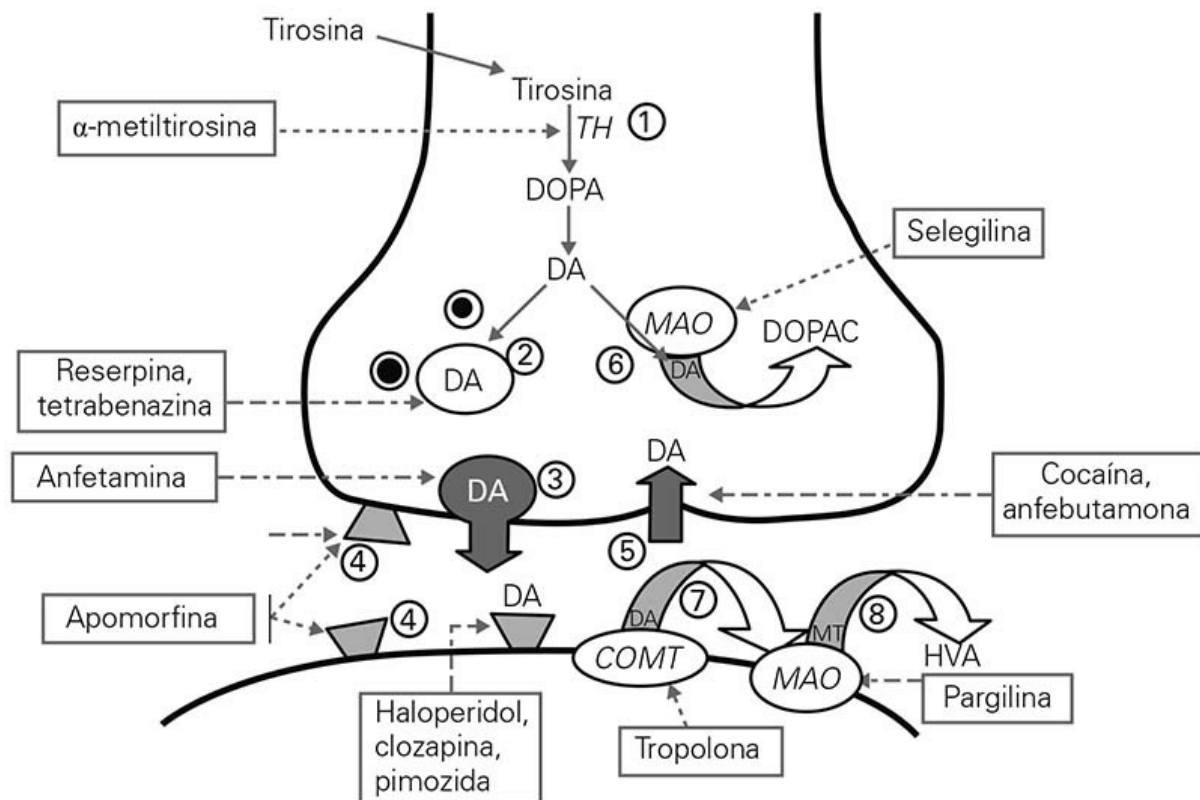


Figura 1-8. Esquema de una terminal dopaminérgica central que indica posibles sitios de acción del fármaco. La actividad de la tirosina-hidroxilasa y, por ende, la síntesis de dopamina, es bloqueada por el inhibidor competitivo irreversible α -metiltirosina (1). La reserpina y la tetrabenazina interfieren con el mecanismo de captación y almacenamiento, lo que causa daño a las vesículas y agotamiento duradero de dopamina. Los efectos de la reserpina son irreversibles, no así los de la tetrabenazina (2). La anfetamina entra a la terminal por medio del transportador de recaptación de dopamina DAT (5) y libera DA de las vesículas (3). La apomorfina es un agonista no selectivo del receptor de dopamina con sitios de acción pre y posinápticos. El haloperidol, la pimozida, la clozapina y otros antipsicóticos son antagonistas del receptor D_2 (4). La acción de la dopamina liberada es terminada por la recaptación en la terminal presináptica. La cocaína y la anfebutamona (bupropión) son inhibidores de este mecanismo de recaptación (5). La dopamina presente en el citosol de la terminal presináptica puede ser degradada por la enzima monoamina oxidasa (MAO), que se localiza en la membrana exterior de la mitocondria (6). El ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) es un producto de la acción de MAO y aldehído reductasa sobre la dopamina. La selegilina es un inhibidor de MAO-B. La dopamina también puede ser desactivada a metoxitiramina (MT) por la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT), que se cree se localiza fuera de la neurona presináptica. La tropolona es un inhibidor de COMT (7). En el exterior de la neurona dopaminérgica se encuentra también algo de MAO (8) donde metaboliza MT a HVA.

- ☐ La dopamina es sintetizada a partir del aminoácido tirosina por la acción de las enzimas tirosina hidroxilasa y DOPA descarboxilasa. Primero se hidroxila la L-tirosina para formar la L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), que a su vez es descarboxilada para formar DA (tabla 1-2). La tirosina-hidroxilasa, la enzima limitante de la tasa en esta vía sintética, es inhibida por α -metil-*para*-tirosina.
- ☐ La dopamina se almacena en vesículas, donde es protegida de ser degradada por la monoamina oxidasa (MAO).
- ☐ Luego de su liberación, DA es devuelta a la terminal presináptica por el transportador de dopamina (DAT).
- ☐ La dopamina es metabolizada por la MAO mitocondrial (isoformas A y B) y por la enzima unida a la membrana catecol-O-metiltransferasa (COMT), para formar ácido homovanílico (HVA) (tabla 1-2).
- ☐ Los inhibidores de MAO-B y COMT se utilizan en el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson.
- ☐ La liberación de dopamina es regulada mediante retroalimentación inhibitoria del autoreceptor por parte del receptor presináptico de dopamina D_2 o, en su caso, D_3 . La activación de esos receptores provoca la inhibición de la liberación de dopamina.

Receptores de DA (tabla 1-3)

Tabla 1-3. Receptores de dopamina						
		D ₁ -like			D ₂ -like*	
Distribución	Papel funcional	D ₁	D ₅		D ₂	D ₃ D ₄
Corteza	Arousal, estado de ánimo	++	–		++	– –
Sistema límbico	Emoción, conducta estereotipada	+++	–		+++	+ ++
Ganglios basales	Control motor	++	+		+++	+ +
Hipotálamo	Control autónomo y endocrino	++	+		–	– –
Hipófisis	Control endocrino	–	–		+++	– –
Transducción de señales		Aumentan cAMP			Disminuyen cAMP	
Agonistas	Dopamina Bromocriptina	+ (baja potencia) Agonista parcial			+ (alta potencia)	
Antagonistas	Clorpromazina Haloperidol Clozapina	+ + + +	+ + +		+++ +++ +	+++ +++ ++
Efecto		Inhibición postsináptica			Inhibición pre y postsináptica	

Nota: La distribución, función, transducción de señales y farmacología de los receptores de dopamina en el cerebro. cAMP, adenosín monofosfato cíclico; – no participa funcionalmente; +, ++, +++ poca, moderada o elevada participación funcional, respectivamente; * son formas cortas y largas de los receptores D₂ y variantes de D₃ y D₄.

- ☐ El uso de métodos farmacológicos y de biología molecular ha permitido identificar cinco receptores de dopamina, todos ellos acoplados a la proteína G.
- ☐ Existen dos familias: los receptores similares a D₁, que incluyen a los receptores D₁ y D₅, acoplados positivamente con el adenilato ciclasa, y los receptores similares a D₂ (D₂, D₃ y D₄), acoplados negativamente al adenilato ciclasa.
- ☐ Hay otras variantes con formas cortas y largas del receptor D₂, y polimorfismos genéticos (en particular D₄).
- ☐ Los receptores D₁ y D₂ tienen una amplia distribución (en regiones del estriado, mesolímbicas e hipotalámicas), mientras que la distribución de D₃ y D₄ es más restringida (tabla 1-3).
- ☐ El receptor D₂ se encuentra tanto en neuronas DA (como las somatodendríticas y los autoreceptores terminales) como en sitios posinápticos. De ahí que los antagonistas de D₂ no sólo bloqueen las respuestas postsinápticas, sino que también incrementen la liberación de dopamina mediante el bloqueo de autoreceptores.
- ☐ Los antipsicóticos típicos y atípicos tienen alta afinidad por los

receptores D_2 . Sin embargo, la afinidad de los antipsicóticos atípicos con dichos receptores es menor que la de los antipsicóticos típicos, lo que puede contribuir a su mayor perfil de efectos secundarios (ver capítulo 3). El antipsicótico atípico clozapina tiene una elevada afinidad con el receptor D_4 , lo cual puede ser relevante en su perfil clínico.

Noradrenalina

Vías y funciones (figura 1-5)

- La ubicación principal de los cuerpos celulares de las neuronas que contienen noradrenalina (NA) es el *locus coeruleus* (LC) en el puente. Los axones noradrenérgicos se proyectan hacia arriba a las áreas límbicas (a través del **haz noradrenérgico dorsal**) y hacia abajo a la médula espinal (que participa en la coordinación muscular). Los núcleos en el área lateral tegmental (LTA) de la médula también contienen cuerpos celulares noradrenérgicos. Las proyecciones del LTA inervan regiones del prosencéfalo a través del **haz noradrenérgico ventral**.
- Las neuronas del *locus coeruleus* y el área lateral tegmental se proyectan al hipotálamo, la corteza y las áreas límbicas subcorticales.
- Las proyecciones corticales están relacionadas con la activación y el mantenimiento de la corteza en estado de alerta. Las proyecciones límbicas participan en la pulsión, motivación, estado de ánimo y respuesta al estrés.

Síntesis y metabolismo (tabla 1-2; figura 1-9)

- La noradrenalina es sintetizada a partir de la tirosina por las enzimas tirosina hidroxilasa y DOPA descarboxilasa (ver la sección “Receptores de DA”). La dopamina resultante es convertida en noradrenalina por la acción de una tercera enzima, la dopamina-β-hidroxilasa (tabla 1-2), que sólo se encuentra en las neuronas noradrenérgicas y adrenérgicas.

- La noradrenalina es almacenada en vesículas protegidas de la MAO y queda lista para liberarse en respuesta a la despolarización de la terminal.
- La acción de la noradrenalina liberada sobre los receptores es terminada por la recaptación a través del NAT, un proceso inhibido por la cocaína y por antidepresivos tricíclicos como reboxetina, venlafaxina y duloxetina.
- La noradrenalina, igual que la dopamina, es metabolizada por la MAO (en particular la isoforma A) y COMT (ver tabla 1-2). El principal metabolito de la noradrenalina en el SNC es 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol (MHPG). En contraste, en la periferia el principal metabolito es el ácido vanililmandélico (VMA).
- La liberación de noradrenalina es regulada por retroalimentación inhibitoria por los α_2 -autoreceptores de la terminal.

Adrenoreceptores

- Los receptores sobre los cuales actúa la noradrenalina se dividen en adrenoreceptores α y β , y esos dos grupos principales, a su vez, se subdividen. Todos están acoplados a proteínas G.
- Los adrenoreceptores α_1 y α_2 se encuentran en el cerebro en sitios posinápticos. El adrenoreceptor α_2 se localiza también en las terminales noradrenérgicas y en los cuerpos celulares noradrenérgicos, donde actúa como autoreceptor.
- Los adrenoreceptores α_1 son excitatorios y utilizan inositol fosfato como segundo mensajero.
- Los adrenoreceptores α_2 son inhibitorios y están negativamente acoplados a la adenilato ciclasa (es decir, inhiben la producción de cAMP). La clonidina es un agonista del adrenoreceptor α_2 , que se usa en el manejo de la abstinencia de morfina. Se cree que actúa a nivel presináptico para disminuir el incremento en la liberación de noradrenalina relacionado con la abstinencia.
- Los adrenoreceptores β (β_1 , β_2 y β_3) son estimuladores y están positivamente acoplados a la adenilato ciclasa (es decir, incrementan cAMP). Los antagonistas de los adrenoreceptores β (β -bloqueadores) han sido empleados en el tratamiento de la ansiedad (en particular la ansiedad por el desempeño), con base en sus acciones centrales y periféricas que dan lugar a una disminución de los síntomas autónomos.

Serotonina (5-hidroxitriptamina)

Vías y funciones (figura 1-5)

- Los cuerpos celulares de las neuronas que contienen serotonina (5-HT) se localizan en el mesencéfalo y en los **núcleos del rafé** del tallo cerebral. Los núcleos del rafé dorsal y medial envían proyecciones ascendentes largas a través del haz medial del prosencéfalo. Los núcleos del rafé oscuro, magno y pálido mandan proyecciones descendentes.
- Las **vías ascendentes** inervan muchas regiones del prosencéfalo, incluyendo el hipocampo, el núcleo estriado, la amígdala, el hipotálamo y la corteza cerebral.
 - Si bien existe traslape entre los campos terminales de las proyecciones del rafé dorsal y del rafé medial, la innervación de algunas regiones se deriva sobre todo del primero de éstos (p. ej., la corteza frontal) o del segundo (como el hipocampo dorsal).
 - La serotonina cumple una importante función moduladora en varios aspectos de la conducta, incluyendo el estado de ánimo y la emoción, sueño y vigilia, así como la regulación de las funciones circadianas, el control de las conductas sexual y de alimentación, la temperatura corporal, la cognición, las percepciones y el vómito.
- Las **vías descendentes** terminan en el asta dorsal de la médula espinal, donde participan en la inhibición de la transmisión del dolor, y en el asta ventral, donde regulan la salida de la neurona motora.

Síntesis y metabolismo (tabla 1-2; figura 1-10)

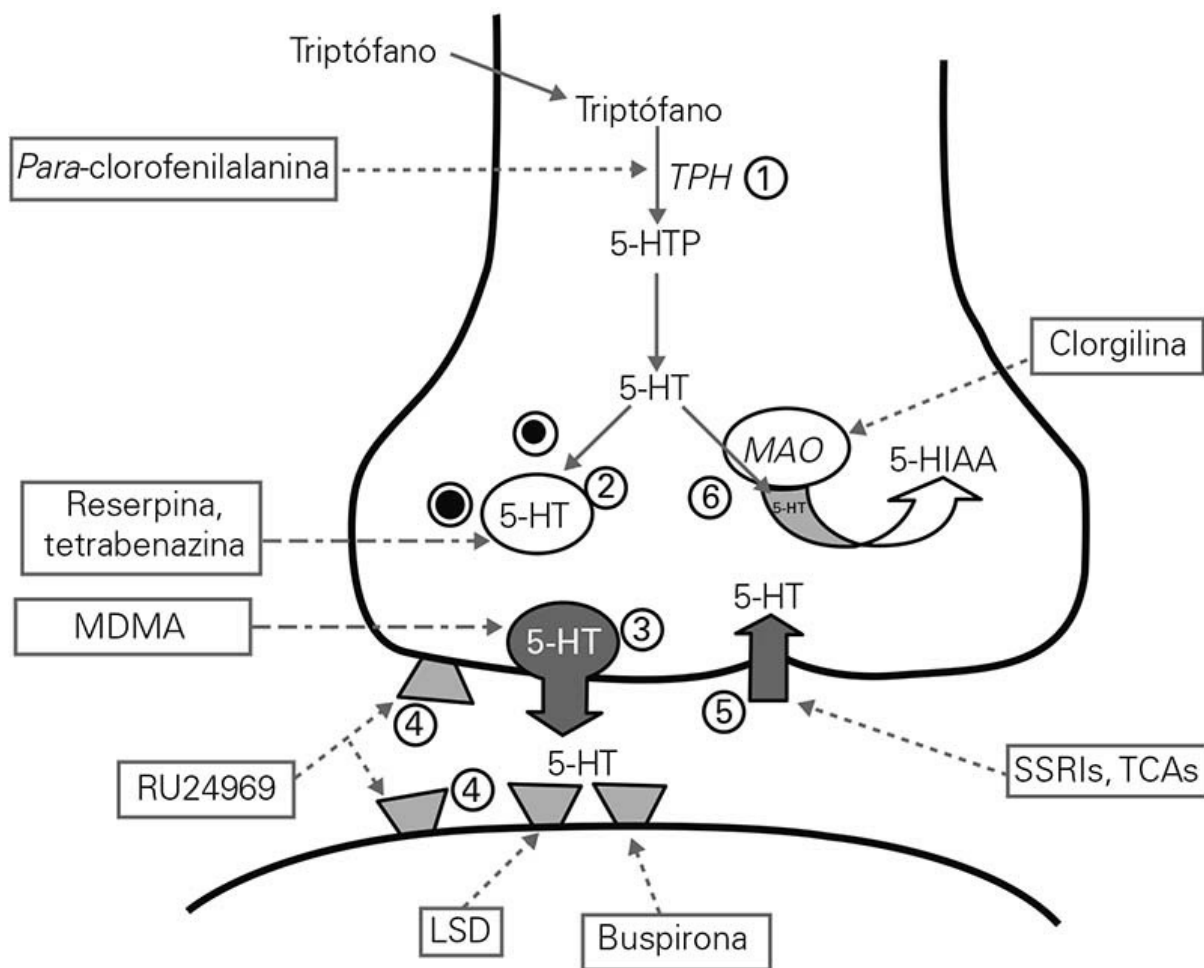


Figura 1-10. Esquema de una terminal serotoninérgica central que indica posibles sitios de acción de los fármacos. El triptófano es convertido en 5-hidroxitriptófano (5-HTP) por la triptófano hidroxilasa (1), una enzima que puede ser inhibida por *para-clorofenilalanina* (pCPA). 5-HTP es convertido luego en serotonina, que se almacena en vesículas (2) donde es protegida de la degradación por MAO. Las vesículas pueden ser alteradas por la reserpina y la tetrabenazina. La *para-clorofenilalanina*, la fenfluramina y MDMA pueden ingresar a las terminales de la serotonina por medio del transportador y ocasionar la liberación del transmisor de sus vesículas (3). Los receptores de serotonina se localizan en las membranas pre y postsinápticas. A nivel presináptico, los autoreceptores 5-HT_{1B} regulan de forma negativa la liberación de serotonina. Los receptores posinápticos incluyen los subtipos 5-HT_{1A-F}, 5-HT_{2A/C} y 5-HT₃ (4). Después de su liberación, la serotonina es llevada a la terminal por el transportador de recaptación (SERT) (5). Éste es el sitio de acción de muchos medicamentos antidepresivos, incluyendo los antidepresivos tricíclicos (TCAs) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs). La serotonina en la terminal es metabolizada en ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) por inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOIs), como clorgilina y pargilina.

- La serotonina es sintetizada a partir del aminoácido triptófano por la acción de la enzima triptófano hidroxilasa (TPH), que convierte al triptófano en 5-hidroxitriptófano (5-HTP) y en 5-HTP descarboxilasa, que a su vez transforma al 5-HTP en 5-HT (ver tabla 1-2).

- Triptofano hidroxilasa es una enzima que limita la tasa en la síntesis de serotonina y, lo que es importante, no es saturada por las concentraciones normales de triptofano. Lo anterior implica que tanto el incremento como la disminución de la disponibilidad de triptofano en el cerebro alterarán la concentración cerebral de serotonina.
- El triptofano entra al cerebro en competencia con otros aminoácidos a través del sistema facilitado de transporte de aminoácidos neutros grandes.
 - La administración de un solo aminoácido neutro grande, como la valina, bloquea competitivamente el transporte de triptofano al cerebro.
 - La administración de mezclas de aminoácidos carentes de triptofano también fomenta la síntesis de proteína y de esa manera disminuye el triptofano en plasma, lo que reduce la razón de triptofano con otros aminoácidos competitivos.
 - Por consiguiente, es posible disminuir la serotonina en el cerebro reduciendo el triptofano en plasma o mediante la **inundación** del transportador con otros aminoácidos. Ambos métodos han sido empleados en estudios con seres humanos para investigar la función de la serotonina en el cerebro.
- La serotonina es almacenada en vesículas protegidas de MAO y se libera en respuesta a la despolarización de la terminal nerviosa. La serotonina es metabolizada sobre todo por MAO-A, pero MAO-B también juega un papel que puede ser mayor cuando se bloquea MAO-A.
- El mecanismo principal para eliminar serotonina del espacio sináptico es la recaptación por el transportador 5-HT (5-HTT). Este transportador es inhibido por inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y por antidepresivos tricíclicos. Existen dos polimorfismos bien conocidos del gen 5-HTT:
 - El número variable de repeticiones en tándem (VNTR) es una secuencia repetida en el segundo intrón.
 - La región polimórfica promotora del transportador de serotonina (5-HTTLPR) es una secuencia repetida en la región promotora del gen que influye en la actividad del transportador.
 - Además, también ocurren polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs). Algunos estudios indican que esos polimorfismos (en particular 5-HTTLPR) pueden influir en la vulnerabilidad a la depresión o, en su caso, en la respuesta al tratamiento antidepresivo.
- La serotonina es metabolizada dentro de la neurona por MAO para

formar ácido 5-hidroxindolacético (5-HIAA), que es transportado activamente a través de la barrera hematoencefálica, fuera del cerebro.

- La serotonina liberada en las terminales es sometida a la autorregulación inhibitoria que involucra a los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}.

Receptores de serotonina (figura 1-11)

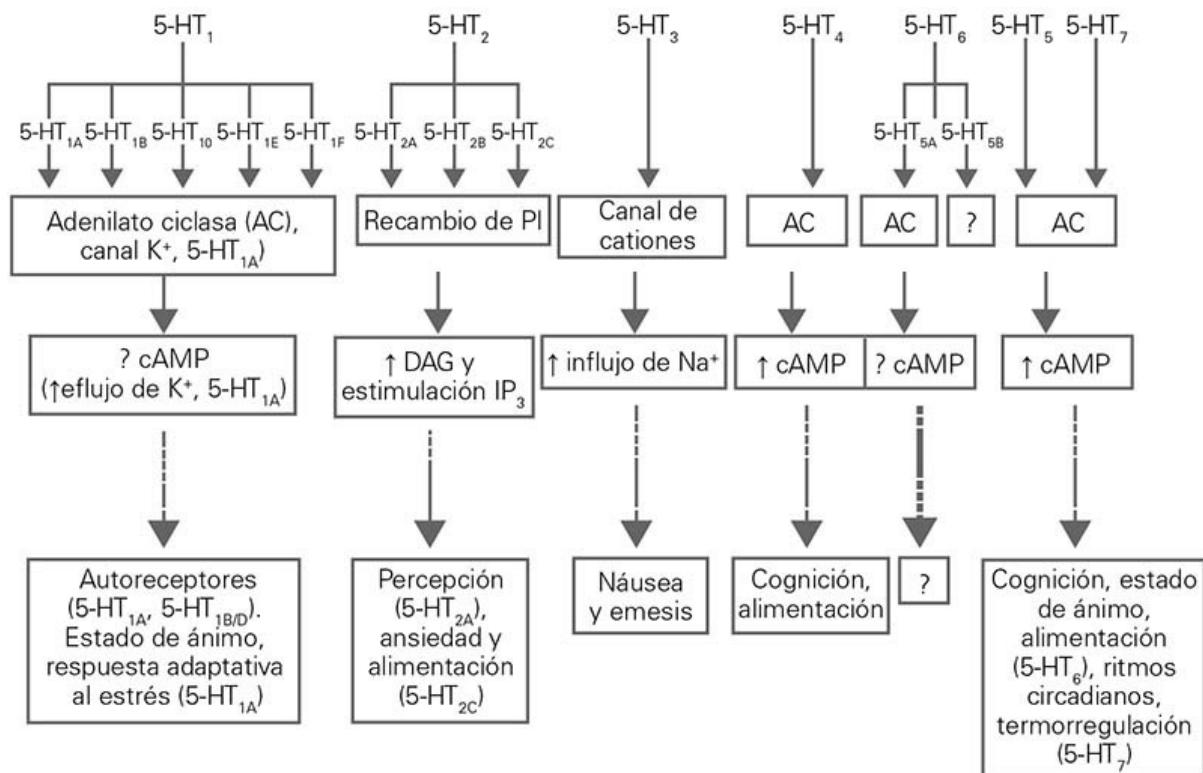


Figura 1-11. Resumen de los tipos de receptores de serotonina, sus mecanismos de acoplamiento con el receptor y funciones propuestas.

- Se conocen 14 receptores de serotonina, todos ellos acoplados a la proteína G, a excepción del subtipo 5-HT₃, que es un canal de cationes regulado por ligando.
- Los receptores 5-HT₁ (5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D}) son inhibitorios y se acoplan de modo negativo con adenilato ciclasa. Los receptores 5-HT_{1A} también se acoplan con canales iónicos (canal de rectificación interna de potasio ligado a la proteína G [GIRK] y a canales de calcio).
 - Los receptores 5-HT_{1A} se encuentran tanto en somatodendríticos como posinápticos sitios. Los receptores somatodendríticos 5-HT_{1A} en la dorsal y mediana. Los núcleos de rafe son autoreceptores que regulan

la activación neuronal de 5-HT. Los receptores posinápticos 5-HT_{1A} se encuentran en varias regiones cerebrales incluyendo el hipocampo y PAG donde, de manera importante, regulan comportamientos como la capacidad de recuperación, la impulsividad y la moderación de los excesos respuesta al estrés, así como aspectos de la función cognitiva. El 5-HT_{1A} el receptor puede ser un objetivo importante en la acción de los antidepresivos.

- Los receptores 5-HT₂ (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}) son excitatorios y actúan a través de la vía fosfolipasa C/inositol fosfato. Los receptores 5-HT_{A2} se encuentran en la corteza y están asociados con la percepción sensorial. El alucinógeno LSD es un agonista parcial del receptor 5-HT_{2A}. La activación de los receptores 5-HT_{2C} pueden disminuir el consumo de comida e inducir ansiedad o pánico.
- Los receptores 5-HT₃ son canales de iones regulados por ligandos excitatorios y se encuentran en gran densidad en el área postrema y en el núcleo del tracto solitario. Los antagonistas del receptor 5-HT₃ (como el ondasetrón) realizan sus acciones antieméticas en esta región. Se sabe también que los receptores 5-HT₃ regulan la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*.
- Los receptores 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇ se acoplan de manera positiva a la adenilato ciclasa, por lo que son excitatorios. En estudios con animales se ha demostrado que los antagonistas del receptor 5-HT₆ modulan la memoria y la atención, y en la actualidad se realizan ensayos clínicos para conocer sus efectos cognitivos. Por su parte, el receptor 5-HT₇ puede ser importante en la depresión y las funciones circadianas.

Acetilcolina

Vías y funciones (figura 1-5)

- La distribución en el cerebro de los cuerpos celulares de las neuronas de acetilcolina es más difusa que la de las catecolaminas y la serotonina.
- Los núcleos colinérgicos se localizan en el prosencéfalo basal y en el puente. Los núcleos de mayor importancia para la psicofarmacología son los **núcleos basales de Meynert**, que proyectan a la corteza, y el **septum lateral**, que envía una proyección al hipocampo (**vía septohipocampal**). Esta última vía es afectada en la enfermedad de Alzheimer y parece estar asociada con la consecuente disfunción de la memoria.

- Los núcleos colinérgicos en el mesencéfalo (el **núcleo pedunculopontino** y el **núcleo laterodorsal tegmental**) inervan el tálamo y parecen estar involucrados en el sueño.
- Muchas regiones, incluyendo el estriado, contienen interneuronas colinérgicas cortas (ver figura 1-5).

Síntesis y metabolismo (tabla 1-2; figura 1-10)

- La acetilcolina es sintetizada a partir de colina y acetil coenzima-A (CoA), una reacción que es catalizada por la enzima colina acetiltransferasa (ChAT) (tabla 1-2; figura 1-12).

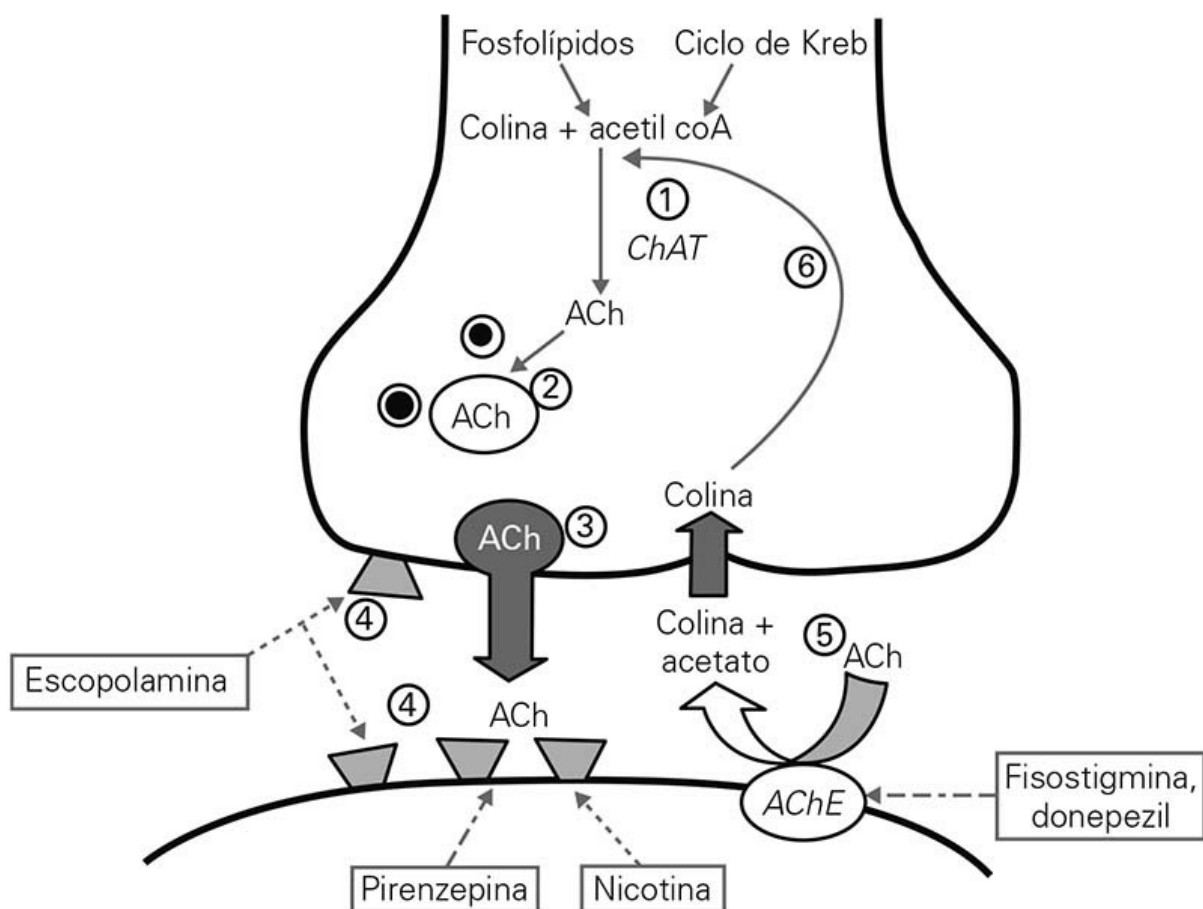


Figura 1-12. Esquema de una terminal colinérgica central que indica posibles sitios de acción de los fármacos. La acetilcolina es sintetizada a partir de colina y acetil-coA por ChAT. La acetilcolina es almacenada en vesículas, pero no hay fármacos clínicamente eficaces que actúen en este sitio (2). Existe cierta evidencia de que las aminopiridinas y las fosfatidilserinas liberan acetilcolina y pueden tener un uso limitado en pacientes con la enfermedad de Alzheimer (3). Los autoreceptores presinápticos muscarínicos M_2 (4) regulan negativamente la liberación de acetilcolina. Los antagonistas en esos receptores pueden tener potencial en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, pero los medicamentos existentes presentan pobre penetración cerebral y media vida corta. En el espacio sináptico la acetilcolina es descompuesta por la acetilcolinesterasa para formar

acetato y colina. La enzima acetilcolinesterasa es un blanco importante para la farmacoterapia de la enfermedad de Alzheimer, pero, a la fecha, sus inhibidores muestran apenas una limitada eficacia en la demencia leve a moderada (5). La colina es llevada de regreso a la neurona y reciclada (6).

- La acetilcolina es almacenada en vesículas en las terminales nerviosas y se libera cuando la terminal es despolarizada.
- Luego de su liberación, la acetilcolina es metabolizada por acetilcolinesterasa (AChE) para formar colina y acetato libre. La colina es recaptada dentro de la terminal nerviosa por un sistema de transporte activo y puede ser reutilizada para sintetizar acetilcolina.
- Los fármacos que inhiben a la acetilcolinesterasa son empleados en el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer (ver capítulo 9).

Receptores colinérgicos

- Se subdividen en dos clases: nicotínicos y muscarínicos, con subdivisiones adicionales dentro de las clases.
- Los receptores nicotínicos (nAChRs) participan en la transmisión sináptica excitatoria rápida y se acoplan de forma directa con los canales de cationes.
 - Son estructuras pentaméricas que comprenden subunidades α y β .
 - Existen dos tipos básicos: muscular (localizado en la articulación neuromuscular) y neuronal (diseminado en el SNC).
 - En el cerebro son más comunes los receptores compuestos por las subunidades α_4 y β_2 ($\alpha_4\beta_2$), así como los receptores compuestos por completo por subunidades α_7 (homómeros α_7), aunque también están presentes $\alpha_3\beta_4$.
 - Los diferentes subtipos de receptor varían tanto en su distribución como en su farmacología.
 - Se considera que los efectos de la nicotina en los receptores nicotínicos de la sustancia negra del SNC son responsables de las propiedades de recompensa (y adictivas) del tabaquismo.
- Existen cinco receptores muscarínicos (M_1 - M_5), localizados todos en el cerebro.
 - Están acoplados a la proteína G y activan la formación de IP_3 (M_1 , M_3 , M_5) o inhiben cAMP (M_2 , M_4).
 - Los agonistas del receptor M_1 y los antagonistas del (autoreceptor) M_2 ofrecen blancos potenciales para el tratamiento de la enfermedad de

Alzheimer.

Ácido γ -aminobutírico

Organización y funciones, síntesis y metabolismo (tabla 1-2)

- Las neuronas cortas GABAérgicas (llamadas **interneuronas**) se distribuyen ampliamente dentro del cerebro, con mayor densidad en ganglios basales, hipotálamo, amígdala y otras áreas límbicas. En el cerebro existen también neuronas GABAérgicas de proyección larga. Por ejemplo, la proyección del estriado a la sustancia negra que es afectada en la corea de Huntington es GABAérgica.
- El GABA está formado por la descarboxilación del glutamato y es catalizado por la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD), que existe en dos isoformas (GAD65 y GAD67). El GABA es recaptado dentro de las vesículas sinápticas por el **transportador vesicular de GABA** (VGAT), el cual transporta también glicina (ver la sección “Receptores de GABA”).
- Luego de la liberación, el GABA puede ser recaptado en las terminales nerviosas por un sistema específico de transporte, o puede entrar en las células gliales donde es sometido a metabolismo mitocondrial que lo regresa a glutamato (**derivado de GABA**) (ver tabla 1-2).
- El principal interés farmacológico en GABA es la función del complejo receptor GABA_A en la acción de las benzodiazepinas (BDZ), los barbitúricos, el alcohol y los neuroesteroides (figura 1-13; ver también el capítulo 6).

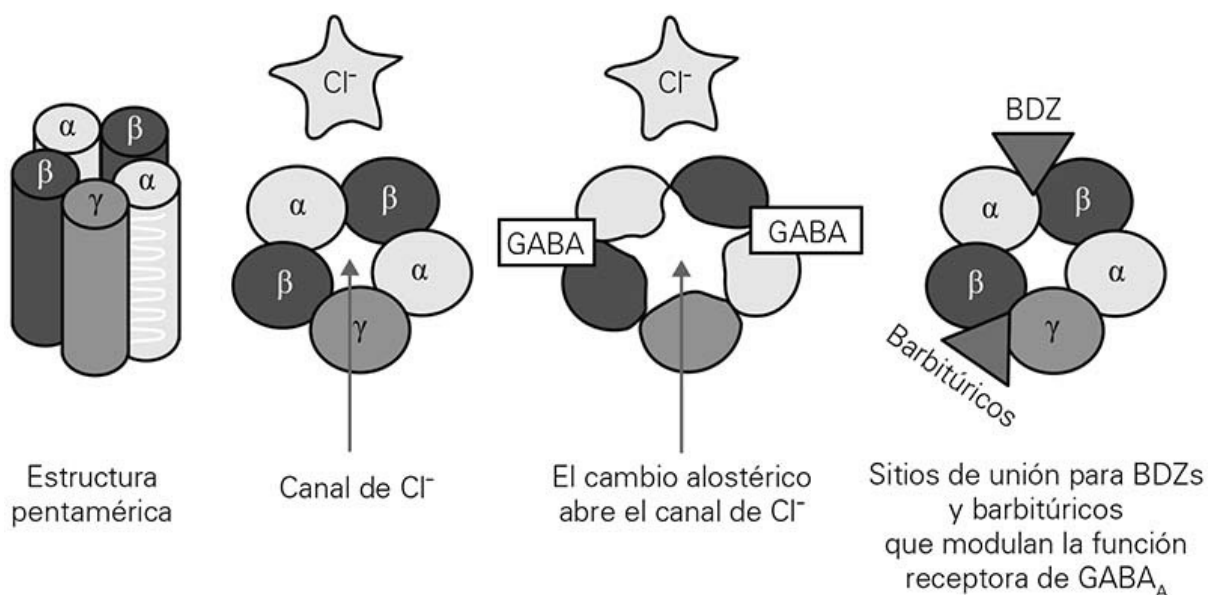


Figura 1-13. El complejo receptor GABA_A es una estructura pentamérica compuesta por α_2 , β y (por lo regular) subunidades arregladas de modo que formen un poro central. La activación del receptor GABA_A por GABA o sus agonistas produce un cambio en la conformación, abriendo el poro y permitiendo la entrada a la célula de iones de Cl⁻, lo que ocasiona la hiperpolarización de la membrana. El complejo receptor GABA_A posee múltiples sitios de unión. Las benzodiazepinas funcionan como agonistas en un punto en el que modulan la capacidad de GABA para unirse a su propio sitio. En este lugar los agonistas facilitan la unión de GABA, mientras que los agonistas-inversos la disminuyen. Los barbitúricos, los neuroesteroides y el etanol también modulan la función receptora de GABA_A. La bicuculina es un antagonista del sitio de unión de GABA_A, mientras que ahí el muscimol es un agonista. Existen múltiples formas para cada subunidad y los receptores compuestos por esas diferentes subunidades difieren en su distribución y sus funciones en el cerebro. Por ejemplo, los receptores que contienen subunidades α_1 median en la sedación, mientras los que contienen subunidades α_3 median en la ansiólisis. Los fármacos que pueden distinguir entre receptores con las distintas subunidades isoformas resultan prometedores como ansiolíticos y anticonvulsivos selectivos no sedantes.

Receptores de GABA

- El GABA actúa sobre dos tipos de receptor: el GABA_A, que es un canal de iones regulado por un ligando, y el GABA_B, ligado a proteína G.
- Los receptores GABA_A están compuestos por cinco subunidades, cada una de las cuales puede presentar múltiples isoformas. Por lo general hay dos α , dos β y una única subunidad γ . Existen seis subunidades isoformas α conocidas, tres isoformas β y dos subunidades isoformas γ . Los receptores que difieren en la composición de subunidades tienen farmacología distinta (figura 1-13).
- El receptor GABA_A (o, en términos más correctos, el complejo receptor GABA_A) se acopla directamente con un canal de iones de Cl⁻ y su activación resulta en el influjo de Cl⁻ y la rápida hiperpolarización (lo que ocasiona inhibición neuronal).
- Los barbitúricos se unen a un sitio en el complejo receptor GABA_A e incrementan la probabilidad de que se abra el canal como respuesta a GABA, lo que deriva en una mayor inhibición neuronal. En concentraciones elevadas pueden tener acciones directas en ausencia de GABA, de ahí que en caso de sobredosis causen depresión respiratoria.
- Las benzodiazepinas se unen a un sitio separado en el complejo receptor GABA_A y facilitan la acción de GABA, aumentando así la frecuencia con que se abre el canal de Cl⁻. Como requieren de la presencia de GABA para operar, en caso de sobredosis son menos tóxicas que los barbitúricos.

- Las benzodiazepinas son agonistas en sus sitios de unión y sus acciones pueden ser bloqueadas por antagonistas (como el flumazenil), mientras que los agonistas inversos en el sitio de las benzodiazepinas disminuyen la transmisión de GABA (ver figura 1-13).
- Hipnóticos nuevos, como la zopiclona, tienen acciones similares a las benzodiazepinas pero interactúan con subtipos específicos del receptor GABA_A, lo que puede disminuir los efectos adversos (como la dependencia y la pérdida de memoria).
- El complejo receptor GABA_A también es modulado por etanol y por neuroesteroides que actúan en lugares distintos.
- Los receptores GABA_B se encuentran en el cerebro en sitios pre y posinápticos. Dichos receptores producen potenciales inhibitorios lentos a través de un incremento en la conductancia de potasio (GIRK) y la inhibición de adenilato ciclasa. Aunque no se entiende del todo la relevancia fisiológica y conductual de esos receptores, se cree que pueden ser importantes en la ausencia de convulsiones, el desempeño cognitivo y la regulación de la liberación de aminos.

Glutamato

Organización y funciones, síntesis y metabolismo (tabla 1-2)

- El glutamato (un **aminoácido excitatorio**) es el principal neurotransmisor excitatorio de acción rápida en el cerebro.
- La presencia ubicua del glutamato en neuronas y células gliales del cerebro (ver abajo) ha dificultado la identificación de neuronas y vías glutamatérgicas. Sin embargo, está ya establecida la amplia distribución en el cerebro de los cuerpos celulares de las neuronas glutamatérgicas. Las células piramidales de la corteza cerebral y el hipocampo son glutamatérgicas.
- Las neuronas piramidales glutamatérgicas de la corteza cerebral se proyectan a otras regiones corticales y a áreas subcorticales. La vía perforante de la corteza entorrinal al hipocampo también es glutamatérgica. Los núcleos monoaminérgicos en el mesencéfalo y el puente son inervados por vías glutamatérgicas de la corteza cerebral.
- El glutamato es sintetizado a partir de la glucosa en el ciclo de Krebs. Esta vía metabólica está presente en todas las células. El glutamato se encuentra en todas las neuronas y células gliales del SNC. También es posible sintetizarlo a partir de glutamina, una reacción catalizada por

glutaminasa, una enzima mitocondrial expresada en las terminales de las neuronas glutamatérgicas. Aunque la síntesis de glutamato tiene lugar en todas las neuronas y glía, las neuronas glutamatérgicas sólo expresan los **transportadores vesiculares de glutamato** VGLU1 y VGLUT2 que aíslan al glutamato en las vesículas sinápticas. En las neuronas no-glutamatérgicas se encuentra un tercer tipo de transportador vesicular de glutamato, VGLU3.

- La acción del glutamato en la sinapsis es terminada por uno de los **transportadores excitatorios de aminoácidos** (EAAT1-4), de alta afinidad con la membrana plasmática. Estos transportadores se conocen también como transportadores de glutamato (GluT) y difieren en su distribución en las neuronas glutamatérgicas y gliales en el cerebro.
- El glutamato captado en las células gliales (a través de EAAT1 o 2) es metabolizado en glutamina, la cual es liberada y llevada a las terminales glutamatérgicas cercanas a través del transportador de poca afinidad con el sistema A. De este modo, las células gliales juegan un papel importante en el reciclaje del glutamato.
- El glutamato llevado a las neuronas (mediante EAAT3 o 4) puede ser reciclado para su liberación.
- Hay dos razones científicas importantes que explican el creciente interés por el glutamato cerebral:
 - La relación entre la activación del receptor de glutamato (NMDA) y la potenciación a largo plazo (PLP) en el hipocampo como el sustrato fisiológico de la memoria.
 - La relación entre la activación excesiva del receptor glutamato y la neurodegeneración ocasionada por la pérdida de la homeostasis intracelular de calcio.
- A nivel clínico, existe interés en el papel que juega la transmisión del glutamato en la psicosis (esquizofrenia), la ansiedad y la depresión. Los agentes anestésicos disociativos, la ketamina y el psicomimético fenciclidina (PCP o “polvo de ángel”) son antagonistas en los receptores NMDA. Se ha demostrado que la ketamina es de inicio rápido y tiene propiedades antisuicidas y antidepresivas (ver capítulo 4).

Receptores del glutamato

- El glutamato actúa sobre los canales de iones regulados por ligandos (NMDA, amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionato [AMPA] y receptores de kainato) y sobre los receptores metabotrópicos ligados a la

proteína G (mGluR1-8).

- Los receptores AMPA, NMDA y kainato comprenden cuatro subunidades de proteína. AMPA consta de las subunidades GluA1-4, kainato de las subunidades GluK1-5, mientras que el receptor NMDA está compuesto por las subunidades GluN1, GluN2A-D y GluN3A-B.

Nota: La nomenclatura de las subunidades del receptor de glutamato fue estandarizada en 2010 por la *International Union of Basic and Clinical Pharmacology* (IUPHAR) (ver “Referencias”).

- Los receptores AMPA son permeables al sodio, mientras que los NMDA lo son al sodio y al calcio. Este último receptor es bloqueado por iones de magnesio (Mg^{2+}) y posee un sitio alostérico que se une a la glicina.
- Los receptores metabotrópicos de glutamato se dividen en tres grupos: grupo I (mGluR1 y mGluR5), grupo II (mGluR2 y mGluR3) y grupo III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8). Los fármacos que actúan sobre estos receptores pueden influir en la excitotoxicidad y en la actividad epileptiforme.

Glicina

Organización y funciones, síntesis y metabolismo

- La glicina es un neurotransmisor aminoácido inhibitorio en los sistemas nerviosos central y periférico.
- Las densidades más elevadas de cuerpos neuronales glicinérgicos se dan en la médula espinal, el tallo cerebral, la médula y la retina. También se encuentran en otras regiones que incluyen al mesencéfalo auditivo, el hipotálamo y el tectum.
- Las terminales axónicas glicinérgicas están diseminadas en el cerebro. En el prosencéfalo, las mayores densidades se localizan en el hipocampo, los núcleos talámicos y el septum.
- Se cree que en las neuronas de SNC la glicina es sintetizada sobre todo a partir de la serina. Esta reacción reversible, dependiente del folato, es catalizada por serina hidroximetiltransferasa.
- Luego de su síntesis en las terminales glicinérgicas, la glicina es aislada en las vesículas sinápticas por la acción del **transportador vesicular** de aminoácidos inhibitorios (**VIAAT**) (también llamado VGAT). En algunas neuronas, glicina y GABA pueden actuar como cotransmisores y ser almacenadas y liberadas por las mismas vesículas.
- La acción de la glicina en el espacio sináptico es terminada por dos

transportadores de glicina de alta afinidad con la membrana plasmática (GlyT1 y GlyT2). El primero se encuentra en las células gliales y el segundo en las terminales neuronales glicinérgicas.

- La glicina llevada a las neuronas puede ser reempaquetada después en las vesículas sinápticas. En la glía, la glicina es convertida en serina.

Receptores de glicina

- Los receptores de glicina son canales iónicos regulados por ligandos tetraméricos compuestos por subunidades α y β . Existen diferentes variantes hetero y homoméricas que pueden conferir distintas propiedades farmacológicas.
- Los receptores activados por ligando son permeables a iones de cloruro (Cl^-) que fluyen al interior de la célula causando hiperpolarización de la membrana plasmática.
- La actividad del receptor de glicina es modulada por neuroesteroides y por iones de zinc (Zn^{2+}).
- Glicina y taurina son agonistas de los receptores de la primera. La estricnina alcaloide es un antagonista de los receptores de glicina y causa psicoestimulación y convulsiones clónicas violentas al bloquear el tono inhibitorio glicinérgico a nivel central y dentro del cuerno ventral de la médula espinal.
- En el SNC (pero no en la médula espinal), la glicina actúa también como coagonista junto con el glutamato en el receptor NMDA, donde fomenta la neurotransmisión excitatoria. Existe interés en los fármacos glicinérgicos para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia, incluyendo los síntomas negativos.

REFERENCIAS

- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience Exploring the Brain*, 3rd edn. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006.
- Hammond C. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 23rd edn. London, UK: Academic Press, 2008.
- International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR). Revised recommendations for nomenclature of ligand-gated ion channels, 2010. <http://www.guidetopharmacology.org/LGICNomenclature.jsp>.
- Iversen LL, Iversen SD, Bloom FE, Roth RH. *Introduction to Neuropsychopharmacology*. Oxford, UK: OUP, 2009.
- Leonard BE. *Fundamentals of Psychopharmacology*, 3rd edn. Chichester, UK: John Wiley, 2003.
- Rang HP, Dale MM, Ritter R, Flower G, Henderson PK. *Pharmacology*, 7th edn. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone, 2011.
- Shiloh R, Stryker R, Nutt D, Weizman A. *Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy*, 2nd edn. London, UK: Taylor & Francis Group, 2006.



Capítulo 2

**Farmacocinética y
farmacodinámica**

Ian M. Anderson

FARMACOCINÉTICA

Fundamentos

- La farmacocinética se interesa en el curso temporal y la disposición de los fármacos en el cuerpo.
- Se pretende que los fármacos actúen sobre un órgano objetivo, pero por lo regular deben ser administrados de forma sistemática.
- Los métodos de administración en el órgano objetivo incluyen la “activación” específica del tejido (p. ej., el profármaco levodopa metaboliza la dopamina en las neuronas) y la implantación de dispositivos recubiertos por el fármaco.
- El movimiento de las moléculas del fármaco al interior y alrededor del cuerpo ocurre a través de:
 - **Flujo masivo** (en sangre, linfa y líquido cerebroespinal) que es independiente de la química del fármaco.
 - Cruce de barreras por **difusión** y **transporte activo**, que dependen de la química del fármaco.
- Entre las barreras importantes formadas por capas de células están las que se encuentran entre el cuerpo y el ambiente (**epitelio**) y entre la sangre y los órganos (**endotelio** vascular).
 - El movimiento del fármaco puede hacerse a través de huecos entre las células (no presentes en el epitelio ni en los capilares de la **barrera hematoencefálica** [BHE]) o a través de las **membranas celulares**.
 - Las membranas celulares contienen **lipoproteínas**, lo cual permite que las moléculas solubles en lípidos se difundan hacia un **gradiente de concentración**.
 - Las moléculas no solubles en lípidos cruzan las membranas celulares por medio de **mecanismos de transporte** (más importantes para los fármacos) o **canales acuosos** (limitados a moléculas muy pequeñas, como las de los gases).
- La **biodisponibilidad** (la cantidad de un fármaco administrado que llega a su objetivo) es determinada por tres factores principales:
 - Absorción
 - Distribución
 - Eliminación (metabolismo o excreción)
- La **cinética de primer orden** (figura 2-1) es resultado de la **ley de acción de masas**, que afirma que “la tasa de una reacción es proporcional a las masas activas de las sustancias en la reacción”. La

tasa de absorción o eliminación es directamente proporcional a la cantidad restante del fármaco. Eso se aplica a la mayor parte de los fármacos psicotrópicos.

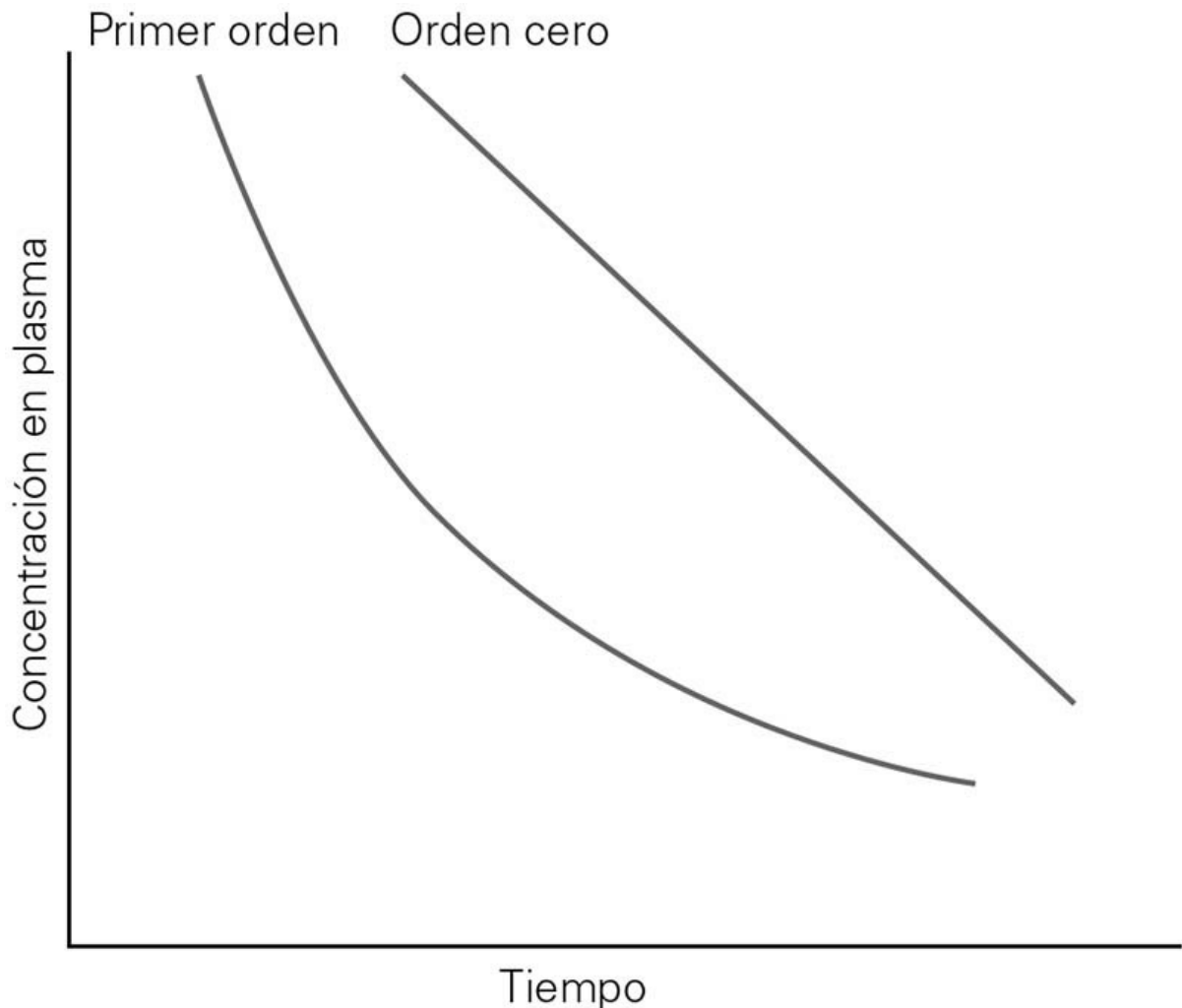


Figura 2-1. En la cinética de eliminación de orden cero, la concentración cae de manera estable en línea recta, mientras que en la cinética de primer orden la curva es exponencial.

- En el caso de la **cinética de orden cero** (figura 2-1), sin importar la concentración de la droga se absorbe o elimina una cantidad fija del fármaco por cada unidad de tiempo, debido a algún otro factor limitante de la tasa. Lo anterior también se conoce en la clínica como **cinética no lineal**. Algunos ejemplos son el metabolismo del alcohol y la fenitoína (saturación de enzimas metabólicas), así como la absorción de fármacos de liberación controlada y antipsicóticos de depósito. La eliminación del fármaco puede cambiar de primer orden a orden cero en dosis suficientemente altas si la vía metabólica se satura (tal es el caso de

algunos antidepresivos tricíclicos [TCAs]).

- Luego de la administración del fármaco se observa un aumento y una caída en la concentración en plasma, ambos determinados por los procesos de absorción, distribución y eliminación (ver figura 2-2).

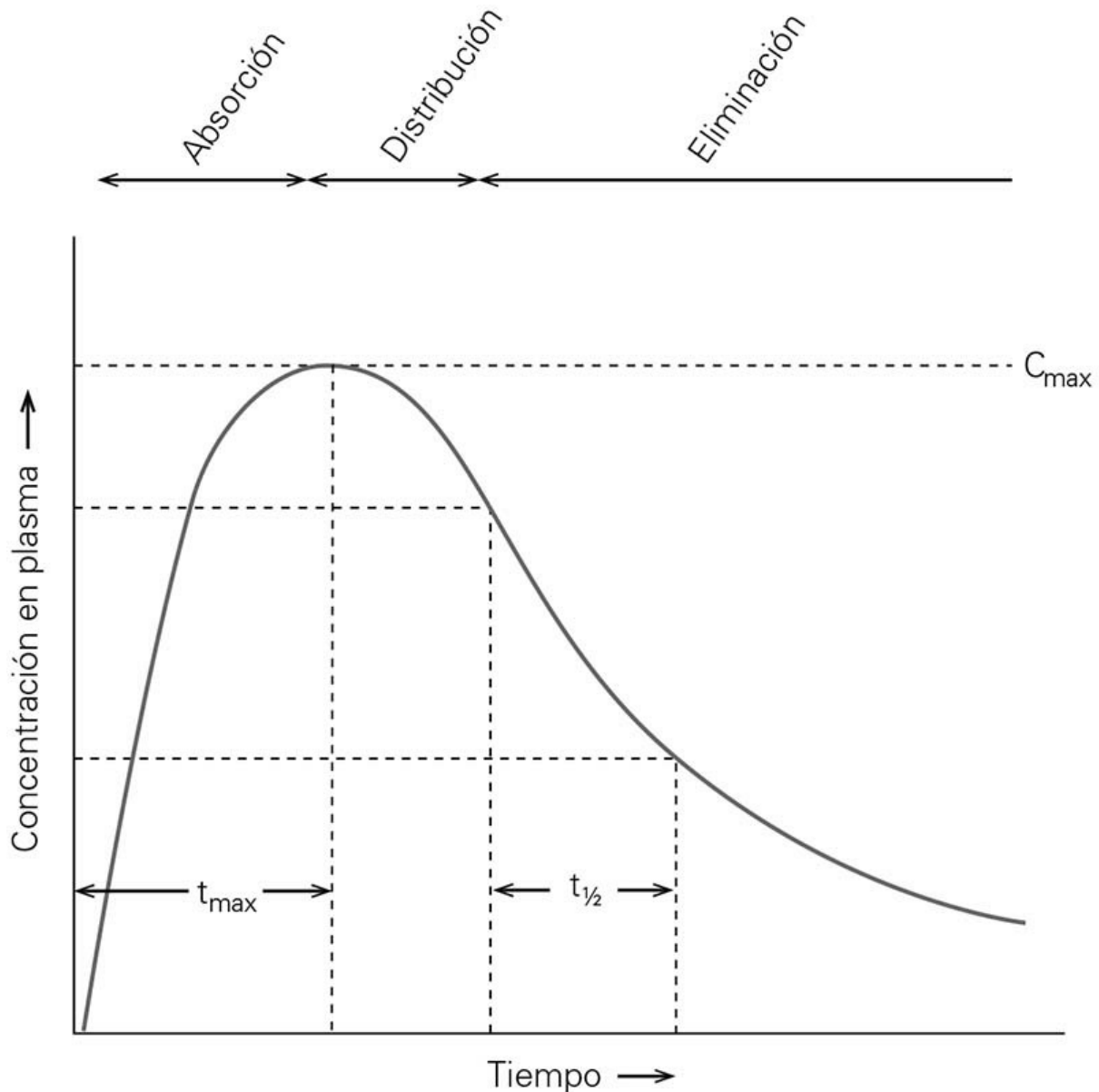


Figura 2-2. Concentración del fármaco en plasma en las fases de absorción, distribución y eliminación.

- C_{max} es la máxima concentración plasmática alcanzada.
- t_{max} es el tiempo en que ocurre C_{max} después de la administración (tiende a variar entre individuos).

- $t_{1/2}$ es el tiempo requerido para que la concentración en plasma disminuya a la mitad (vida media de eliminación).
- El área bajo la curva (ABC) después de una sola dosis es proporcional a la cantidad del fármaco en plasma y permite determinar la fracción de la dosis absorbida, esto es, la biodisponibilidad.

En la tabla 2-1 se describen diferentes vías de administración de los fármacos y características relevantes.

Tabla 2-1. Comparación de rutas de administración del fármaco

		
Oral	Parenteral	Otros
Es la ruta más común, pero da lugar a una concentración en plasma variable porque la absorción puede ser errática. Los fármacos están sujetos a ser metabolizados por el hígado (efecto de primer paso). Para ser absorbidos, los fármacos deben ser: - Solubles en fluidos gastrointestinales - Resistentes al ácido - Capaces de cruzar las membranas celulares, lo que ocurre por difusión pasiva y depende de la solubilidad en lípidos El jugo gástrico es muy ácido, lo que ocasiona que los ácidos débiles se unan y se absorban con facilidad (al contrario de lo que sucede con los alcalinos débiles)	Intravenosa Es el método más rápido Intramuscular La absorción ocurre de 10 a 30 minutos La tasa depende de: Flujo sanguíneo Solubilidad acuosa Preparaciones inyectables de larga acción con tasas de absorción lenta; los ejemplos incluyen soluciones del fármaco en aceite inerte ("depósito"), microesferas encapsuladas y sales de pamoato. Otros Incluyen aplicación subcutánea, intratecal, etc., en la actualidad estos medios no se utilizan en la práctica psiquiátrica.	Formas de administración cuyo uso es poco frecuente en la práctica psiquiátrica. Incluyen: - Transcutánea - A través de las membranas mucosas, por ejemplo, sublingual, rectal - Inhalación

Absorción

- En la absorción influyen la vía de administración y las propiedades del fármaco.
- $C_{\max}$ es inversamente proporcional a $t_{\max}$ para una determinada área bajo la curva (ABC).
- Los sistemas de liberación del fármaco que controlan su distribución para modificar la absorción (p. ej., incrementar $t_{\max}$) permiten, asimismo, la reducción de las concentraciones máximas en sangre ($C_{\max}$) y una acción más prolongada (p. ej., tabletas de liberación retardada, preparaciones intramusculares de depósito).
- Las preparaciones líquidas (p. ej., risperidona y fluoxetina) y las tabletas orales dispersables (p. ej., olanzapina, risperidona y mirtazapina) pretenden garantizar la administración y mejorar el cumplimiento del tratamiento. Por lo general tienen efectos mínimos en la absorción.
- La absorción que evita los intestinos y el hígado impide el **metabolismo de primer paso** por parte del hígado, lo que permite que una mayor proporción del fármaco esté disponible en el sistema y la reducción de efectos mediados por el intestino (p. ej., selegilina transdérmica).

Distribución (figura 2-3)

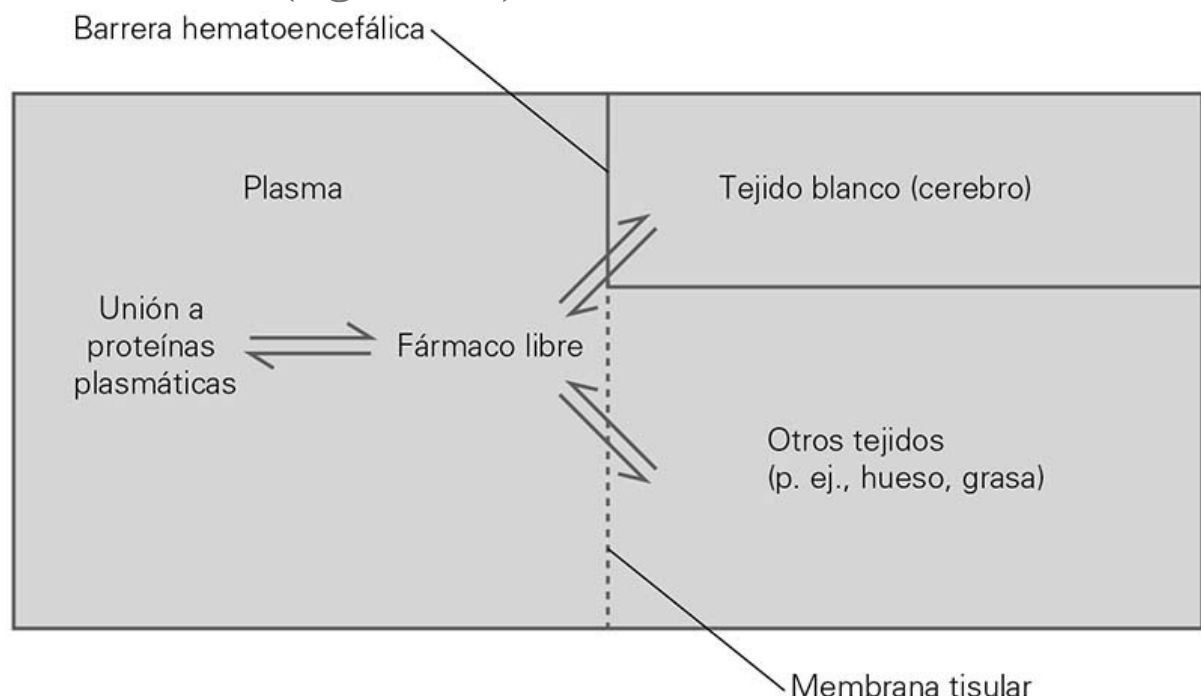


Figura 2-3. Distribución de un fármaco entre diferentes compartimentos del cuerpo.

- Durante la fase de (re)distribución en plasma el fármaco se reparte en varios tejidos del cuerpo, dependiendo de:

- La unión a la proteína plasmática.
 - Perfusión tisular.
 - Permeabilidad de las membranas tisulares.
 - Transporte activo fuera de los tejidos (P-glicoproteína).
- La distribución redonda en una caída en la concentración de plasma y es más rápida después de la administración intravenosa.
- Puede considerarse que la distribución implica el hecho de que el fármaco logra el equilibrio entre diferentes compartimentos. Una aproximación es el modelo de dos compartimentos: uno central (plasma) y otro periférico (tejidos).
- El **volumen de distribución aparente** ($V_d = Q/C_p$) informa sobre las características de un fármaco (V_d = volumen de distribución; Q = cantidad del fármaco; C_p = concentración en plasma). Cuando es elevado significa que el fármaco tiene alta afinidad por tejidos fuera del agua corporal, como cerebro y grasa.
- Los fármacos pueden unirse a sitios donde no tienen efecto, pero sí influyen en la distribución y eliminación:
- Proteínas plasmáticas. Si los fármacos se unen con demasiada fuerza a ellas, muchos medicamentos (como antidepresivos, anticonvulsivos y la warfarina) pueden desplazarse entre sí, lo que da lugar a un incremento en la concentración libre en plasma.
 - La grasa y otros sitios que sólo pueden liberar los fármacos con lentitud, lo que da lugar a su persistencia en el cuerpo (p. ej., antipsicóticos).
- Como consecuencia de las fuertes uniones entre las células endoteliales, la barrera hematoencefálica sólo permite la entrada al cerebro de moléculas solubles en lípidos (lo que caracteriza a la mayor parte de los fármacos psicotrópicos).
- Los fármacos que no son solubles en lípidos requieren sistemas especiales de transporte que pueden ser activos (p. ej., L-triptofano, L-dopa) o pasivos (p. ej., litio).
 - La **glicoproteína P** es una proteína de membrana endotelial que expulsa los fármacos de la células capilares mediante un proceso dependiente de adenosín trifosfato (ATP) e impide de modo eficaz el ingreso al cerebro de algunos fármacos (p. ej., el opiode loperamida).
 - Entre las áreas del cerebro que no están protegidas por la barrera hematoencefálica se encuentran la eminencia mediana del hipotálamo y el centro de emesis.

- La inflamación aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a moléculas que de otro modo no podrían entrar al cerebro.

Eliminación (figura 2-4)

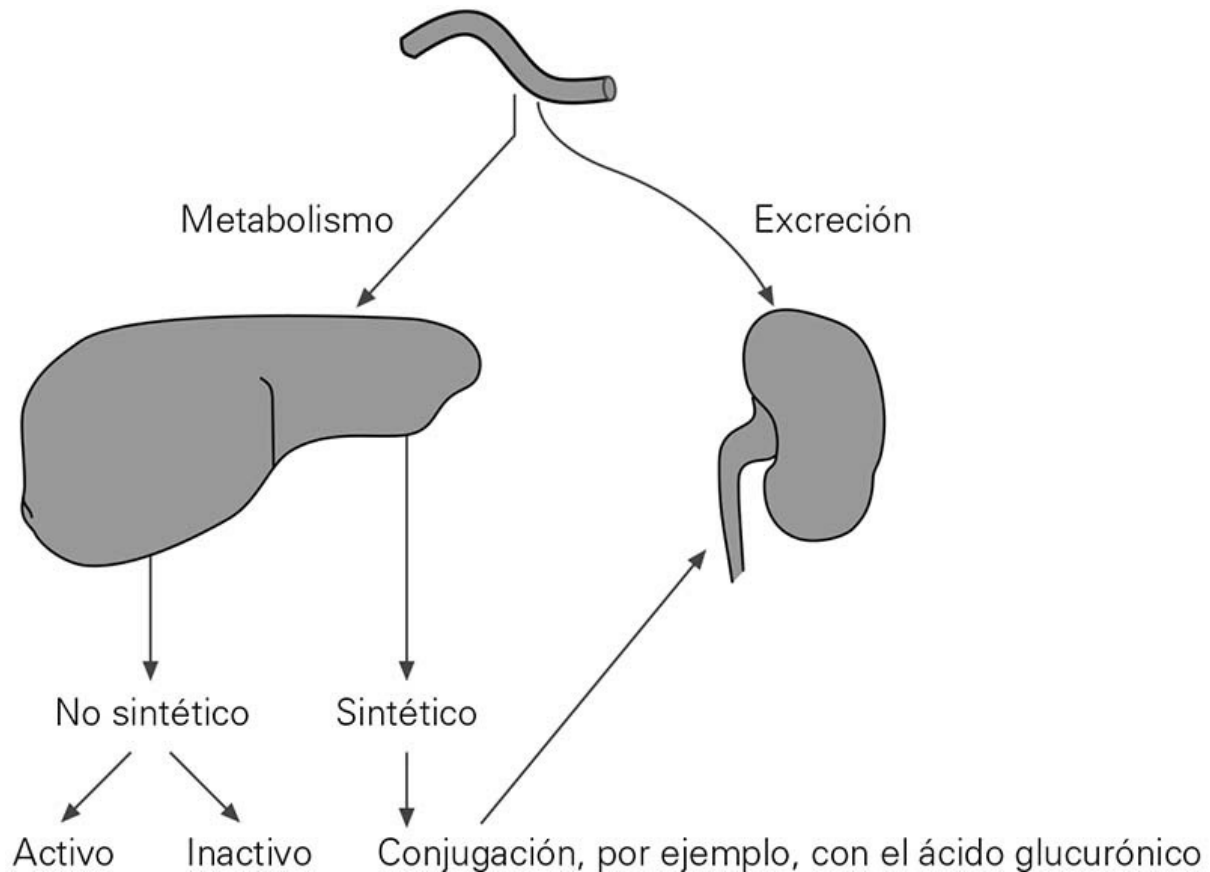


Figura 2-4. Rutas principales de eliminación de un fármaco.

Metabolismo

- ☐ El metabolismo más importante es el que ocurre en el hígado, pero también puede darse en el plasma, pulmón y riñón.
- ☐ En general, el metabolismo convierte fármacos psicotrópicos liposolubles en compuestos hidrosolubles para facilitar su eliminación.
- ☐ El metabolismo suele ser el paso limitante de la tasa que determina la cinética de un fármaco (con excepción del litio, que se elimina sin ser alterado).
- ☐ El metabolismo se divide a menudo en dos fases:
 - En la **fase 1** (o no sintética) el metabolismo involucra la modificación de un fármaco que puede hacerlo más o menos activo que el compuesto

padre.

- La **fase II** (o sintética) involucra la conjugación de un fármaco con otra molécula grande para volverla inactiva y soluble en agua.

□ Fase I del metabolismo:

- Consiste en oxidación, reducción, hidrólisis y desmetilación a través de dos sistemas enzimáticos principales, **citocromo P450** (CYP450 o CYP) y **monooxigenasa que contiene flavina** (FMO).
- La familia CYP de enzimas hepáticas es responsable del metabolismo oxidativo de la mayoría de los fármacos psicotrópicos; la isoenzima dominante en el metabolismo de los fármacos es CYP3A4 (en la tabla 2-2 se encuentran las isoenzimas más importantes y algunos ejemplos de sus metabolitos).

Tabla 2-2. Principales isoenzimas de citocromo P450 (CYP450) con ejemplos de inductores e inhibidores de sustratos de fármacos psicotrópicos importantes.

Isoenzimas de CYP450					
	1A2	2C9	2C19	2D6	3A3/4
Sustratos	Clozapina Duloxetina Haloperidol Olanzapina TCAs	Fentoína Warfarina Fluoxetina	Citalopram Diazepam TCAs	Aripiprazol Citalopram Donepezil Duloxetina Galantamina Fluoxetina Paroxetina Risperidona TCAs Antipsicóticos típicos Venlafaxina Vortioxetina	Aripiprazol Benzodiazepinas Bloqueadores del canal de Ca ²⁺ Carbamazepina Clozapina TCAs Reboxetina Quetiapina
Inductores		Fenobarbitona	Carbamazepina		Carbamazepina Fentoína
Inhibidores	Fluvoxamina		Fluvoxamina Fluoxetina	Antipsicóticos Duloxetina Fluoxetina Paroxetina	Fluoxetina Nefazodona
Atención: Esta lista no es exhaustiva y al hacer una prescripción es importante consultar un formulario, como el <i>British National Formulary</i> (para Reino Unido), para conocer interacciones.					

- Existe una variación genética en las enzimas hepáticas que afecta la tasa del metabolismo. La más estudiada es CYP2D6. Entre 5 y 10% de los caucásicos, pero sólo entre 1 y 2% de los asiáticos, carecen de esta enzima y son **metabolizadores pobres** del dextrometorfano, sustrato

del fármaco estudiado, del que hay también **metabolizadores extensivos**. En contraste, más de 25% de las personas que son de países orientales son **metabolizadores pobres** de CYP2C19. Se dispone ya clínicamente de la genotipificación de algunas isoenzimas CYP (**farmacogenética**), aunque su utilidad sigue siendo incierta.

- N-oxigenación por monooxigenasa que contiene flavina (FMO) y se agrupa en cinco familias (1-5). FMO parece ser menos importante que CYP en el metabolismo de los fármacos, rara vez es inhibida por compuestos y se le implica menos en reacciones tóxicas. Entre los sustratos se encuentran clozapina y olanzapina.
- La fase II del metabolismo implica, por lo general, la conjugación con el ácido glucurónico por uridina difosfato glucuroniltransferasas (UDPGT), de las cuales las familias 1 y 2 son las más importantes para la glucuronidación de los fármacos. La conjugación también puede ocurrir con otros compuestos cargados, como glutatión y glicina.
- Factores que influyen en el metabolismo:
 - Variación genética en la actividad de las enzimas CYP (ver el texto anterior).
 - La cantidad de vías enzimáticas involucradas (p. ej., la sertralina es metabolizada por múltiples vías, lo que disminuye la influencia de enzimas CYP individuales).
 - Interacciones fármaco-fármaco que dan lugar a la inhibición o inducción de enzimas CYP (lo cual produce, respectivamente, disminución y aumento del metabolismo) (ver tabla 2-2). Los ejemplos incluyen el incremento de las concentraciones en plasma de antidepresivos tricíclicos por la fluoxetina, el aumento de las concentraciones de clozapina en plasma por la fluvoxamina y la disminución de la concentración en plasma de muchos fármacos (incluyendo las píldoras anticonceptivas) por la carbamazepina.
 - Interacciones entre fármacos que conducen a la inhibición o inducción de glucuronidación. Por ejemplo, el valproato reduce la glucuronidación de lamotrigina, lo que da lugar a un incremento en las concentraciones en plasma.
 - La competencia entre fármacos por la misma vía metabólica (lo que disminuye el metabolismo de ambos).
 - Daño en la función hepática debido a la edad avanzada y al daño del hígado (disminución del metabolismo).

Excreción

- La excreción por los riñones es la más importante, pero también puede ocurrir a través de los pulmones o en la bilis, sudor, leche y saliva.
- Puede ser del fármaco original o de sus metabolitos.
 - Los compuestos que se excretan mejor son los ionizados y los lipofóbicos.
 - El litio es el fármaco más importante que es excretado por los riñones de forma no alterada.
- Factores que influyen en la excreción:
 - Reducción en el flujo sanguíneo renal (p. ej., fármacos antiinflamatorios no esteroideos, deshidratación) (menor filtración glomerular).
 - Alteración en la reabsorción (el pH de la orina, p. ej., la diuresis alcalina disminuye la reabsorción de aspirina e incrementa la excreción; la disminución de sodio aumenta la reabsorción de litio y reduce la excreción).
 - Disminución de la función renal debido a daño en los riñones o a edad avanzada.

Concentraciones de fármaco en plasma

- La **concentración estado estable** se alcanza después de la administración de dosis repetidas, dando lugar así a un equilibrio entre absorción y eliminación (figura 2-5):

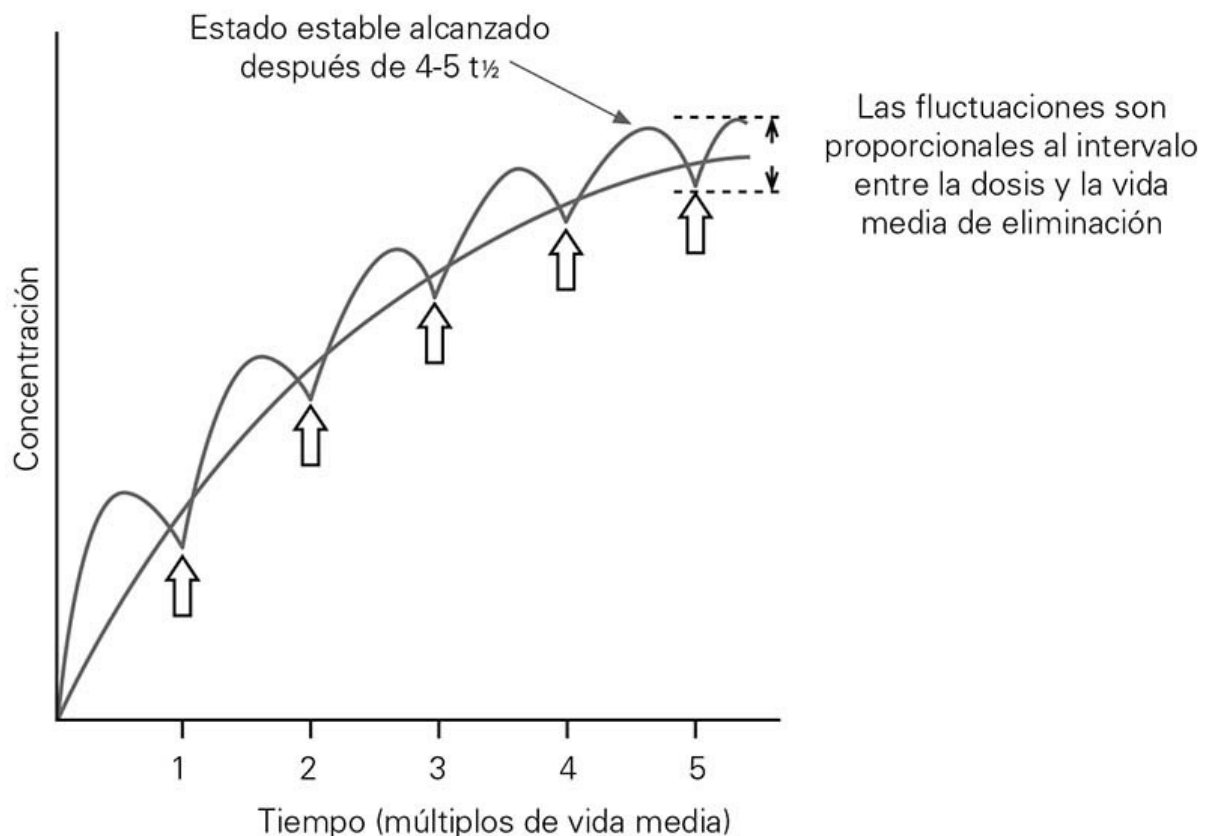


Figura 2-5. Concentración en plasma de un fármaco luego de una administración repetida.

- Esto depende de modo directo de la dosis y vida media de eliminación para fármacos con cinética de primer orden, y se alcanza luego de 4 o 5 vidas medias.
- Las dosis administradas a intervalos mayores que la vida media producen grandes fluctuaciones en la concentración en plasma.
- Los fármacos con cinética orden cero muestran incrementos desproporcionadamente grandes de concentración en plasma al incrementar su dosis (cinética no lineal), y pueden no alcanzar un estado estable de la concentración si la absorción es mayor que la tasa fija de eliminación (p. ej., fenitoína).
- Las preparaciones de liberación demorada, con absorción lenta, disminuyen las fluctuaciones en plasma y permiten intervalos más largos entre administraciones (pero no alteran el tiempo para alcanzar el estado estable de la concentración). Esto permite la administración de una sola dosis al día en fármacos orales con vida media corta (p. ej., venlafaxina, quetiapina y litio) y administración de una dosis a la semana (o mayor) en el caso de la aplicación parenteral (p. ej., antipsicóticos de depósito).

- La administración de dosis iniciales grandes (**dosis de carga**) permite alcanzar con mayor rapidez las concentraciones terapéuticas en plasma (p. ej., valproato para la manía).
- En algunos fármacos se conoce el **rango terapéutico** de concentraciones en plasma (p. ej., litio, muchos fármacos anticonvulsivos).
- El **índice terapéutico** es la razón de la concentración mínima del fármaco en plasma que ocasiona efectos tóxicos con un efecto terapéutico. Un índice terapéutico bajo (p. ej., litio, fenitoína) requiere, por lo regular, la supervisión de las concentraciones en plasma o suero.

FARMACODINÁMICA

Fundamentos

- ☐ La farmacodinámica es el estudio del mecanismo de acción del fármaco (“el efecto de los fármacos en el cuerpo”).
- ☐ La mayor parte de los fármacos psicoactivos afecta la función de neurotransmisores específicos de manera directa o indirecta (ver la siguiente sección).
- ☐ Los fármacos que afectan los neurotransmisores monoaminas (dopamina, noradrenalina, serotonina) son importantes en el tratamiento de trastornos psicóticos y afectivos.
- ☐ Los fármacos que actúan sobre neurotransmisores aminoácidos (GABA y glutamato) han sido, de forma tradicional, importantes para tratar los trastornos de ansiedad y la epilepsia, y en la actualidad se explora su papel en trastornos psicóticos y afectivos.
- ☐ Los fármacos que mejoran la función colinérgica se usan en el tratamiento de la demencia.
- ☐ Existe interés en fármacos que actúan sobre otros neurotransmisores (p. ej., péptidos, ácido nítrico, opioides, cannabinoides).
- ☐ La alteración en la función del neurotransmisor también suele ser responsable de los **efectos secundarios** (indeseables o adversos).
- ☐ Los fármacos también pueden actuar en otros sitios:
 - **Efectos en la membrana** que alteran de modo directo la función neuronal (p. ej., anestésicos, alcohol).
 - **Factores de transcripción activados por ligandos**, que alteran la expresión de los genes al actuar sobre receptores nucleares (p. ej., corticoesteroides, triiodotironina).

Sitios de acción del fármaco en los neurotransmisores
(figura 2-6)

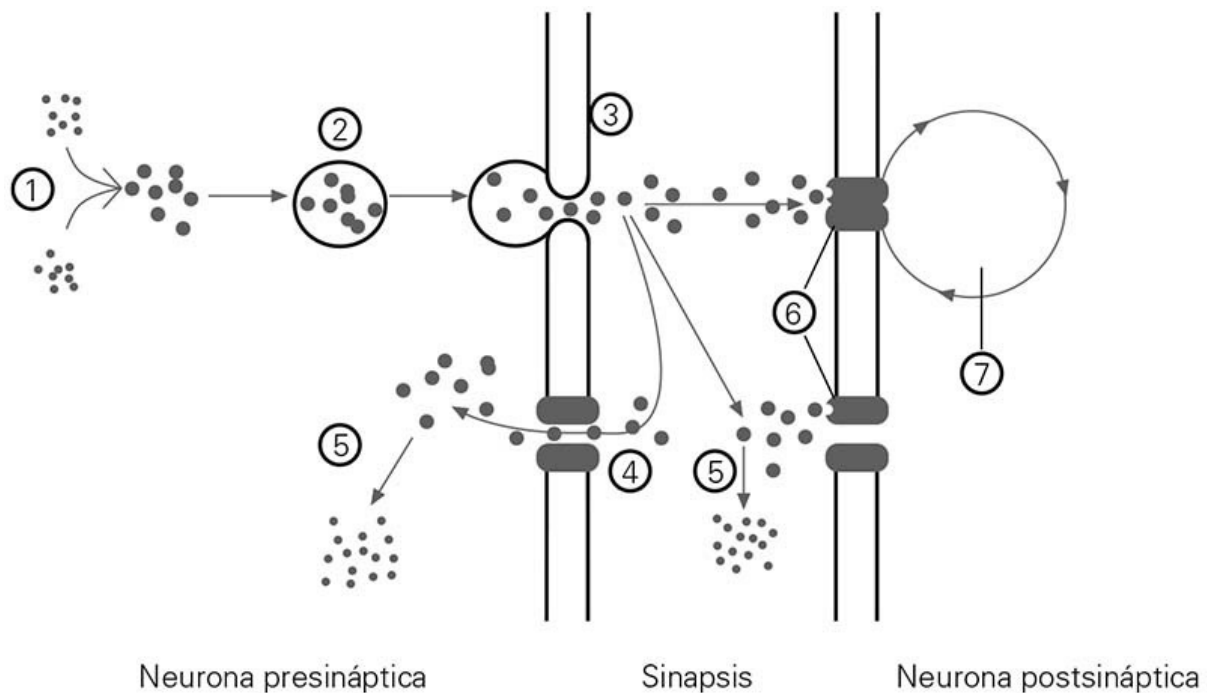


Figura 2-6. Sitios de acción del fármaco sobre neurotransmisores (en el texto está la clave de los números).

- 1. Síntesis** (p. ej., L-triptofano es el precursor de la serotonina y su administración resulta en el incremento de la síntesis de 5-HT).
- 2. Almacenamiento** (p. ej., la reserpina agota los almacenes de noradrenalina y dopamina en las vesículas de la terminal nerviosa).
- 3. Liberación** (p. ej., la anfetamina libera noradrenalina y dopamina en la sinapsis).
- 4. Recaptación** (p. ej., los antidepresivos tricíclicos inhiben la recaptación de monoamina en la neurona presináptica e incrementan así la concentración del neurotransmisor en la sinapsis).
- 5. Degradación** (p. ej., los inhibidores de la monoamina oxidasa [MAOIs] impiden la descomposición de los neurotransmisores monoamina).
- 6. Receptores** (p. ej., los antipsicóticos antagonizan con los receptores de dopamina).
- 7. Otros mecanismos posinápticos** (p. ej., el litio inhibe la función del segundo mensajero, antagonistas de los canales de calcio).

Dinámica fármaco-receptor

- ☐ La **afinidad** de un fármaco con un receptor refleja la fuerza con que tiende a unírsele.
- ☐ La **eficacia** de un fármaco refleja la fuerza con que tiende a activar al

receptor después de la unión.

- El **modelo de dos estados del receptor** propone que los receptores pueden encontrarse en un estado de activación o de reposo manteniendo el equilibrio, y es este balance lo que determina el efecto general de un grupo de receptores sobre una neurona (figura 2-7). Sin embargo, ahora se reconoce que los receptores pueden tener múltiples estados de configuración con diferentes propiedades de unión y efectos funcionales.

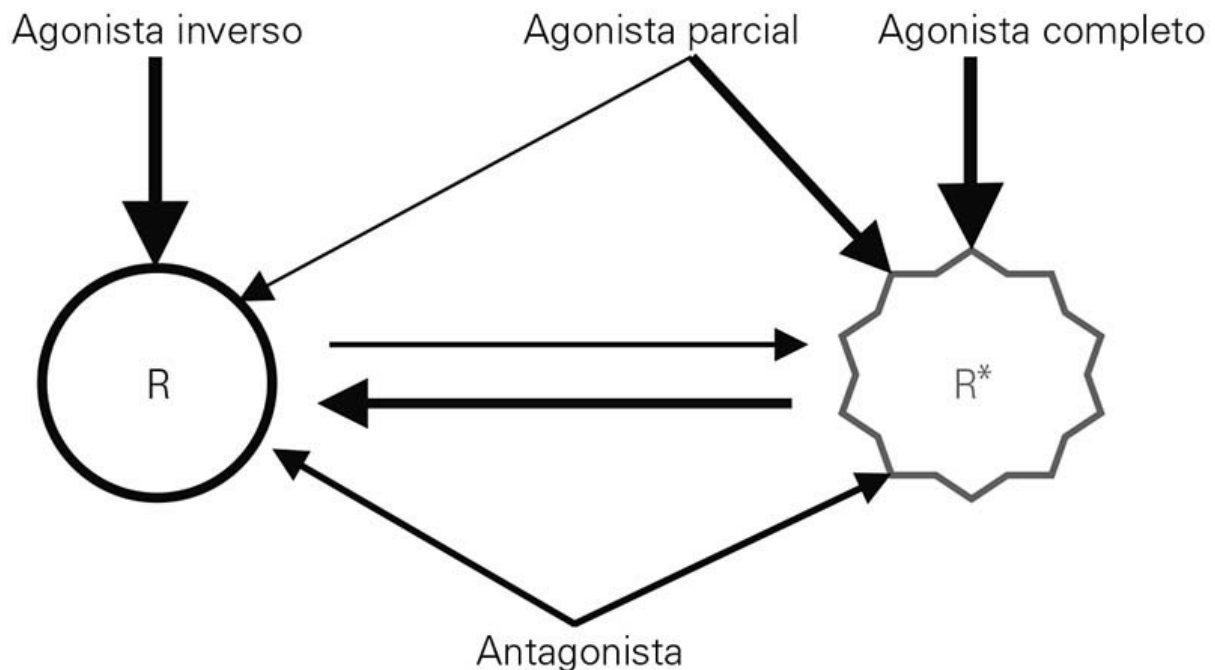


Figura 2-7. Modelo de dos estados del receptor. Cuando ningún ligando está presente, son más los receptores que se encuentran en estado de “reposo” (R) que activados (R*). Los antagonistas se unen a R y R* manteniendo el equilibrio e impidiendo la unión de agonistas. Diferentes tipos de agonistas cambian el equilibrio entre R* (agonistas completos) y R (agonistas inversos).

- Los receptores pueden tener múltiples sitios de unión (**sitios alostéricos**) que influyen en la unión de los fármacos en otro lado del receptor (p. ej., la glicina es un facilitador alostérico en el receptor glutamato, las benzodiazepinas [BZDs] modifican alostéricamente la unión de GABA en los receptores GABA_A).

Agonistas

- Los **agonistas** son fármacos que imitan a los neurotransmisores endógenos y se unen a la forma activada del receptor, lo que cambia el equilibrio general del receptor a favor de la activación (figura 2-7).

- La mayoría de los fármacos se unen de manera reversible con los receptores y, en el caso más simple, la respuesta es proporcional a la fracción de receptores ocupados (**ley de acción de masas**).
- A medida que aumenta la concentración del fármaco, se incrementa la respuesta hasta que todos los receptores están ocupados, lo que genera una **curva dosis-respuesta** como la que se muestra en la figura 2-8. Cuando se alcanza la respuesta máxima sin ocupación completa del receptor, se dice que son **receptores de repuesto**.

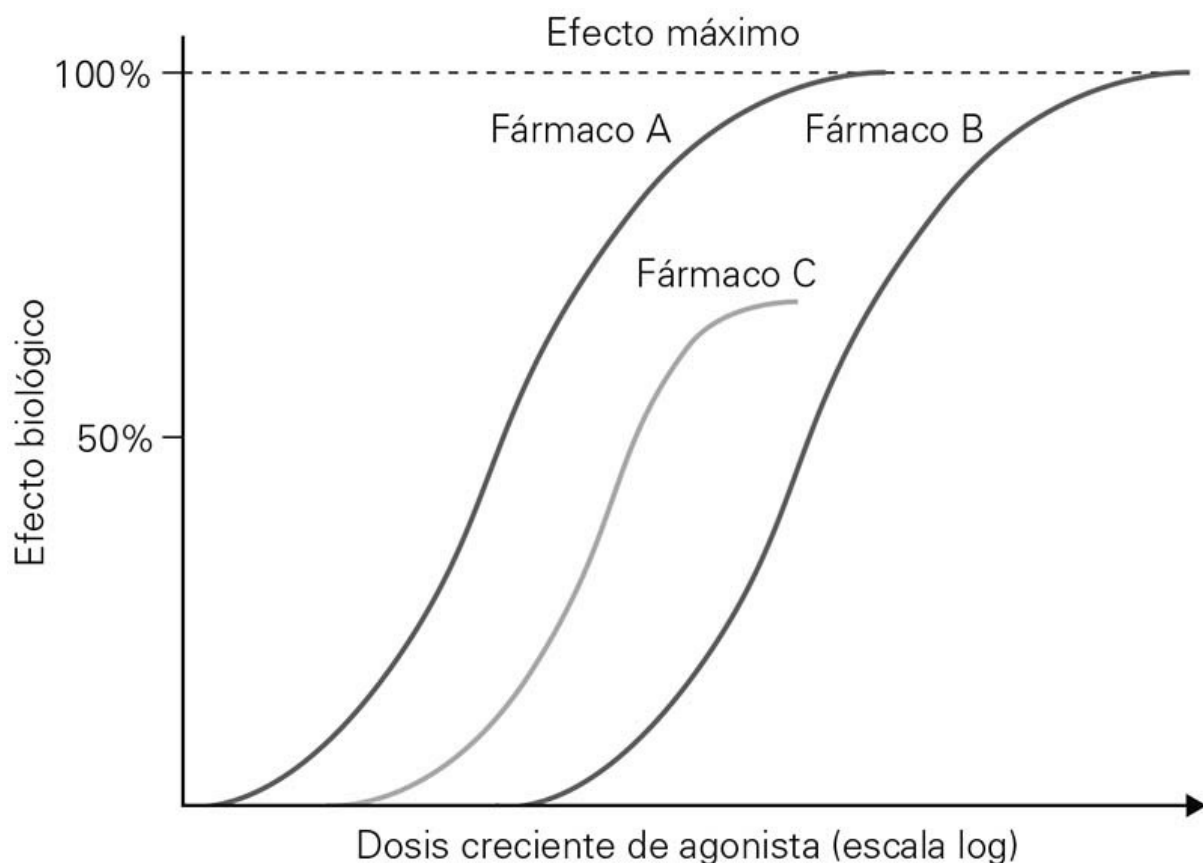


Figura 2-8. Diferentes patrones de respuestas a agonistas (ver la explicación en el texto).

- En la figura 2-8, los dos **agonistas completos** (A y B) pueden ocasionar respuestas máximas; sin embargo, A lo hace en una concentración menor que B porque tiene mayor **afinidad** con el receptor.
- En la figura 2-8, el fármaco C, un **agonista parcial**, tiene menor **eficacia** que A y B, y no provoca una respuesta máxima aun cuando todos los receptores están ocupados (p. ej., buspirona, buprenorfina, aripiprazol). Esto puede ser explicado por el modelo de dos estados del receptor (ver la figura 2-7).

- Los **agonistas inversos** provocan efectos opuestos a los provocados por los agonistas (p. ej., los agonistas inversos de las benzodiazepinas disminuyen, en lugar de incrementar, la unión de GABA con los receptores $GABA_A$ y, por ende, aumentan la ansiedad). Esto ocurre cuando el estado de “reposo” tiene actividad intrínseca en la dirección opuesta al estado activado, y se une preferentemente al agonista inverso (ver la figura 2-7).
- La **potencia** de un fármaco es la cantidad requerida para alcanzar un efecto biológico definido. Esto es determinado por:
 - La proporción del fármaco que llega al receptor.
 - Su afinidad con el receptor.
 - Su eficacia en el receptor.

Antagonistas

- Los **antagonistas** bloquean la acción de los agonistas (y de los agonistas inversos), causando un efecto reducido para una concentración dada del agonista o el agonista inverso (p. ej., un cambio a la derecha en la curva dosis-respuesta para un agonista). Según el modelo de los dos estados del receptor, se unen tanto con el estado de “reposo” como con el estado activado de los receptores sin cambiar el equilibrio intrínseco entre ambos, lo que parece tener un efecto neutral. Los antagonistas por completo neutrales (es decir, sin efectos agonistas o agonistas inversos) se denominan **antagonistas silentes** (tienen afinidad con el receptor pero no eficacia).
- La mayoría de los fármacos antagonistas son **competitivos** y son desplazados de su sitio de unión por agonistas, así que en dosis altas el agonista todavía puede ejercer un efecto máximo (figura 2-9a). En esta competencia influyen la relativa afinidad del agonista y el antagonista con el receptor.

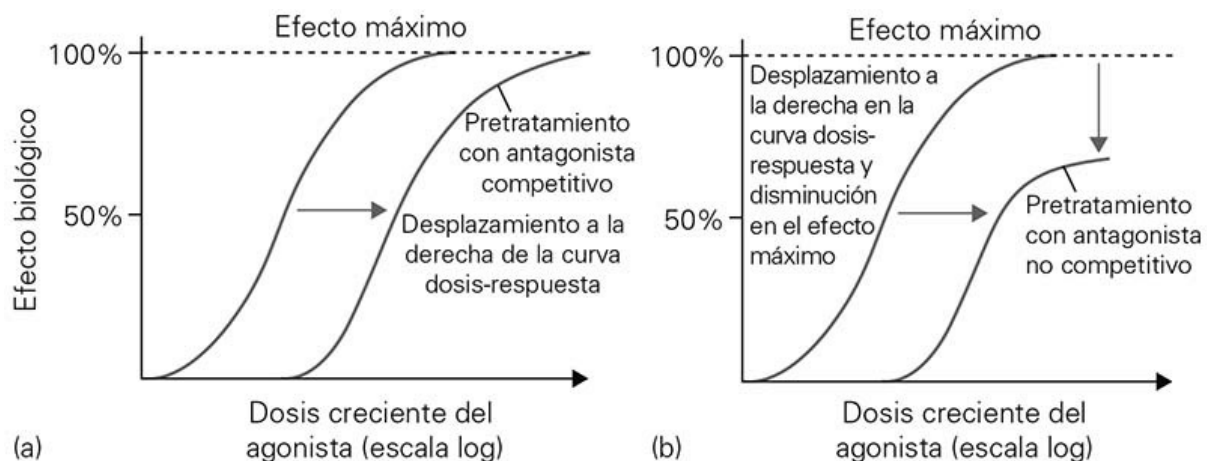


Figura 2-9. Efecto de los antagonistas sobre la acción de los fármacos agonistas (ver la explicación en el texto): (a) antagonista competitivo y (b) antagonista no competitivo.

- Los **antagonistas no competitivos** no pueden ser desplazados por los agonistas y no sólo cambian la curva a la derecha, sino que también disminuyen el efecto máximo (figura 2-9b). Se dice que los antagonistas no competitivos son **reversibles** si el sistema regresa a la normalidad cuando el antagonista es expulsado (p. ej., la unión de la ciclotiazida a un sitio alostérico sobre los receptores de glutamato mGluR1), e **irreversibles** si el restablecimiento de la función requiere la síntesis de nuevos receptores o enzimas (p. ej., la unión de la fenelzina con monoamina oxidasa).
- Algunos antagonistas (llamados **no competitivos**) requieren de activación antes de unirse a un sitio receptor alostérico, por lo que una cantidad dada muestra un efecto mayor en concentraciones más altas, en comparación con las más bajas de los agonistas (p. ej., memantina en los receptores de glutamato NMDA).
- En presencia de un agonista completo, concentraciones más altas de un agonista parcial antagonizarán la respuesta hasta que se alcance el nivel de su propia respuesta máxima (figura 2-10). En consecuencia, dosis más altas de un agonista parcial de alta afinidad “establecen” un nivel de neurotransmisión que es independiente de la concentración de un agonista. Por poner un caso, se propuso que el aripiprazol “estabiliza” la neurotransmisión de dopamina (evitando tanto la actividad excesiva como la insuficiente), lo que resulta en beneficio de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, con menor propensión a causar efectos secundarios extrapiramidales (EPSE).

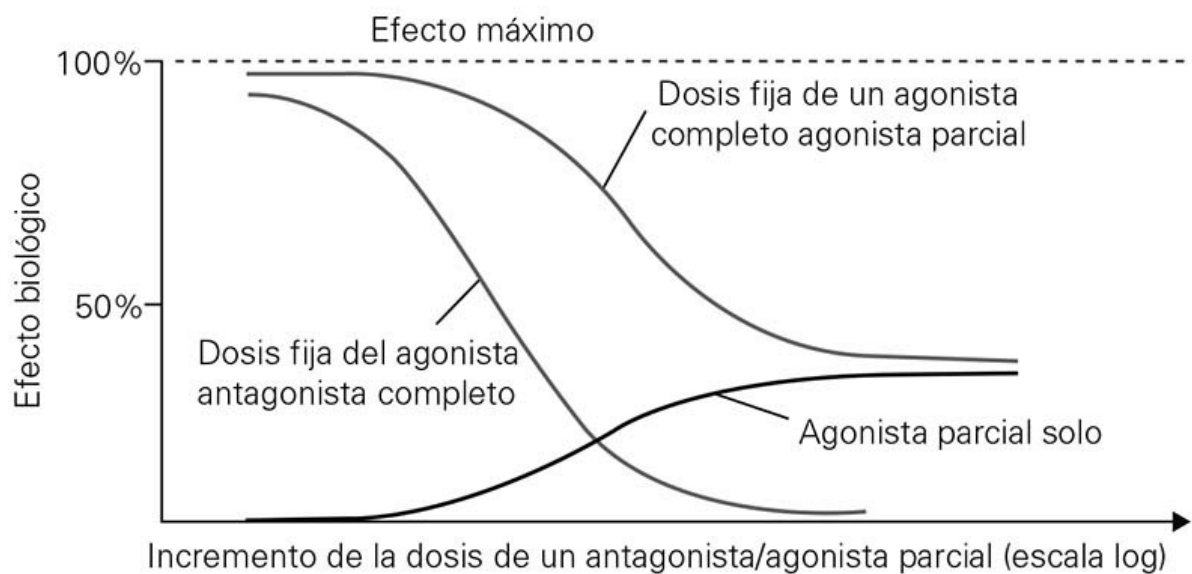


Figura 2-10. Efecto de incrementar la dosis de un agonista parcial solo y en presencia de un agonista completo (la explicación está en el texto).

- En ocasiones se utiliza el término **antagonista funcional** para describir un fármaco que inhibe el efecto de la activación del receptor de manera indirecta, en lugar de hacerlo a través de un efecto en el receptor mismo.

Tolerancia y sensibilización

- La **tolerancia** describe la disminución de la respuesta a la administración de un fármaco después de la exposición repetida. Puede ser causada por:
 - Incremento en el metabolismo (p. ej., la carbamazepina aumenta la actividad de las enzimas que la metabolizan, es decir, **inducción enzimática**).
 - Disminución en la sensibilidad o cantidad del receptor (**regulación hacia abajo**).
 - Activación de un mecanismo **homeostático** (p. ej., en el segundo mensajero o el sistema efector).
 - **Tolerancia conductual** luego de aprender a afrontar los efectos.
- **Tolerancia cruzada**, que ocurre cuando la tolerancia a un fármaco se transfiere a otro y puede deberse a razones farmacodinámicas (p. ej., alcohol y barbitúricos) o farmacocinéticas (p. ej., carbamazepina y anticonceptivos orales).

- La **sensibilización** es el aumento de los efectos del fármaco luego de la administración repetida de la misma dosis (p. ej., como se ha visto en animales después de la administración de estimulantes como las anfetaminas).

REFERENCIAS

- Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 8th edn. New York: Oxford University Press, 2002.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Rang and Dale's Pharmacology*, 7th edn. Edinburgh, UK: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.
- Schatzberg AF, Nemeroff CB. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*, 4th edn. Arlington, TX: American Psychiatric Publishing, Inc., 2009.
- Schatzberg AF, Nemeroff CB. *Essentials of Clinical Psychopharmacology*, 3rd edn. Arlington, TX: American Psychiatric Publishing, Inc., 2013.
- Shiloh R, Stryker R, Nutt D, Weizman A. *Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy*, 2nd edn. New York: Taylor & Francis Group, 2006.



Capítulo 3

Antipsicóticos

Frances Cheng, Peter B. Jones y Peter S. Talbot

HISTORIA

Igual que sucedió con los antidepresivos, los medicamentos antipsicóticos fueron descubiertos por casualidad.

- Durante el decenio de 1950-59 se desarrollaron las fenotiazinas. La clorpromazina se sintetizó originalmente como antihistamínico o, en su caso, antihelmíntico, pero luego se encontró que era sedante y antipsicótico. Se desarrollaron otros compuestos de la clase y de clases relacionadas (p. ej., tioxantinas; tabla 3-1). Las butirofenonas se crearon a finales de este mismo decenio. El haloperidol empezó su vida como candidato a analgésico, aunque luego se descubrió que tenía propiedades antipsicóticas. Otros compuestos, como la fenilbutilpiperidina, fueron sintetizados en ésta y otras clases.

Tabla 3-1. Clasificación química de los fármacos antipsicóticos “antiguos”, típicos o de primera generación	
Fenotiazina	
Con cadena lateral alifática	Clorpromazina Levomepromazina Promazina
Piperidina	Tioridazina (retirada debido a ↑ QTc) Pipotiazina (sólo en depósito, retirada debido a la no disponibilidad de un ingrediente)
Piperazina	Flufenazina Perfenazina Proclorperazina Trifluoperazina
Tioxantenos	Flupentixol Zuclopentixol
Butirofenonas	Droperidol (retirado debido a ↑ QTc) Haloperidol
Difenilbutilpiperidina	Pimozida
Sustituto de benzamida	Sulpirida (NB: En términos clínicos es relativamente atípico a pesar de la farmacología del receptor)

- En el decenio de 1960-69 se sintetizó la clozapina, que en la actualidad es el antipsicótico atípico más eficaz y prototípico debido a que los efectos motores extrapiramidales mostrados en ratas son mínimos.
- En el decenio de 1970-79, la clozapina, que ya había sido introducida, fue retirada, en concreto en 1975, debido a su relación con la agranulocitosis fatal. Después se desarrollaron otros fármacos atípicos o de segunda generación (tabla 3-2).

Tabla 3.2. Clasificación química de los fármacos antipsicóticos “atípicos” o de segunda generación	
Dibenzodiazepina	Clozapina
Tienobenzodiazepina	Olanzapina
Dibenzotiazepina	Quetiapina
Benzisoxazol	Risperidona, paliperidona, iloperidona
Imidazolidinona	Sertindol
Sustituto de benzamida	Amisulprida
Quinolinonas	Aripiprazol
Benzotiazol piperazina	Ziprasidona
Dibenzotiazepina	Zotepina*
Dibenzo-oxipino pirrol	Asenapina
Benzisotiazol	Lurasidona
*NB: En 2011 se retiró zotepina del mercado en Reino Unido	

- ☐ Durante el decenio de 1980-89 se dio el “redescubrimiento” de la clozapina, sumado al reconocimiento de su eficacia donde otros fármacos habían fallado.
- ☐ En el decenio de 1990-99 se introdujeron nuevos antipsicóticos de segunda generación, como amisulprida, olanzapina, quetiapina, risperidona, sertindol y ziprasidona.
- ☐ Durante el decenio de 2000-09 se introdujo el aripiprazol, primer antipsicótico agonista parcial del receptor D₂.

HIPÓTESIS DE LA DOPAMINA

Se cree que el sistema dopaminérgico (ver capítulo 1) juega un papel importante en la acción de los fármacos antipsicóticos:

- Todos los fármacos de primera o segunda líneas de que se dispone en la actualidad comparten la propiedad de antagonismo con el receptor D_2 , y se cree que su eficacia antipsicótica se debe al antagonismo del receptor D_2 en el estriado (núcleo caudado y putamen).
- La teoría clásica de la dopamina planteaba que la psicosis se debía al incremento de dopamina en el sistema mesolímbico. Esto se amplió luego para incluir la propuesta de que el daño cognitivo en la esquizofrenia estaba asociado con una disminución de dopamina en la corteza prefrontal dorsolateral.
- La versión actual de la hipótesis propone que la psicosis se asocia con un incremento en la función presináptica de la dopamina en la vía nigroestriada (en particular, en la parte que se proyecta a la subdivisión **asociativa** del estriado), más que en el sistema mesolímbico. Se cree que las anomalías en el sistema dopaminérgico son secundarios o efectos “gatillo” de una anomalía basal, tal vez en los sistemas GABA o de glutamato.

Hallazgos clave

- Durante el decenio de 1960-69: se encuentra que los antipsicóticos incrementan la disponibilidad de dopamina en el cerebro.
- En el decenio de 1970-79: entre mayor sea la afinidad de un antipsicótico con el receptor de dopamina, mayor es la potencia clínica (figura 3-1).

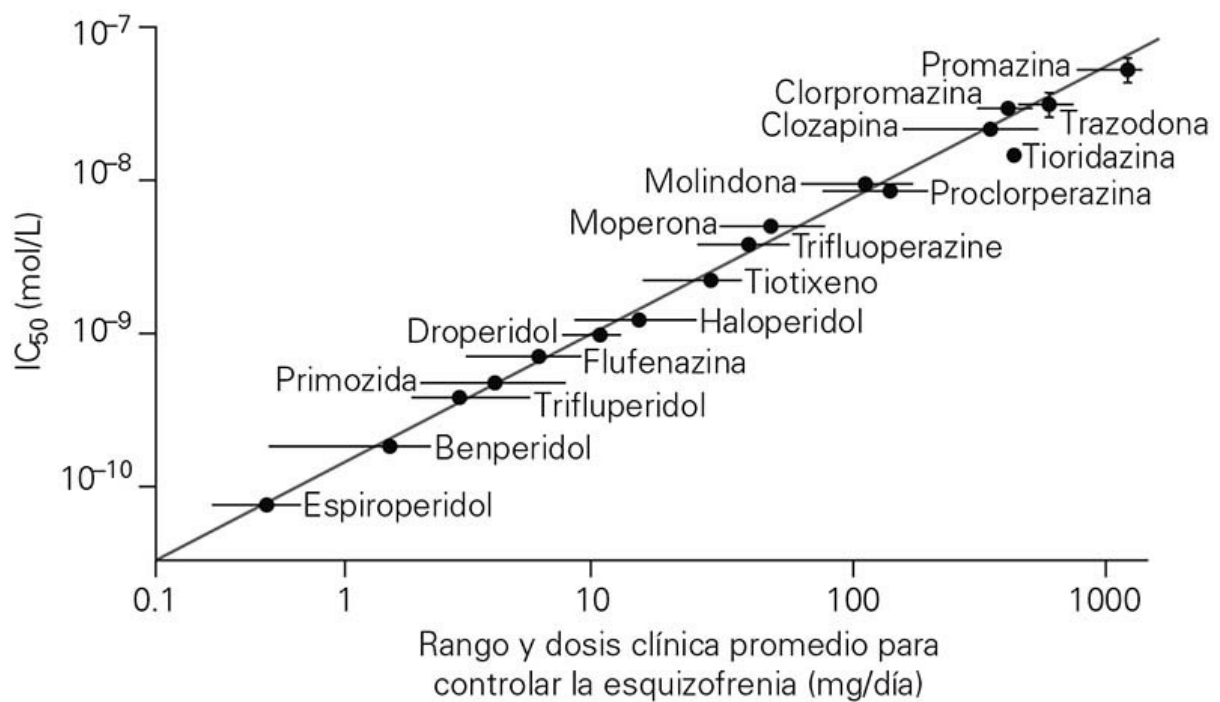


Figura 3-1. Afinidad por los receptores de dopamina y potencia clínica. (Reproducida con autorización de Creese *et al.*, *Science* 1976; 192: 481. Copyright 1976, American Association for the Advancement of Science).

- Durante el decenio de 1980-89: α -Flupentixol, pero no β -Flupentixol, mostró mayor actividad antipsicótica que el placebo (sólo el isómero α es un antagonista en los receptores D₂) (figura 3-2).

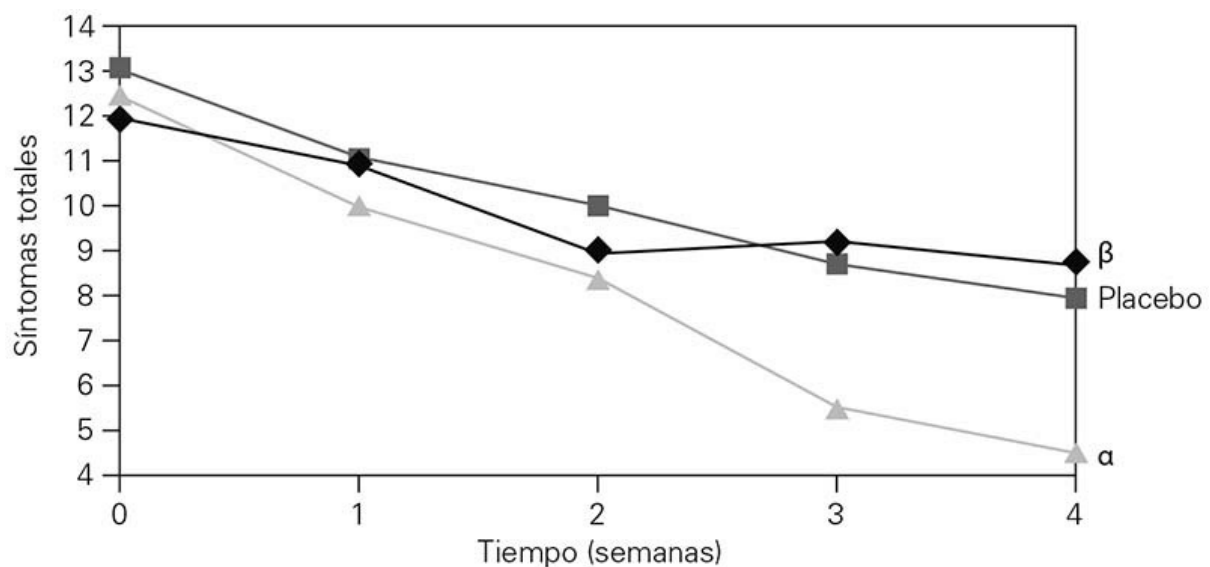


Figura 3-2. Eficacia de α y β -flupentixol en la esquizofrenia. El isómero α produjo mayor mejoría que el placebo en la sintomatología, mientras que el isómero β no mostró eficacia antipsicótica. (Reproducida con autorización de Johnstone E *et al.* *Lancet* i, 1978;848).

- En el decenio de 1990-99: la mayor liberación de dopamina inducida por anfetamina en pacientes con esquizofrenia, en comparación con controles usando imágenes de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), implica que en la esquizofrenia existen anomalías presinápticas en el sistema dopaminérgico (figura 3-3).

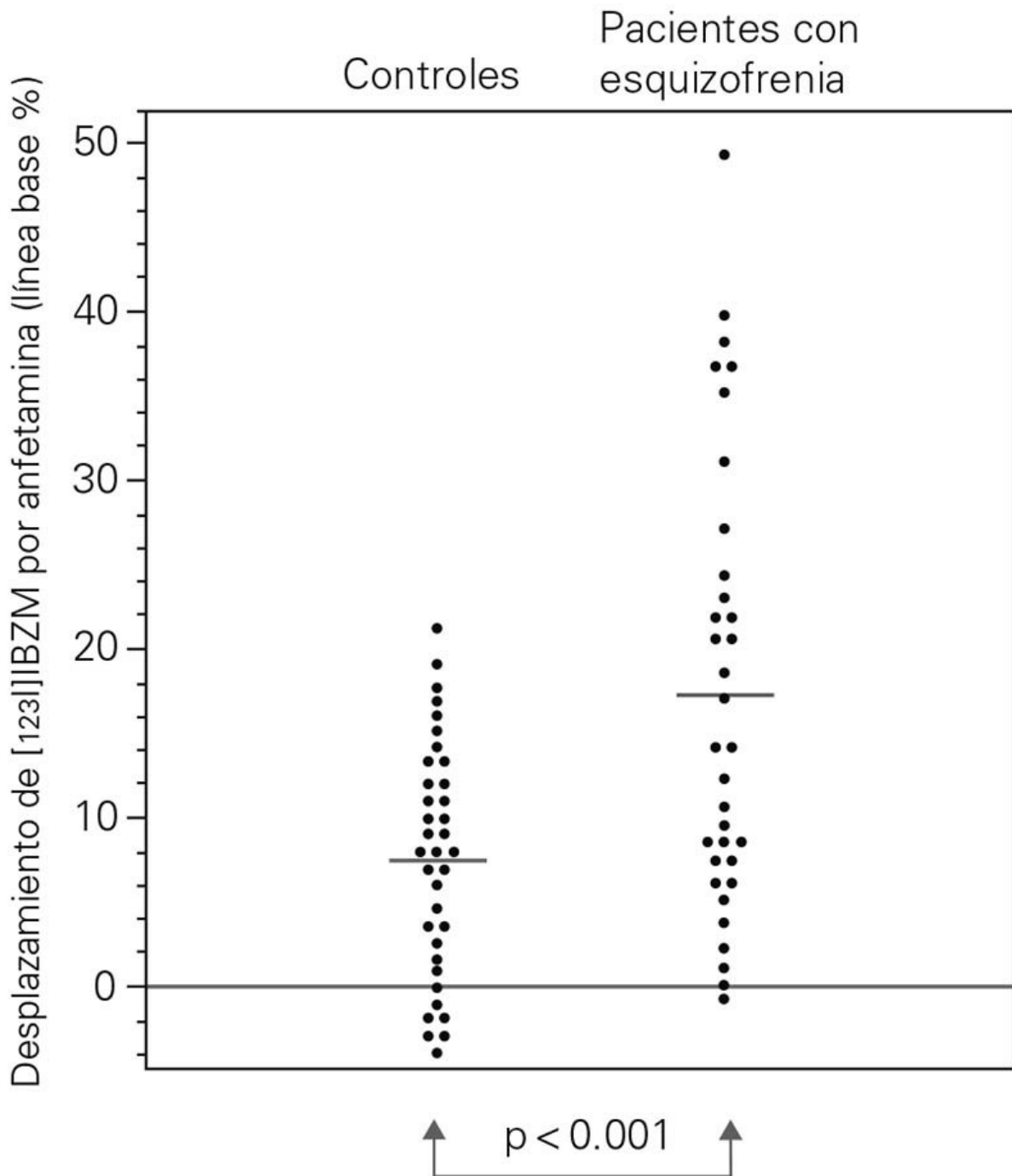


Figura 3-3. Transmisión de dopamina y esquizofrenia. Esta gráfica ilustra el efecto de la anfetamina (0.3 mg/kg) en la unión [^{123}I]IBZM en sujetos de control sanos y en pacientes con esquizofrenia sin tratamiento. Los resultados indican que al ser estimulados con anfetamina los pacientes con esquizofrenia liberan más dopamina que los controles sanos. La cantidad liberada se relaciona con el incremento de los síntomas positivos. (Reproducida con autorización de Laruelle M *et al.*, *Acad Sci USA* 1996; 93: 9235).

- Finales del decenio de 1990-99: una serie de experimentos de imagenología neuroquímica indica que la ocupación superior alrededor de 60% de receptores D_2 estriatales predice eficacia antipsicótica; si es aproximadamente mayor a 80%, predice el inicio de efectos secundarios extrapiramidales (EPSE) (figura 3-4).

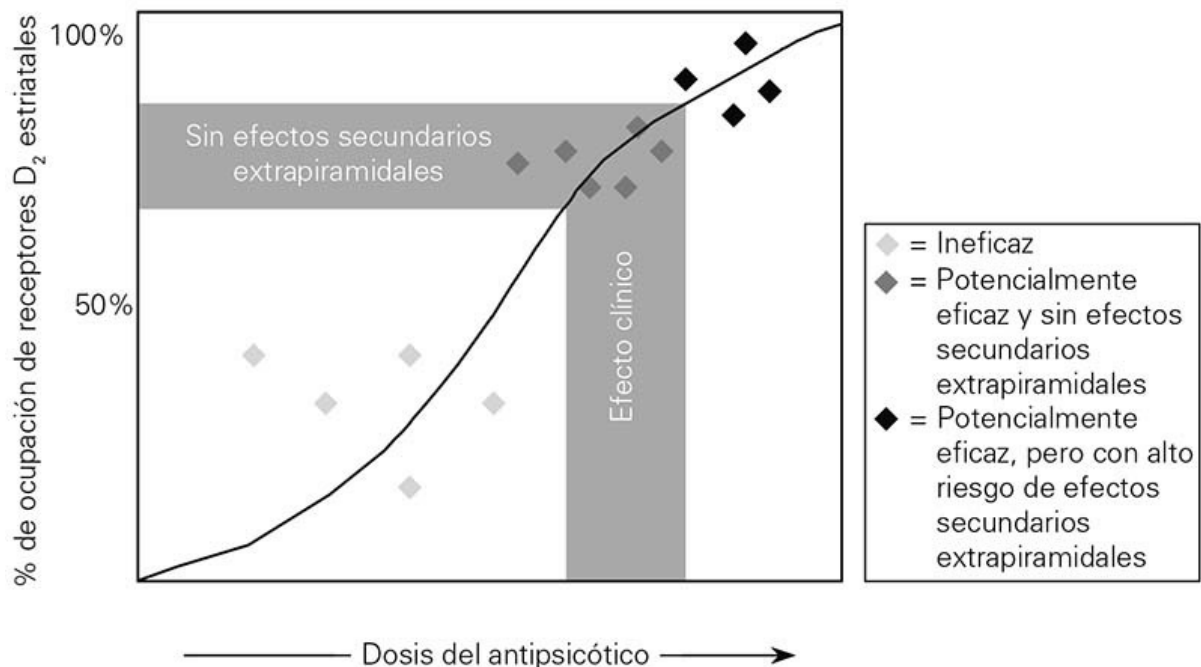


Figura 3-4. Niveles de ocupación del receptor similar a D_2 , eficacia clínica y efectos secundarios. La ocupación entre 60 y 80% del receptor D_2 se asocia con eficacia y efectos secundarios extrapiramidales mínimos.

- Finales del decenio de 2000-09: estudios de imagenología por medio de tomografía por emisión de positrones (PET) demuestran que la efectividad de los antipsicóticos contra los síntomas positivos se asocia con el bloqueo del receptor D_2 en el estriado, pero no en otro sitio.
- Durante el decenio que comenzó en 2010: estudios con tomografía por emisión de positrones encuentran que la dopamina mesolímbica es normal en la esquizofrenia, lo cual refuta la teoría clásica de la

dopamina. Lo que se asocia con psicosis es más bien la mayor función presináptica dopaminérgica en la vía nigroestriada (en particular en la parte que se proyecta al estriado asociativo), lo que también se encuentra en personas con un riesgo alto de psicosis y se correlaciona de forma positiva con la gravedad de los síntomas prodrómicos (figura 3-5).

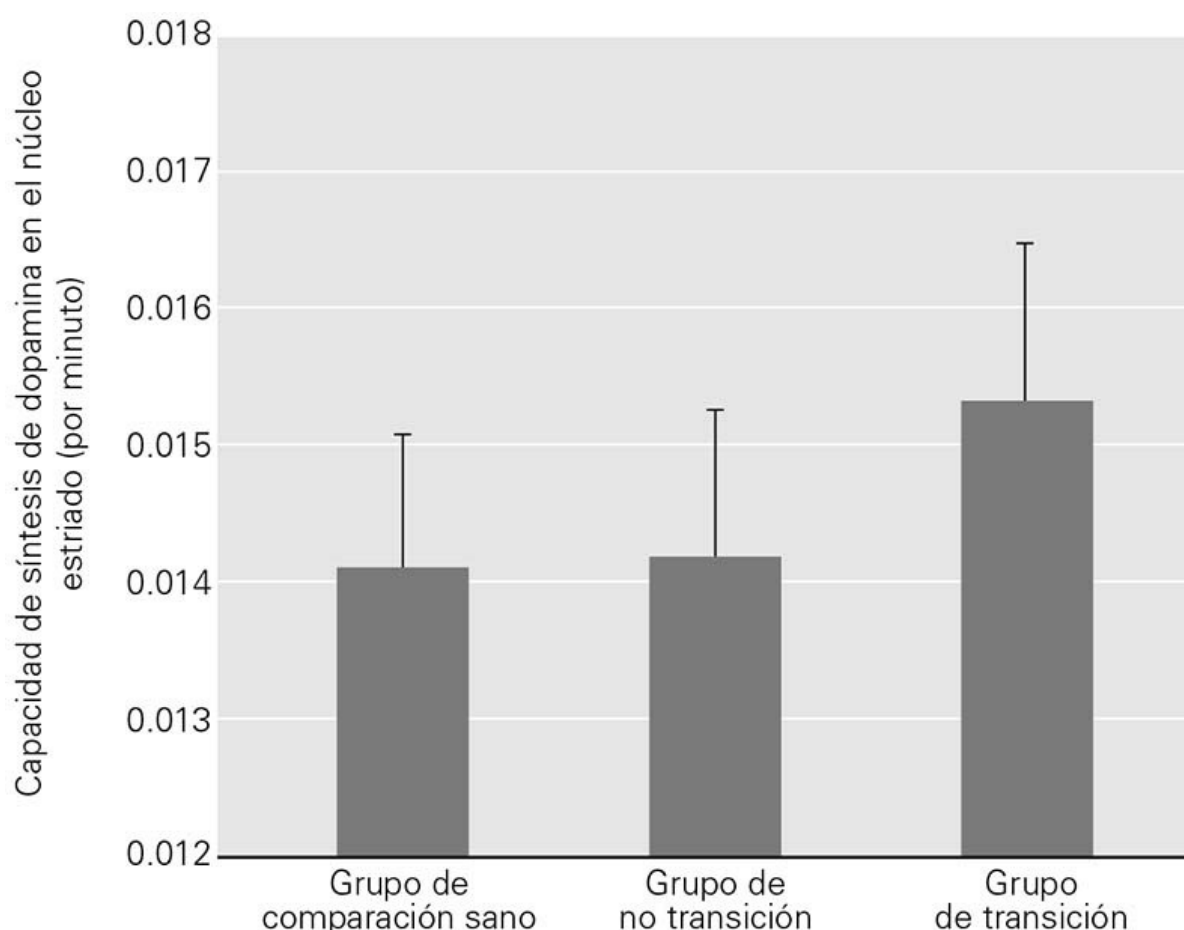


Figura 3-5. Capacidad promedio de síntesis de dopamina, medida por [^{18}F]DOPA-PET en pacientes con un riesgo alto de psicosis ($n = 24$), seguidos durante tres años en comparación con sujetos sanos ($n = 29$). La transición al primer episodio de psicosis ($n = 9$) se asoció con una mayor capacidad en la síntesis de dopamina en el estriado en condiciones basales, en comparación con quienes no lo presentaron ($n = 15$). (Reproducida con autorización de Howes O D *et al.*, *Am J Psychiatry* 2011; 168: 1311).

- 2014: el mayor análisis genómico de la esquizofrenia realizado hasta la fecha identificó más de 100 regiones genéticas que contribuyen al riesgo de desarrollar la enfermedad, incluyendo el gen para el receptor D_2 (DRD2; 11q23.2) y muchos otros genes que participan en la neurotransmisión glutamatérgica y la plasticidad sináptica.

Papel de los subtipos de receptor de dopamina (ver también el capítulo 1)

El **subtipo de receptor D₂** es el que más se ha asociado con la psicosis y su tratamiento.

□ En apoyo:

- A pesar de sus diferentes acciones psicofarmacológicas, los antipsicóticos típicos y atípicos comparten la propiedad de bloquear los receptores D₂, mostrando una correlación positiva entre la dosis clínicamente efectiva del antipsicótico y la afinidad con el receptor D₂.
- Metaanálisis de estudios de imagenología PET y SPECT muestran que en la esquizofrenia no tratada existe un incremento pequeño (12%), pero significativo, en la densidad del receptor D₂ en el estriado, lo que tal vez refleje riesgo genético
- Se identificó al gen del receptor D₂ como uno de los que contribuyen al riesgo de desarrollar esquizofrenia.

□ No obstante, es poco probable que ésta sea toda la historia, ya que:

- Entre 20 y 50% de los pacientes no responden a los antagonistas con afinidad al receptor D₂.
- Algunos antipsicóticos atípicos tienen efecto sin alta ocupación del receptor D₂.

El papel en la esquizofrenia de los subtipos de receptor D₃ y D₄ es incierto:

□ **En apoyo:**

- Algunos antipsicóticos atípicos tienen alta afinidad por los receptores D₃ y D₄
- Los receptores D₃ y D₄ se distribuyen en las áreas límbicas en densidades proporcionalmente mayores.
- Algunos estudios *post mortem* sugieren que las densidades de los receptores D₃ y D₄ en el cerebro pueden ser mayores en la esquizofrenia.

□ Evidencia en contra:

- El mayor estudio del genoma realizado hasta la fecha identificó al gen D₂ como factor de riesgo, pero no encontró la existencia excesiva de variantes de los genes D₃ y D₄ en pacientes con esquizofrenia.

- A diferencia de lo que ocurre con el receptor D_2 , no existe correlación significativa entre la dosis clínicamente efectiva del antipsicótico y la afinidad del fármaco con D_3 .
- Los fármacos con fuerte antagonismo D_4 o $D_4/5-HT_{2A}$ no son antipsicóticos.

En la actualidad, la atención se ha alejado del sistema mesolímbico como objetivo de los medicamentos antipsicóticos.

ACCIONES TERAPÉUTICAS DE LOS FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

- La clasificación química de los antipsicóticos antiguos y recientes se presenta en las tablas 3-1 y 3-2, mientras que en la tabla 3.3 están sus usos clínicos.

Tabla 3-3. Indicaciones clínicas de fármacos antipsicóticos	
Psiquiátrico	No psiquiátrico
Tratamiento de psicosis Tratamiento de manía Sedante/tranquilizante Ansiedad severa Depresión (algunos fármacos)	Náusea Anestesia (previo a la medicación) Ataque de hipo intratable Enfermedad terminal

- Dado que cada uno de los nuevos antipsicóticos pertenece a una clase química diferente, la atención se ha enfocado en la descripción de sus distintas propiedades farmacéuticas.
- El optimismo inicial acerca de una ventaja general de los nuevos antipsicóticos sobre los antiguos fue cuestionada por estudios como CATIE y *Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study* (CUtLASS) (ver más adelante la sección “Hallazgos clínicos seleccionados”).
- Algunos de los problemas históricos con los antiguos medicamentos antipsicóticos se debieron al uso cotidiano de dosis elevadas.
- Las directrices actuales de NICE (2014) y BAP (2011) recomiendan que la elección de un antipsicótico se ajuste a las necesidades de cada paciente, teniendo en consideración su salud física y su preferencia personal, así como el perfil de efectos secundarios del antipsicótico.
- La atención cambió de la clasificación convencional de antipsicóticos típicos y atípicos (o de primera y segunda generaciones) a la consideración de fármacos individuales y al ajuste de la dosis, eficacia y perfil de efectos secundarios para maximizar la tolerabilidad y eficacia. No obstante, los términos prevalecen.
- En sus directrices, NICE (2014) recomienda no ofrecer medicación antipsicótica a personas en riesgo de desarrollar psicosis, con el propósito de prevenirla o de disminuir el riesgo de que aparezca. Por su parte, BAP (2011) apunta que en esta situación sólo pueden

administrarse antipsicóticos para el alivio de los síntomas con la supervisión cuidadosa de un equipo de especialistas en ensayos con pacientes individuales.

Hallazgos clínicos seleccionados en el tratamiento de la fase aguda de la esquizofrenia

- En un estudio realizado en 1964 por *The National Institute of Mental Health*, 463 pacientes con esquizofrenia aguda recibieron durante seis semanas clorpromazina, flufenazina, tioridazina o placebo. De los pacientes que recibieron antipsicótico, 70% mostró mejoría, en comparación con 25% de los que recibieron el placebo.
- Un metaanálisis de los ensayos que compararon la clorpromazina con controles que recibieron placebo demostró que el fármaco fue mejor que el placebo en los 26 estudios en dosis superiores a 400-500 mg/día.
- El importante estudio de Kane *et al.* (1988) demostró que la clozapina fue más eficaz que la clorpromazina (30 contra 4% de respuesta, respectivamente) en 268 pacientes resistentes al tratamiento, con mejoría tanto en los síntomas positivos como en los negativos.
- El estudio CATIE asignó al azar a 1 432 pacientes con esquizofrenia crónica a condiciones en que recibían antipsicóticos típicos o atípicos. Después de 18 meses, el medicamento más eficaz fue la olanzapina, en términos de las tasas de interrupción; la eficacia de la perfenazina fue similar a la de quetiapina, risperidona y ziprasidona. La olanzapina se asoció con mayor aumento de peso e incremento en medidas de glucosa y metabolismo de lípidos, mientras que la perfenazina se vinculó con mayor interrupción por efectos secundarios extrapiramidales.
- En Reino Unido, el estudio CUtLASS, un pragmático ensayo con control aleatorio realizado en el NHS, luego de un año tampoco demostró ventaja de clase para la segunda generación de antipsicóticos en términos de calidad de vida y otras medidas. Sin embargo, se encontró que la clozapina era mucho más efectiva que los otros fármacos de la segunda generación.
- Una revisión sistemática de 72 ensayos con control aleatorio, realizada para las directrices de la esquizofrenia, comparó la eficacia de varios antipsicóticos convencionales y atípicos sin encontrar diferencias clínicamente significativas entre ellos. El incremento en la tasa de respuesta al placebo a lo largo del tiempo complica la interpretación de

múltiples comparaciones en metaanálisis.

- Un metaanálisis de 10 estudios de largo plazo demostró que los antipsicóticos **inyectables de acción prolongada (IAP)** disminuyen el riesgo de recaída en comparación con antipsicóticos orales.

Farmacología de los efectos clínicos de los antipsicóticos

- Efecto antipsicótico (disminución de los síntomas positivos agudos esquizofreniformes: alucinaciones, delirios, algunos aspectos del trastorno del pensamiento): antagonismo del receptor D₂ en el núcleo estriado.
- **Tranquilizante** (disminución de la agitación y la agresión): antagonismo al sistema de dopamina y sedación (ver el siguiente punto). Este efecto se utiliza para tranquilizar al individuo con rapidez (ver el capítulo 9).
- **Sedación:** antihistamina y propiedades bloqueadoras α -adrenérgicas (las fenotiazinas son, por ende, sumamente sedantes).
- **Efecto antidepressivo** (encontrado en algunos antipsicóticos recientes, como la quetiapina): el antagonismo 5-HT₂ es un probable mecanismo que contribuye a este efecto; es posible que otros efectos varíen entre los fármacos, incluyendo los que se dan en otros receptores de serotonina y la inhibición de la recaptación de serotonina (una propiedad del metabolito de la quetiapina, la norquetiapina).

Prevención de recaídas

- Los antipsicóticos protegen contra la recaída de síntomas positivos en la esquizofrenia establecida. Cuando se suspende un antipsicótico, la reducción gradual de la dosis alarga el tiempo en que ocurre la recaída:
 - Una revisión de 66 estudios (realizados entre 1958 y 1993), con seguimiento aproximado de ocho meses, encontró que la tasa de recaídas luego de la suspensión del medicamento era de 53%, en comparación con 16% entre quienes mantenían el tratamiento.
 - Una revisión de 22 cohortes de pacientes comparó la suspensión gradual con el abandono abrupto del medicamento y encontró que este último provocaba una tasa acumulada de recaídas de alrededor de 46% en seis meses y de 56% en 24 meses; la reducción gradual redujo a la mitad la tasa de recaída en seis meses.
- No está claro el beneficio general de los antipsicóticos de mantenimiento

en el **primer episodio psicótico**. Un estudio reciente con control aleatorio encontró que el tratamiento de mantenimiento, en comparación con la disminución de la dosis y la suspensión guiada después de seis meses de remisión, producía menos recaídas en los primeros 18 meses, pero que después de un seguimiento de siete años este beneficio se perdía y al final resultaba en tasas inferiores de recuperación funcional y sintomática.

Inyectables de acción prolongada

- La administración de antipsicóticos mediante inyectables de acción prolongada (IAP) (conocida como depósitos en el caso de los antipsicóticos antiguos) permite intervalos semanales o mayores entre dosis (ver el capítulo 2). Esto disminuye la fluctuación en la concentración del fármaco en plasma y da mayor certeza en la adhesión al tratamiento que la administración oral.
- Los fármacos disponibles incluyen flufenazina, haloperidol, flupentixol, perfenazina y zuclopentixol (primera generación), así como risperidona, olanzapina, aripiprazol y paliperidona (segunda generación). La pipotiazina de depósito se abandonó en 2014 debido a una escasez global del ingrediente activo, palmitato de pipotiazina.
- Dada la larga duración de la acción es conveniente administrar una pequeña dosis de prueba al inicio del tratamiento con un inyectable de acción prolongada, por si se da una reacción ideosincrática adversa.
- Puede considerarse que los inyectables de acción prolongada son más coercitivos que los medicamentos orales. Las directrices de NICE (2014) para la esquizofrenia destacan la importancia de considerar las preferencias del paciente respecto al servicio y sus actitudes hacia el hecho de recibir inyectables, y los mismos criterios se aplican tanto a los inyectables de acción prolongada como a los antipsicóticos orales.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS

A medida que los nuevos antipsicóticos han sido implantados, la atención ha cambiado de los efectos secundarios comunes de los antipsicóticos antiguos (en especial los efectos secundarios extrapiramidales) a los observados con los fármacos más recientes (sobre todo los efectos metabólicos y el aumento de peso).

Efectos secundarios extrapiramidales

La gran mayoría de los trastornos extrapiramidales del movimiento que se observan en psiquiatría son atribuibles a efectos secundarios de los fármacos, pero también han sido descritos en ausencia del tratamiento en casos del primer episodio:

- ☐ Aunque los antipsicóticos difieran en su propensión a causar efectos secundarios extrapiramidales en dosis terapéuticas, debe tenerse cuidado al prescribirlos.
- ☐ Los efectos secundarios extrapiramidales son generados por el bloqueo de los receptores D_2 en los ganglios basales (ver el capítulo 1), en específico en la parte sensoriomotora del núcleo estriado. Existen cuatro formas principales de efectos secundarios extrapiramidales (tabla 3-4).

Tabla 3-4. Efectos secundarios extrapiramidales de los antipsicóticos	
1. Disonía aguda	Crisis oculogiras Tortícolis Protrusión de la lengua Gesticulación facial
2. Parkinsonismo inducido por fármacos	Rigidez muscular Temblor en reposo Acinesia
3. Acatisia	
4. Síndromes tardíos	Discinesia Disonía Acatisia

Disonía aguda y parkinsonismo inducido por fármacos

- ☐ Estos efectos son más probables con antipsicóticos que carecen de antagonismo intrínseco de los receptores muscarínicos de acetilcolina

(mACh) (p. ej., butirofenonas), y son menos probables con antipsicóticos con antagonismo intrínseco mACh (p. ej., fenotiazinas). Esto obedece a las acciones recíprocas de los sistemas de dopamina y mACh en los ganglios basales.

- Por definición, los efectos secundarios extrapiramidales son menos probables con los antipsicóticos atípicos, y los mecanismos propuestos para ello incluyen menor afinidad en la unión con el receptor D₂ y una razón elevada de unión con el receptor 5-HT₂/DA (ver los mecanismos de atipicidad en la sección “Atipicidad y antipsicóticos”).
- Tratamiento de los efectos secundarios extrapiramidales:
 - Disminuir la dosis.
 - Cambiar el fármaco por un antipsicótico atípico con menos probabilidad de causar efectos secundarios extrapiramidales en dosis terapéuticas.
 - Agregar un antagonista mACh (conocidos, por lo general, como medicamentos “antimuscarínicos” o, de manera menos precisa, “anticolinérgicos”), como prociclidina o trihexifenidilo (benzhexol). De no existir efectos secundarios extrapiramidales no deben prescribirse de rutina esos fármacos junto con antipsicóticos porque existe potencial de abuso y pueden retardar los efectos antipsicóticos. Algunos estudios sugieren que el medicamento puede retirarse sin efectos nocivos hasta en 80% de los pacientes que han sido tratados de manera prolongada con fármacos antimuscarínicos.
 - Los agonistas dopaminérgicos (p. ej., bromocriptina) pueden usarse para tratar la rigidez o acinesia persistente, aunque existe un riesgo teórico de agravamiento de los síntomas psicóticos.

Acatisia

- Consiste en una inquietud física y psicológica muy desagradable.
- Se desconoce la causa precisa de esta condición y es difícil de tratar:
 - La estrategia más simple consiste en reducir la dosis.
 - Los antagonistas mACh no parecen conferir beneficio.
 - Las benzodiazepinas (diazepam) y los **β-bloqueadores** pueden ser útiles.

Síndromes tardíos (tabla 3-5)

Tabla 3-5. Características de la discinesia tardía

<i>Músculos oculares</i> Parpadeo Espasmo de los párpados <i>Faciales</i> Espasmos Tics Gesticulaciones <i>Orales</i> Hinchazón Succión Lamerse los labios Fruncir los labios <i>Masticatorios</i> Masticado Movimientos laterales <i>Linguales</i> Protrusión de la lengua Movimientos involuntarios de la lengua Movimientos de retorcimiento <i>Faríngeos</i> Movimientos del paladar Tragar Sonidos anormales	<i>Cuello</i> Retrécolis Tortícolis <i>Tronco</i> Encoger los hombros Rotación o empujón de la pelvis Espasmos del diafragma Mecimiento Retroflexión forzada <i>Extremidades</i> Movimientos de los dedos Torsión y flexión de la muñeca Retorcimiento o balismo del brazo Torsión y flexión del tobillo Movimientos del pie Movimientos de los dedos del pie <i>Otros</i> Rigidez generalizada

- ☐ Se trata de trastornos del movimiento graves, que provocan deformaciones y a menudo son permanentes.
- ☐ La manifestación más común es la discinesia tardía (DT) (tabla 3-5), pero la distonía y la acatisia también pueden estar presentes o predominar. Es más común observar movimientos involuntarios de la boca o la lengua, aunque puede ser afectado cualquier grupo muscular.
- ☐ Se entiende poco el mecanismo por el que ocurre la discinesia tardía. La mayoría de las teorías se enfocan en la alteración provocada por los antipsicóticos en el equilibrio de la estimulación del receptor D_1 o D_2 , pero también se ha observado una incidencia significativa de discinesia en pacientes con esquizofrenia que no reciben tratamiento.
- ☐ La discinesia tardía afecta a entre 40 y 50% de los pacientes que han recibido medicación prolongada; por lo regular aparece meses o años después del tratamiento (de ahí su nombre), pero se han reportado casos después de un solo episodio de exposición a un antipsicótico. La incidencia es más alta en los primeros años de tratamiento; hombres y

mujeres se ven afectados por igual.

- El riesgo de discinesia tardía aumenta con la edad y puede ocurrir durante el envejecimiento normal, sin exposición a antipsicóticos. Su aparición no puede predecirse a partir de la dosis del antipsicótico empleado o del uso de medicamentos antimuscarínicos.
- La evidencia disponible sugiere que el riesgo de provocar discinesia tardía es menor en los nuevos antipsicóticos que en los fármacos antiguos (en particular el haloperidol), aunque dicho riesgo no está ausente. Una revisión reportó tasas anuales de 3% de discinesia tardía en adultos para los nuevos antipsicóticos, en comparación con 7.7% de los medicamentos anteriores.
- Tratamiento de la discinesia tardía:
 - De ser posible, deben retirarse o reducirse de forma gradual el antipsicótico y cualquier medicamento antimuscarínico asociado. Puede esperarse una exacerbación inicial de la discinesia.
 - Considerar el empleo de clozapina como antipsicótico alternativo.
 - Considerar el uso de benzodiazepinas (p. ej., clonazepam).
 - Considerar el uso de tetrabenazina (agota la dopamina vesicular).
 - En la actualidad se realizan pruebas de muchos otros fármacos (p. ej., la vitamina E), pero se carece de datos controlados.
 - Con la disminución del antipsicótico o el cambio a clozapina puede observarse recuperación en más de 55% de los pacientes (aproximadamente) al cabo de un año.
 - En los casos extremos puede ser útil la neurocirugía (palidotomía).

Síndrome neuroléptico maligno

- Se trata de un síndrome relativamente raro (se presenta en 0.5 a 1% de los pacientes) pero grave, que se caracteriza por:
 - Rigidez muscular.
 - Disminución en el nivel de conciencia.
 - Hipertermia.
 - Labilidad de la presión sanguínea.
 - Incremento en la creatinina quinasa.
- El trastorno evoluciona con rapidez en 24 a 72 horas y de no tratarse dura de 10 a 14 días. Entre quienes desarrollan el síndrome completo, si no atienden esta condición pueden perecer de 5 a 20% de los pacientes que reciben medicación oral y más de 30% de los que emplean presentaciones de depósito. La causa usual de muerte es falla renal

secundaria a rabdomiólisis.

- Tratamiento del síndrome neuroléptico maligno, que representa una emergencia médica grave:
 - Los medicamentos antipsicóticos deben suspenderse de inmediato.
 - Debe usarse dantroleno para reducir el espasmo muscular.
 - Puede emplearse bromocriptina, agonista dopaminérgico, para revertir los efectos antidopaminérgicos.
 - También se ha empleado la terapia electroconvulsiva (TEC), que activa los sistemas de dopamina.
 - Es posible que se requieran instalaciones de cuidado intensivo.
 - Si es necesario usar medicamentos antipsicóticos después de la recuperación, debe observarse un intervalo de dos semanas e introducir de forma gradual un antipsicótico cuya estructura sea distinta, con supervisión cuidadosa.

Efectos metabólicos y aumento de peso

- Ha surgido hace poco cierta preocupación por la relación entre los antipsicóticos, en especial los atípicos, y anormalidades metabólicas como la diabetes y el síndrome metabólico (obesidad abdominal, dislipidemia, hipertensión, resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa, estados protrombóticos y proinflamatorios).
- Es difícil determinar el riesgo independiente debido a los fármacos en sí:
 - En la esquizofrenia misma existe un mayor riesgo de diabetes.
 - Los pacientes a menudo fuman y hacen poco ejercicio regular.
 - El aumento de peso es común. Esto se ve sobre todo con la clozapina y la olanzapina, pero un metaanálisis reciente que comparó 15 antipsicóticos encontró que, a excepción del haloperidol, la lurasidona y la ziprasidona, todos causaban significativamente más aumento de peso que el placebo.
 - Las diferencias entre fármacos no son claras y la evidencia no es concluyente, pero al parecer la clozapina y la olanzapina son los que tienen mayor probabilidad de causar desregulación de glucosa.
- Al prescribir antipsicóticos (en especial los atípicos) debe considerarse la realización de estudios para descartar diabetes y llevar a cabo un manejo activo de los factores de riesgo (p. ej., aumento de peso) (ver más adelante la sección “Atipicidad y antipsicóticos”).

Eventos cardiovasculares y cerebrovasculares

Efectos en la conducción cardíaca

- Desde hace mucho se reconoció la asociación de la muerte cardíaca súbita con el uso de antipsicóticos.
- Los medicamentos antipsicóticos bloquean la repolarización de las corrientes de potasio y prolongan el intervalo QT (por lo común reportado como QTc-correctado para tasa cardíaca), lo que aumenta el riesgo de taquicardia ventricular.
- El mayor riesgo de muerte cardíaca súbita es similar entre los antipsicóticos convencionales y atípicos, y en ambos grupos se relaciona con la dosis. Sin embargo, estudios epidemiológicos y de electrocardiograma sugieren que los antipsicóticos difieren en sus efectos en el intervalo QT y su relación con la muerte súbita.
- Un probable mecanismo es el bloqueo diferencial por parte de los antipsicóticos del rectificador demorado del canal de potasio (I_{Kr}) en el miocardio, que en el ser humano es codificado por el gen éter a-go-go (HERG).
- Esos hallazgos dieron lugar a la disminución de la dosis máxima recomendada de haloperidol, a restricciones en el uso de tioridazina y sertindol con requisitos de supervisión y al retiro del droperidol (ver también el capítulo 12).

Accidente cerebrovascular

- Se ha reportado un mayor riesgo de eventos cerebrovasculares en pacientes con demencia tratados con risperidona y olanzapina, pero esto puede aplicarse también a otros antipsicóticos (ver también el capítulo 8).

Otros efectos adversos de los antipsicóticos (ver tabla 3-6)

Tabla 3-6. Efectos adversos no piramidales de los fármacos antipsicóticos	
Antimuscarínicos (debido al potente antagonismo con el receptor M_1)	Boca seca e irritación de garganta Constipación Visión cercana borrosa Taquicardia Retención urinaria Potencial de abuso Confusión aguda en caso de sobredosis
Antiadrenérgico (debido al potente antagonismo con los receptores α_1 y α_2)	Hipotensión postural y taquicardia refleja Pupilas pequeñas
Sedación	A este efecto contribuye el antagonismo H_1 y α -adrenérgico (en especial la clozapina, clorpromazina, ziprasidona y quetiapina)
Cardiotoxicidad	A este efecto contribuyen la conducción demorada, el antagonismo M_1 y α -adrenérgico Ralentización del tiempo de conducción cardíaca (incremento en QTc) que da lugar a la muerte súbita (en especial con tioridazina y pimozida) Se ha planteado la posibilidad de que se provoque miocarditis
Hepatotoxicidad	Incremento crónico de las enzimas del hígado
Disminución de la tolerancia a la glucosa/diabetes mellitus	En especial clozapina y olanzapina, pero también muchos otros fármacos NB: Incremento en la línea base del riesgo de esquizofrenia
Aumento de peso	Pronosticado a partir de la potencia antagonista del fármaco en los receptores H_1 , $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$, M_3 , α_1 y α_2 Se debe también a los efectos del fármaco en las leptinas En especial clozapina, olanzapina, iloperidona, clorpromazina
Hiperprolactinemia (predicha a partir del potente antagonismo con el receptor D_2)	Causada por el antagonismo con el receptor D_2 en la vía tuberoinfundibular en la parte superior del tallo hipofisiario Antipsicóticos convencionales y algunos atípicos, como risperidona, paliperidona y amisulprida
Discrasias sanguíneas	Bien conocidas con clozapina, pero compartidas en menor grado por todos los antipsicóticos
Fotosensibilidad	En especial clorpromazina; usar bloqueador solar

- ☐ Muchos efectos adversos pueden predecirse a partir del perfil de unión con el receptor de los fármacos individuales, como los síntomas muscarínicos, sedación, hipotensión postural y cierto grado de aumento de peso. Otros efectos secundarios son más idiosincrásicos.

SUPERVISIÓN DE PACIENTES MEDICADOS CON ANTIPSICÓTICOS

Las directrices sobre la esquizofrenia publicadas en 2014 por NICE comprenden recomendaciones sobre la supervisión que debe hacerse de los pacientes a quienes se prescriben antipsicóticos:

- ☐ Antes de empezar el tratamiento con un antipsicótico:
 - Determinar peso, circunferencia de la cintura, pulso y presión sanguínea, glucosa en sangre en ayuno (GSA), hemoglobina glucosilada (HbA1c), perfil de lípidos en sangre y niveles de prolactina; además, evaluar la presencia de trastornos del movimiento (valorar también dieta, efectos nutricionales y actividad física).
 - Realizar un electrocardiograma si es indicado por el riesgo cardiovascular o los requerimientos de un fármaco específico.
- ☐ Después de iniciar el tratamiento con el fármaco:
 - Supervisar de manera regular el peso y la aparición de síntomas secundarios extrapiramidales, en especial al inicio del tratamiento y durante la titulación.
 - A los tres meses, determinar el peso, efectos secundarios extrapiramidales, pulso y presión sanguínea, glucosa en sangre en ayunas, hemoglobina glucosilada y lípidos en sangre.
 - Anualmente: los mismos estudios realizados a los tres meses, además de la determinación de la circunferencia de la cintura.

ATIPICIDAD Y ANTIPSICÓTICOS

- El problema de los efectos secundarios extrapiramidales con los antipsicóticos “típicos” y la mayor eficacia de la clozapina, en comparación con otros antipsicóticos, alentaron la búsqueda de fármacos “atípicos” similares a la clozapina, pero sin sus desventajas.
- La distinción entre “típico” y “atípico” no es clara (algunos prefieren decir “anteriores” y “recientes” o “primera generación” y “segunda generación”), y ahora se considera que esos términos permiten una escasa discriminación al referirse a clases de fármacos.
- Tiene más sentido considerar a los fármacos de manera individual, cada uno de los cuales tiene más o menos “atipicidad”.

Definiciones de atipicidad

- Se han propuestos varios factores para definir la “atipicidad” en comparación con los antipsicóticos antiguos, “típicos” o convencionales.
 - Mayor eficacia para los síntomas positivos.
 - Mayor eficacia para los síntomas negativos.
 - Menor tendencia a provocar efectos secundarios extrapiramidales.
 - No incrementa la prolactina en el suero de la sangre.
- Sin embargo, las definiciones más parsimoniosas se relacionan con la menor tendencia a provocar efectos secundarios extrapiramidales.
 - **Preclínicamente:** un antipsicótico clínicamente eficaz que no produce catalepsia en ratas.
 - **Clínicamente:** un fármaco cuya razón terapéutica es tal que no se observan efectos secundarios extrapiramidales en dosis del antipsicótico clínicamente efectivas.
- Puede considerarse que el rango terapéutico cae entre dos dosis de cualquier antipsicótico:
 - Una dosis inferior en la que, en un grupo de pacientes, 50% logrará algún beneficio clínico; ésta es la dosis efectiva mínima.
 - Una dosis superior en que 50% del grupo de pacientes experimentará alguna forma leve de efectos secundarios extrapiramidales.
 - Los antipsicóticos antiguos, o típicos, por lo general tienen un rango de dosis muy estrecho, aproximadamente igual a 6 o 7 mg equivalentes de haloperidol. Los antipsicóticos atípicos, o recientes, por lo común tienen un rango más amplio que permite predecir una dosis con probabilidad de ser efectiva, pero con poco riesgo de provocar efectos

secundarios extrapiramidales.

Mecanismos de la atipicidad

Los antipsicóticos atípicos varían en sus propiedades farmacológicas. Es probable que varios mecanismos confieran diferentes aspectos de la atipicidad.

- ☐ Disminución en los efectos secundarios extrapiramidales.
 - Menor afinidad con D_2 .
 - Elevada razón de unión $5-HT_2/D_2$.
 - Antagonismo límbico selectivo con el receptor D_2 .
 - Agonismo parcial con el receptor D_2 .
 - Antagonismo mAChR (NB: Niveles elevados de antagonismo M_1 pueden exacerbar la psicosis).
- ☐ Disminución en la hiperprolactinemia.
 - Menor afinidad con D_2 .
 - Agonismo parcial con el receptor D_2 .
- ☐ Mayor eficacia contra síntomas negativos; los mecanismos propuestos incluyen:
 - Antagonismo con D_2 pre *versus* posináptico.
 - Antagonismo con $5-HT_2$.
 - Agonismo parcial con el receptor D_2 .
 - Ausencia de efectos secundarios extrapiramidales, simulando un efecto benéfico en los síntomas negativos.
- ☐ La clozapina (descrita en detalle en la siguiente sección) representa el prototipo del antipsicótico atípico que ilustra las características antes apuntadas.
 - Baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales.
 - No estimula la secreción de prolactina.
 - Eficaz en el tratamiento de casos resistentes.
 - Mejora los síntomas negativos tan bien como los positivos.
 - Alta afinidad con el receptor M_1 y relativamente poca afinidad con el receptor D_2 .
 - Selectividad límbica para D_2 .

Distribución de mecanismos farmacológicos entre los fármacos atípicos

- Alta afinidad con los receptores colinérgicos M_1 : clozapina y olanzapina.
- Menor afinidad con los receptores D_2 en el estriado: clozapina, quetiapina y olanzapina.
- Mayor afinidad con los receptores $5-HT_{2A}$ que con los receptores D_2 del núcleo estriado: risperidona, sertindol, ziprasidona, olanzapina, clozapina y quetiapina.
- Mayor afinidad con los receptores límbicos D_2 y similar a D_2 que con los receptores D_2 en el núcleo estriado: clozapina, sertindol, amisuprida, quetiapina y risperidona (cualquier selectividad límbica se pierde en dosis más altas para todos los fármacos, con excepción, quizá, de la clozapina).
- Agonismo parcial con el receptor D_2 : aripiprazol.

Antipsicóticos individuales atípicos o recientes (presentados en orden alfabético)

- A menos que se indique otra cosa, los fármacos tienen autorización para ser usados en el tratamiento de psicosis y esquizofrenia en Reino Unido y EUA. En los casos relevantes se detallan las autorizaciones específicas, pero para obtener la información completa, incluyendo las autorizaciones de comercialización, vale la pena consultar las características del producto en el resumen nacional pertinente.
- El último fármaco antipsicótico que salió del mercado (en 2011) en Reino Unido fue zotepina, aunque todavía se encuentra en algunos países, y el que se introdujo más recientemente fue lurasidona (en 2014).
- Entre los fármacos en desarrollo se encuentran brexpiprazol (relacionado con aripiprazol) y cariprazina (un agonista parcial $D_3 > D_2$).
- En países del oriente está autorizado el uso de muchos fármacos que no se encuentran en EUA o en Reino Unido y la Unión Europea (blonanserin, nemonapride, perospirone). La melperona, que está disponible en varios países de la Unión Europea, pero no en Reino Unido ni en EUA, se relaciona con el haloperidol, pero tiene poca afinidad con los receptores D_2 y un perfil “atípico” de efectos adversos.
- Un reciente metaanálisis de tratamientos múltiples comparó la eficacia y tolerabilidad de 15 antipsicóticos. En la figura 3-6 se muestran los resultados:

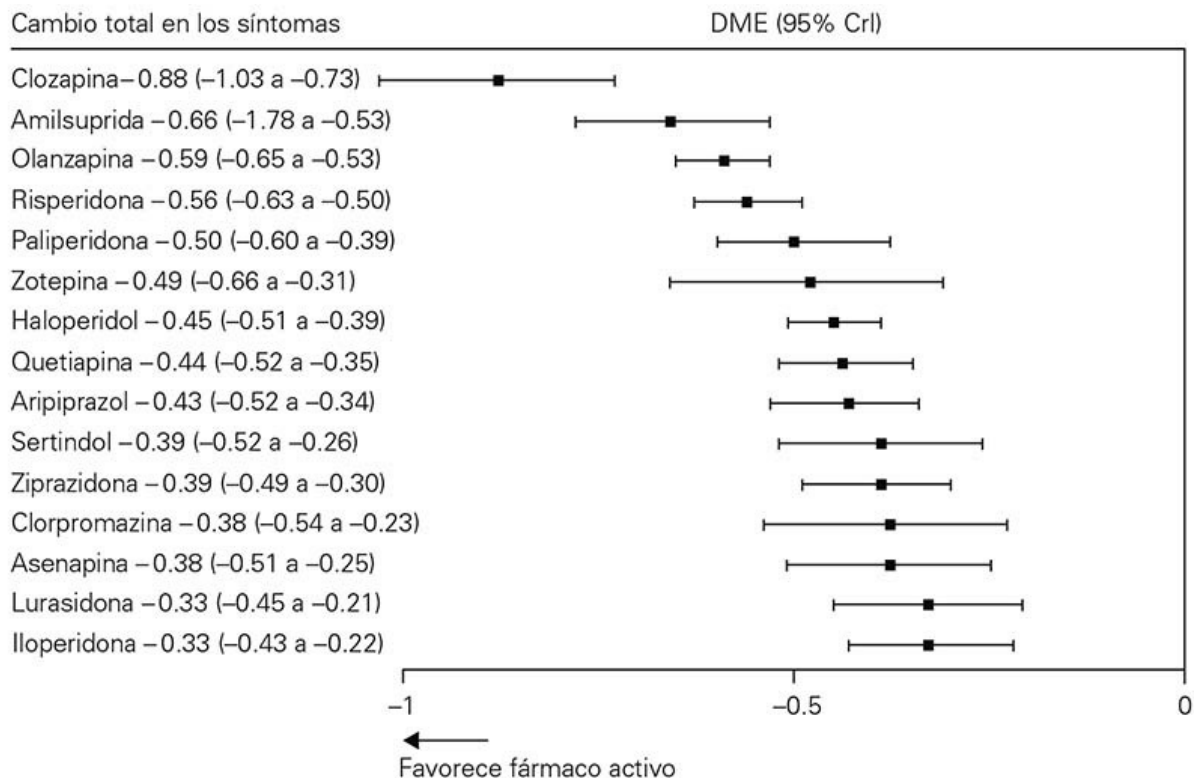


Figura 3-6. Diagrama de bosque del meta-análisis de tratamientos múltiples de la eficacia de fármacos antipsicóticos comparados con placebo. DME: diferencia media estandarizada; CrI: intervalo creíble. (Reproducida con autorización de Leucht S *et al.*, *Lancet* 2013; 382: 951).

- La mayoría de los fármacos tiene eficacia similar; la clozapina es la más eficaz, seguida de amisulprida, olanzapina y risperidona).
- ☐ Los ordenamientos de diferentes efectos adversos (p. ej., efectos secundarios extrapiramidales, aumento de peso) se predicen, sobre todo, a partir de la farmacología y el perfil clínico (ver la siguiente lista). La prolongación del QTc es mayor con sertindol, amisulprida y ziprasidona, y menor con lurasidona, aripiprazol y paliperidona; todos causan abandono, pero éste es mayor con haloperidol, sertindol y lurasidona, y menor con amisulprida, olanzapina y clozapina.

Amisulprida

- ☐ Su uso no está autorizado en EUA.

Farmacología

- ☐ Antagonismo selectivo y equipotencial en los receptores D₂ y D₃.
- ☐ Selectividad límbica.
- ☐ Antagonista en el receptor 5-HT₇.

- ☐ Química y clínicamente similar a la sulpirida, pero con menor absorción.

Eficacia y uso clínico

- ☐ Tan eficaz como el haloperidol para la esquizofrenia aguda y crónica.
- ☐ En dosis menores es eficaz para pacientes con mayor presencia de síntomas negativos.
- ☐ Una revisión de Cochrane encontró que la amisulprida confiere cierto beneficio en el tratamiento de la distimia, pero no en el trastorno de depresión mayor.

Efectos secundarios

- ☐ En dosis bajas produce pocos efectos secundarios extrapiramidales, que son similares a los del placebo.
- ☐ Provoca menos aumento de peso que la risperidona o la olanzapina.
- ☐ En dosis mayores provoca prolactinemia y efectos secundarios extrapiramidales dependientes de la dosis.

Aripiprazol

- ☐ En EUA también está autorizado para ser agregado a los antidepresivos en pacientes con depresión mayor cuya respuesta a la monoterapia antidepresiva no es óptima.

Farmacología

- ☐ Perfil de unión con el receptor $D_2 > 5\text{-HT}_{2A} = 5\text{-HT}_{1A} > \alpha_1 = H_1 > \alpha_2 > 5\text{-HT}_{2C}$.
- ☐ Alta afinidad con el agonista parcial del receptor D_2 .
- ☐ Actúa funcionalmente como antagonista de D_2 en la mayoría de las condiciones fisiológicas, pero puede operar como agonista de D_2 en la corteza prefrontal, donde existe el potencial de que la dopamina endógena sea baja en la esquizofrenia.
- ☐ Agonista parcial en el receptor 5-HT_{1A} .
- ☐ Alta afinidad antagonista en el receptor 5-HT_{2A} .
- ☐ Baja a moderada afinidad antagonista en los receptores H_1 y α_1 .
- ☐ No tiene efecto anticolinérgico.

Eficacia y uso clínico

- ☐ Tan eficaz como el haloperidol para esquizofrenia aguda y crónica.

- ☐ Inyectable de acción rápida para el control de la agitación y la alteración conductual en la esquizofrenia.
- ☐ Eficaz en el tratamiento y prevención de la manía.
- ☐ Tiene propiedades antidepresivas.
- ☐ Disponible en forma de inyectable de acción prolongada (al inicio requiere complementación oral durante 14 días).

Efectos secundarios

- ☐ En todas las dosis los efectos secundarios extrapiramidales son bajos y similares a los observados con el placebo (en las primeras dos semanas de tratamiento puede ocurrir acatisia inicial).
- ☐ No incrementa (y puede disminuir) los niveles de prolactina en plasma.
- ☐ Menor aumento de peso que el provocado por la mayor parte de los antipsicóticos.
- ☐ Los cambios en el QTc no difieren de los observados con el placebo.

Asenapina

- ☐ En Reino Unido y la Unión Europea sólo está autorizado para emplearse en la manía aguda del trastorno bipolar I, mientras que en EUA y Australia está permitido su uso en la manía aguda o en episodios mixtos del trastorno bipolar I y en la esquizofrenia.

Farmacología

- ☐ Antagonista con alta afinidad con los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{5A}, 5-HT₆ y 5-HT₇; los adrenoreceptores α_1 , α_{2A} , α_{2B} y α_{2C} ; los receptores D₁-D₄; y los receptores H₁ y H₂.
- ☐ Poca afinidad con los receptores M₁.
- ☐ Agonista parcial en los receptores 5-HT_{1A}.
- ☐ Su aplicación debe ser sublingual.

Eficacia y uso clínico

- ☐ Eficacia similar a la de la clorpromazina en el tratamiento de la esquizofrenia.
- ☐ Parece ser menos eficaz que la risperidona y la olanzapina en el tratamiento de la manía aguda.

Efectos secundarios

- ☐ Efectos secundarios extrapiramidales menores que los del haloperidol, pero superiores a los provocados por la mayor parte de los otros atípicos.
- ☐ Bajo potencial para elevar los niveles de prolactina.
- ☐ El aumento de peso es menor al provocado por la mayoría de los atípicos, pero similar al causado por aripiprazol.

Clozapina

- ☐ La clozapina está autorizada para usarse con pacientes que no responden o son intolerantes a otros fármacos antipsicóticos.
- ☐ Es obligatorio realizar controles sanguíneos y el registro con el servicio de monitoreo.

Farmacología

- ☐ Perfil de afinidad en la unión con el receptor $H_1 = M_1 = \alpha_1 > 5-HT_{2A} > 5-HT_{2C} > \alpha_2 > D_2$.
- ☐ En los ancianos, mujeres y no fumadores se requieren dosis menores.
- ☐ Se metaboliza en norclozapina. La razón clozapina/norclozapina (promedio normal = 1.33 en el rango de dosis) puede ser útil en la evaluación de la adhesión reciente: una razón > 3 sugiere que la sangre extraída no muestra una concentración mínima; una razón < 0.5 indica mala adhesión en los días precedentes.
- ☐ Hipersalivación debida quizá al agonismo M_4 , antagonismo α_2 e inhibición del reflejo de deglución.

Eficacia y uso clínico

- ☐ Es el antipsicótico más eficaz y el tratamiento de elección en la esquizofrenia refractaria, pues disminuye o elimina los síntomas positivos en alrededor de 60% de los pacientes resistentes a otros antipsicóticos.
- ☐ Es eficaz para la psicosis sin exacerbar los síntomas motores en los pacientes con la enfermedad de Parkinson que desarrollan psicosis debido a los medicamentos dopaminérgicos.
- ☐ Su nivel plasmático debe ser por lo menos de 350 $\mu\text{g/L}$ para garantizar un ensayo adecuado, pero la respuesta puede ocurrir con dosis menores.
- ☐ Se emplea en el trastorno bipolar refractario (con base sólo en datos abiertos).

Efectos secundarios e interacciones

- ☐ Afinidades elevadas H_1 y α_1 causan sedación marcada e hipotensión postural, por lo que es necesario que la dosis inicial sea baja y la titulación lenta.
- ☐ El riesgo de agranulocitosis, convulsiones, miocarditis y cardiomiopatía es mayor que el de otros antipsicóticos.
- ☐ La enuresis nocturna es común (aunque se reporta poco), sobre todo al inicio del tratamiento.
- ☐ Hipersalivación.
- ☐ Evite el uso simultáneo con:
 - Fármacos que puedan ocasionar agranulocitosis; por ejemplo: carbamazepina, cloranfenicol y citotóxicos.
 - Benzodiazepinas (se han reportado efectos adversos graves).
 - Antipsicóticos de depósito (no pueden suspenderse con rapidez si ocurre neutropenia).
- ☐ Debe tenerse cautela si se usan con otros fármacos antimuscarínicos; también hay que estar atento a la aparición de íleo paralítico y gastroparesia.
- ☐ Los niveles plasmáticos de clozapina aumentan con el uso concomitante de algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, quizá el valproato (éste puede también disminuir los niveles).
- ☐ El uso concomitante de litio puede incrementar los neutrófilos y el conteo total de células blancas (indicación no autorizada), pero se requiere cautela por el riesgo de efectos secundarios extrapiramidales y neurotoxicidad. Sólo debería usarse si los episodios previos de neutropenia no se relacionaron con la clozapina.

Iloperidona

- ☐ Autorizada en EUA para el tratamiento de la esquizofrenia, pero no en Reino Unido ni en la Unión Europea.

Farmacología

- ☐ Su estructura es similar a la risperidona.
- ☐ Rango amplio de antagonismo receptores $\alpha_1 > 5-HT_{2A} = D_2 = D_3 > 5-HT_{2C} = \alpha_2 > H_1$.
- ☐ Poca afinidad con H_1 y afinidad insignificante con M_1 .
- ☐ Los niveles plasmáticos no son afectados por fumar o comer.
- ☐ Es metabolizado en las vías hepáticas CYP2D6 y CYP3A4.

- ☐ Uno de los dos metabolitos primarios cruza la barrera hematoencefálica y tiene un perfil similar de unión con el receptor.

Eficacia y uso clínico

- ☐ Es, con mucho, más eficaz que el placebo, pero un metaanálisis de redes encontró que su eficacia es la más baja entre los antipsicóticos de segunda generación disponibles.

Efectos secundarios

- ☐ Bajos niveles de sedación, aumento de prolactina y de efectos secundarios extrapiramidales.
- ☐ Al inicio se observa hipotensión ortostática y mareos considerables, por lo que debe comenzarse con una dosis baja y hacer titulación gradual.
- ☐ Riesgo moderado de prolongación del QTc y de aumento de peso.
- ☐ Reducir en 50% la dosis diaria total si se emplea en presencia de inhibidores fuertes CYP2D6 o 3A4.

Lurasidona

- ☐ En EUA también está autorizado su uso para tratar la depresión en el trastorno bipolar I.

Farmacología

- ☐ Antagonismo en los receptores α_1 , α_{2A} y α_{2C} ; D_1 y D_2 ; 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT₇.
- ☐ Agonista parcial de 5-HT₁.
- ☐ Se recomienda tomarlo con las comidas.

Eficacia y uso clínico

- ☐ En un metaanálisis de redes fue calificado como uno de los antipsicóticos de menor eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia.
- ☐ En estudios con ratas se encontró que, en comparación con haloperidol, clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina y aripiprazol, era superior en la reversión del deterioro de la memoria y el aprendizaje inducido por la dizocilpina, y que puede ser útil en el tratamiento de los déficits cognitivos y de memoria en la esquizofrenia.
- ☐ Tratamiento agudo de la depresión bipolar.

Efectos secundarios

- ☐ La probabilidad de provocar efectos secundarios extrapiramidales es mayor que en la mayoría de los antipsicóticos atípicos; la acatisia es un efecto secundario común.
- ☐ El aumento de peso es menor en comparación con el observado en otros antipsicóticos atípicos similares a la ziprasidona y el haloperidol.
- ☐ Menos prolongación de QTc a la observada con la mayoría de los antipsicóticos atípicos.

Olanzapina

- ☐ Su uso también está autorizado para la manía y el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar, y en EUA puede emplearse en combinación con la fluoxetina para tratar la depresión bipolar.

Farmacología

- ☐ Relacionada con la clozapina.
- ☐ Rango amplio de antagonismo con el receptor $H_1 = M_1 = 5-HT_{2A} > 5-HT_{2C} > D_2 > \alpha_1 > \alpha_2 > D_1$.
- ☐ Cierta selectividad límbica para el receptor D_2 .
- ☐ El tabaquismo reduce los niveles plasmáticos.
- ☐ Con la misma dosis diaria de olanzapina, los niveles plasmáticos en las mujeres son alrededor de 80% mayores que en los hombres.

Eficacia y uso clínico

- ☐ Tan efectiva como el haloperidol para los síntomas positivos de la esquizofrenia.
- ☐ Existe cierta evidencia de mayor eficacia contra los síntomas negativos de la esquizofrenia.
- ☐ Es mejor que la risperidona para los síntomas del estado de ánimo en la esquizofrenia.
- ☐ Es eficaz en el tratamiento agudo de la manía y el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar, así como para la depresión bipolar, en combinación con la fluoxetina.
- ☐ Está disponible como inyectable de acción rápida y es eficaz para el control de la agitación y alteración conductual.
- ☐ También se le encuentra como inyectable de acción prolongada, pero después de la administración se requiere supervisión para detectar la posible aparición de un síndrome raro (que va de la sedación leve al

coma y el delirio, efectos secundarios extrapiramidales, hipertensión y convulsiones).

Efectos secundarios

- ☐ En dosis clínicas los efectos secundarios extrapiramidales son similares a los del placebo.
- ☐ Sedación.
- ☐ Provoca más aumento de peso que la mayor parte de los otros antipsicóticos.
- ☐ Mareos.
- ☐ Efectos antimuscarínicos (boca seca, constipación).
- ☐ Produce menos incremento de prolactina que el haloperidol o la risperidona.
- ☐ Posible disregulación de la glucosa.
- ☐ Síndrome posterior a la inyección.

Paliperidona

Farmacología

- ☐ El principal metabolito hepático (mediado por CYP2D6) de la risperidona (9-OH risperidona).
- ☐ Perfil antagonista receptor similar al de la risperidona: $5\text{-HT}_{2A} > D_2 = \alpha_1 > 5\text{-HT}_{2C} = H_1 > \alpha_2$.
- ☐ Menor afinidad por el receptor D_4 que la risperidona.
- ☐ La biodisponibilidad (28%) es menor que la de la risperidona (70%), por lo que una dosis equivalente en términos clínicos duplica aproximadamente la dosis de risperidona.
- ☐ Alrededor de 60% de la dosis es excretada sin cambio en la orina; el metabolismo hepático adicional es mínimo, por lo que puede ser útil en pacientes con daño hepático, metabolismo alto o bajo CYP2D6, e interacciones de fármacos basadas en CYP.
- ☐ Está disponible en forma oral y como inyectable de acción prolongada: el calibre de la aguja y el volumen de la inyección son menores en comparación con el inyectable de acción prolongada de la risperidona.

Eficacia y uso clínico

- ☐ Tan eficaz como la olanzapina en el tratamiento de la esquizofrenia.

Efectos secundarios

- ☐ Sus efectos secundarios extrapiramidales son más graves que los provocados por la mayoría de los otros antipsicóticos.
- ☐ Junto con la risperidona produce los mayores incrementos en los niveles de prolactina, en comparación con otros antipsicóticos.
- ☐ Aumento de peso moderado, pero mayor que el provocado por haloperidol, ziprasidona, lurasidona, aripiprazol y amisulprida.
- ☐ Los cambios en el QTc no son diferentes a los del placebo.

Quetiapina

- ☐ Su uso también está autorizado para el trastorno bipolar y como tratamiento adicional para el trastorno depresivo luego de una respuesta no óptima a los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

Farmacología

- ☐ Cierta parecido estructural con olanzapina y clozapina.
- ☐ Rango amplio de antagonismo con los receptores $H_1 > \alpha_1 > 5-HT_{2A} > D_2 > 5-HT_{2C} > \alpha_2$.
- ☐ Selectividad límbica por D_2 .
- ☐ Su metabolito clave, N-desalquil quetiapina (norquetiapina), es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina.
- ☐ Vida media plasmática corta (siete horas) de preparaciones de liberación no modificadas.
- ☐ Los niveles plasmáticos no son afectados por el tabaquismo.

Eficacia y uso clínico

- ☐ Tan eficaz como el haloperidol y la clorpromazina para el tratamiento de la esquizofrenia.
- ☐ Posible eficacia contra los síntomas negativos.
- ☐ Eficaz en el trastorno bipolar para el tratamiento de la manía, la depresión y en la profilaxis.
- ☐ Antidepresivo efectivo en MDD, como monoterapia y como tratamiento adicional.

Efectos secundarios

- ☐ Los efectos secundarios extrapiramidales son iguales a los del placebo.
- ☐ No hay aumento en la prolactina.

- ☐ Sedación.
- ☐ Mareos.
- ☐ Constipación.
- ☐ Con menor frecuencia se observan boca seca y aumento de peso.

Risperidona

- ☐ Su uso está autorizado para tratar la manía en el trastorno bipolar I; en Reino Unido se permite para el tratamiento de corto plazo en la demencia moderada a grave por Alzheimer y la agresión persistente en el trastorno de conducta; en EUA su uso está autorizado para casos de irritabilidad en niños y adolescentes autistas.

Farmacología

- ☐ Antagonismo con el receptor $5\text{-HT}_{2A} > D_2 = \alpha_1 > 5\text{-HT}_{2C} = H_1 > \alpha_2$.
- ☐ Afinidad baja a moderada con histamina H_1 .
- ☐ Afinidad antimuscarínica mínima con D_1 , 5-HT_1 .
- ☐ Selectividad límbica con D_2 sólo en dosis bajas.
- ☐ Disponible como inyectable de acción prolongada (requiere complementación oral durante 21 días después de la primera inyección).

Eficacia y uso clínico

- ☐ Gran cantidad de ensayos con control aleatorio sobre la esquizofrenia, realizados en múltiples centros, con resultados positivos.
- ☐ Es posible que la curva dosis-respuesta tenga forma de campana.
- ☐ Es efectiva en el tratamiento agudo de la manía y en la continuación del tratamiento del trastorno bipolar (incluyendo datos naturalistas de la formulación como inyectable de acción prolongada).

Efectos secundarios

- ☐ Menos parkinsonismo inducido por el fármaco que los antipsicóticos típicos en dosis menores, aunque puede haber distonías y acatisia.
- ☐ Taquicardia.
- ☐ Cierta aumento de peso.
- ☐ Hiperprolactinemia que puede ser pronunciada.

Sertindol

- ☐ Se retiró del mercado por preocupaciones sobre el incremento en el QTc;

en 2002 se reintrodujo de manera limitada en Europa con un régimen estricto de control con electrocardiograma.

Farmacología

- ☐ Antagonismo con el receptor $5HT_{2A} > \alpha_1 >$ familia D_2 ($D_2 = D_3 = D_4$).
- ☐ Selectividad límbica con D_2 .

Eficacia y uso clínico

- ☐ Eficaz contra síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

Efectos secundarios

- ☐ Efectos secundarios extrapiramidales iguales a los del placebo.
- ☐ Aumento de peso comparable al de la quetiapina.
- ☐ Incremento mínimo de corto plazo en la prolactina.
- ☐ Incremento en QTc; requiere control con EEG.
- ☐ Congestión nasal, disminución en el volumen eyaculatorio, hipotensión postural y boca seca.
- ☐ De manera ocasional aumenta las enzimas del hígado.

Ziprasidona

- ☐ En EUA y ciertas partes de Europa, pero no en Reino Unido, está autorizado su uso para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar I.

Farmacología

- ☐ Antagonismo con el receptor $5HT_{2A} > D_2 = 5-HT_{2C} > \alpha_1 > H_1 > \alpha_2$.
- ☐ Posible antagonismo límbico selectivo con D_2 .
- ☐ Agonismo parcial débil con el receptor $5-HT_{1A}$.
- ☐ Efecto antimuscarínico insignificante.
- ☐ Débil inhibición en la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Eficacia y uso clínico

- ☐ Puede ser un poco más eficaz que el haloperidol.
- ☐ Posible eficacia para los síntomas negativos de la esquizofrenia.
- ☐ Posible eficacia para los síntomas depresivos en la esquizofrenia.
- ☐ Efectivo en el tratamiento agudo de la manía o episodios mixtos.

Efectos secundarios

- ☐ Efectos secundarios extrapiramidales similares a los del placebo.
- ☐ No hay un aumento de peso apreciable.
- ☐ Los efectos secundarios más comunes son jaquecas, náuseas e insomnio (pero en menos del 10% de los pacientes).
- ☐ Insomnio, faringitis, erupciones y temblores son más comunes que con el placebo.
- ☐ Incrementa el QTc.

RECONOCIMIENTO

Ésta es una revisión y actualización del capítulo de Michael Travis e Ian C. Reid que apareció en la tercera edición.

REFERENCIAS

Lineamientos

- Barnes T and the Schizophrenia Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2011; 25: 567–620. http://bap.org.uk/pdfs/Schizophrenia_Consensus_Guideline_Document.pdf.
- De Hert M, Dekker JM, Wood D et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness: Position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiat.* 2009; 24: 412–424.
- National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: Treatment and management. *NICE Clinical Guideline* 178. 2014; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg178>.

Referencias clave

- Agid O, Mamo D, Ginovart N et al. Striatal vs extrastriatal dopamine D2 receptors in antipsychotic response—A double-blind PET study in schizophrenia. *Neuro Psychopharmacol.* 2007; 32: 1209–1215.
- Bollini P, Pampallona S, Orza MJ et al. Antipsychotic drugs: Is more worse? A metaanalysis of the published randomised controlled trials. *Psychol Med.* 1994; 24: 307–316.
- Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science.* 1976; 192: 481–483.
- Cunningham-Owens DG. Adverse effects of antipsychotic agents. Do newer agents offer advantages? *Drugs.* 1996; 51: 895–930.
- Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: Systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ.* 2000; 321: 1371–1376.
- Howes OD, Bose SK, Turkheimer F et al. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: A prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry.* 2011; 168: 1311–1317.
- Johnstone E, Crow TJ, Frith CD et al. Mechanism of the antipsychotic effect in the treatment of schizophrenia. *Lancet.* 1978; i: 848–851.
- Jones PB, Barnes TR, Davies L et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63: 1079–1087.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988; 45: 789–796.
- Leucht C, Heres S, Kane JM et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—A critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res.* 2011; 127: 83–92.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013; 382(9896): 951–962.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1209–1223.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. *Nature.* 2014; 511: 421–427.

Otras lecturas

- Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry*. 2008; 21: 151–156.
- De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 8: 114–126.
- Haddad P, Dursun S, Deakin B. *Adverse Syndromes and Psychiatric Drugs: A Clinical Guide*. Oxford, UK: Oxford University Press, 2004.
- Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M et al. One hundred years of schizophrenia: Meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 1409–1416.
- Hirvonen J, van Erp TGM, Huttunen J et al. Increased caudate dopamine D2 receptor availability as a genetic marker for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62: 371–378.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drugfree schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93: 9235–9240.
- Ray WA, Chung CP, Murray KT et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 15, 2009; 360: 225–235.
- Seeman P. Atypical antipsychotics: Mechanism of action. *Can J Psychiatry*. 2002; 47: 27–38.
- Stahl S. *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Implications*, 4th edn. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2013.
- Taylor D. Low-dose typical antipsychotics—A brief evaluation. *Psychiatr Bull*. 2000;24: 465–468.
- Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 12th edn. 2012 John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, UK, 2015.
- Urban N, Abi-Dargham A. Neurochemical imaging in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*. 2010; 4: 215–242.
- Wheeler AL, Voineskos AN. A review of structural neuroimaging in schizophrenia: From connectivity to connectomics. *Front Hum Neurosci*. 2014; 8: 653.



Capítulo 4

**Antidepresivos y terapia
electroconvulsiva (TEC)**

Chris Smart, Ian M. Anderson y R. Hamish McAllister-
Williams

HISTORIA

Los primeros agentes antidepresivos eficaces de la era moderna se descubrieron por azar a finales del decenio de 1950-59:

- Iproniazida (inhibidor de la monoaminoxidasa [IMAO]): en sus orígenes se desarrolló como un fármaco contra la tuberculosis.
- Imipramina (antidepresivo tricíclico [TCA]): en un principio fue desarrollado por Kuhn, en 1957, como análogo a la clorpromazina.
- Los inhibidores de monoaminoxidasa y tricíclicos comparten la propiedad de interactuar con los sistemas monoaminérgicos (dopamina [DA], noradrenalina [NA] y serotonina [5-HT]).

HIPÓTESIS MONOAMINÉRGICA EN LA DEPRESIÓN

La hipótesis monoaminérgica se propuso originalmente en el decenio de 1960-69, con base en las acciones de los medicamentos. Los promotores de las monoaminas aliviaban la depresión, mientras que la reserpina, un fármaco que depletaba la monoamina, daba lugar a síntomas depresivos.

- Schildkraut sugirió que en la depresión existe una deficiencia funcional de catecolaminas (noradrenalina y dopamina), cuya actividad está elevada en la manía.
- Ashcroft propuso que existe una deficiencia funcional de las indolaminas (5-HT) en la depresión. Esto dio lugar a que en el decenio de 1970-79 se desarrollaran los fármacos selectivos de 5-HT y después los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRIs).
- En las décadas posteriores se hicieron modificaciones considerables a la hipótesis monoaminérgica, por lo que la atención pasó de la liberación del neurotransmisor a la regulación del receptor y la señalización de segunda mensajería.
- Una hipótesis actual propone una vía común para la acción antidepresiva que involucra un incremento en la neurotransmisión de serotonina por medio de la modificación de la sensibilidad del receptor, lo que da lugar a una mayor activación de los receptores posinápticos 5-HT_{1A} en la corteza.
- Los SSRI, por ejemplo, bloquean la recaptura de serotonina dando lugar a un incremento de la misma en el núcleo del rapé. Al inicio, esto aumenta la activación de los autoreceptores somatodendríticos 5-HT_{1A} en las neuronas serotoninérgicas del rapé, lo que disminuye el disparo de las neuronas y por ende la liberación de serotonina. Sin embargo, al paso del tiempo los autoreceptores 5-HT_{1A} se desensibilizan o muestran una regulación a la baja, lo cual restablece el disparo neuronal y, en presencia del bloqueo de la recaptura, hay un incremento en la serotonina sináptica y activación de los receptores posinápticos de 5-HT_{1A} (figura 4-1).

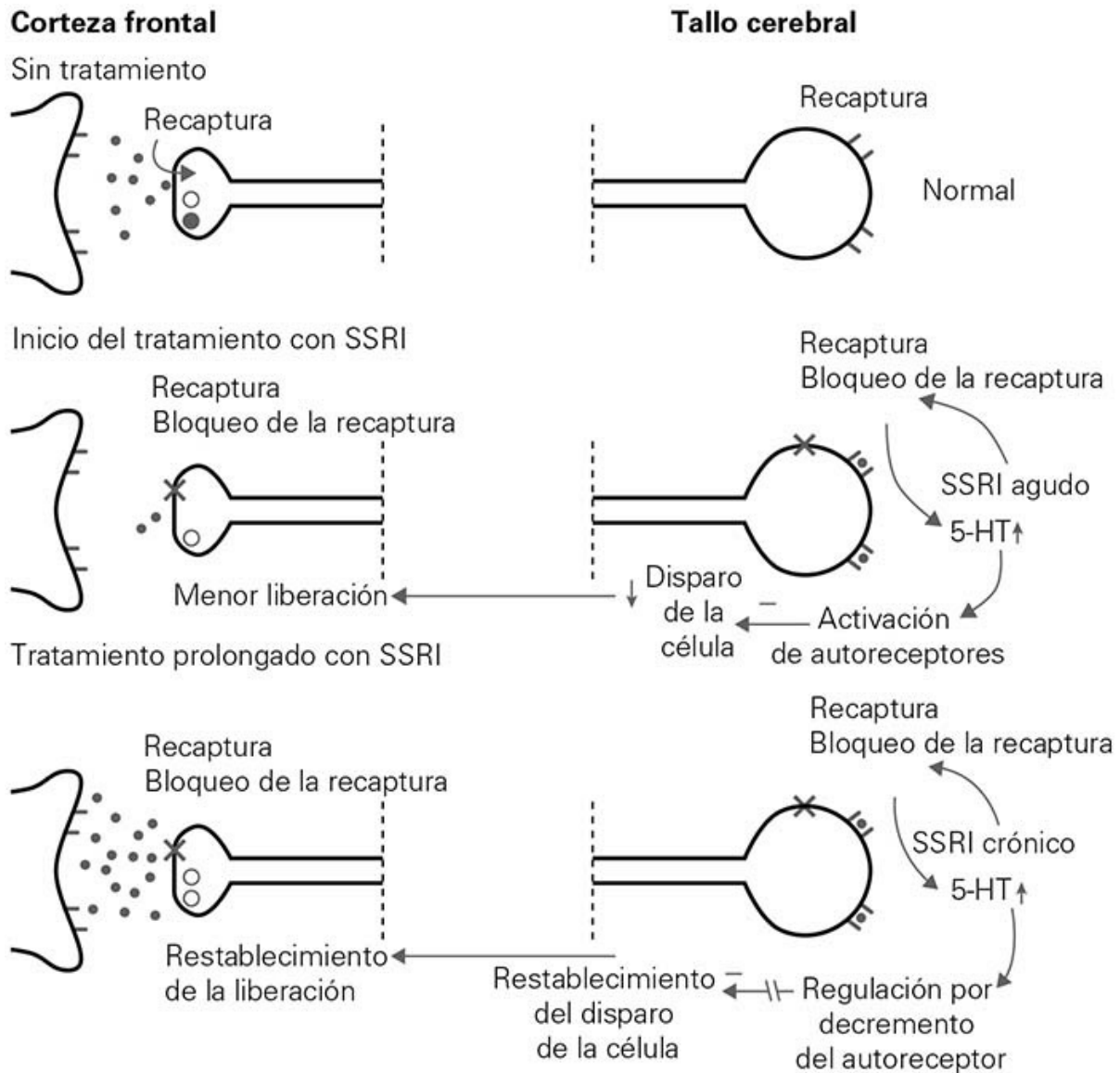


Figura 4-1. Hipótesis actual de la serotonina sobre la manera en que funcionan los medicamentos antidepresivos.

- La hipótesis no explica de manera satisfactoria la semejanza en la eficacia de agentes muy distintos que actúan de modo diferencial en los sistemas monoaminérgicos.
- La acción de los antidepresivos en la neurotransmisión de monoamina no significa en sí misma que esos sistemas sean anormales en la depresión.
- Además, la evidencia que apoya la alteración de la monoamina primaria en los sujetos deprimidos es limitada y algo incongruente, como se describe en las siguientes secciones.

Serotonina

- ☐ Disminución de los metabolitos de 5-HT en el fluido cerebroespinal (FCE) de los sujetos deprimidos, así como en los estudios *post mortem* del tejido cerebral de personas que cometieron suicidio.
- ☐ Incremento de los sitios de unión del receptor 5-HT₂ en plaquetas y cerebro de pacientes deprimidos.
- ☐ Regulación por decremento de los receptores posinápticos 5-HT_{1A} en sujetos deprimidos. Estudios neuroendócrinos han corroborado la reducción de la respuesta de prolactina a la infusión de triptofano y la disminución de la hipotermia inducida por bupropión; estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) muestran una disminución de la unión del receptor 5-HT_{1A} en el cerebro.
- ☐ Recaída en la depresión inducida por agotamiento de triptofano en pacientes deprimidos tratados con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y en pacientes recuperados y libres de medicamentos.

Noradrenalina

- ☐ Niveles reducidos en el SNC del metabolito de la noradrenalina, 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) en la orina de sujetos deprimidos.
- ☐ Posible regulación por decremento del receptor α_2 posináptico en la depresión. Estudios neuroendócrinos muestran una disminución en la respuesta de la hormona del crecimiento al agonista α_2 clonidina e hipoglicemia inducida por insulina.
- ☐ Disminución de las respuestas a los agonistas del receptor β en la depresión.
- ☐ Recaída en la depresión inducida por α -metil paratiroxina (inhibidor de la síntesis de noradrenalina) en pacientes tratados con inhibidores de la recaptura de noradrenalina (NARIs).

Dopamina

- ☐ En algunos estudios con tomografías por emisión de positrones de pacientes deprimidos se observa un incremento en la cantidad de receptores D₂.
- ☐ Los psicoestimulantes liberadores de dopamina producen una elevación del estado de ánimo.
- ☐ Posible depresión inducida por antipsicóticos (en dosis elevadas

producen bloqueo de los receptores posinápticos de dopamina).

- Posible actividad antidepresiva de antipsicóticos (en dosis bajas el bloqueo del autoreceptor presináptico de dopamina da lugar a una desregulación de la retroalimentación y a una mayor liberación de dopamina).
- Estudios preclínicos implican de manera organizada a los sistemas de dopamina en la base neural de la recompensa (relacionado con anhedonia).

OTROS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS PROPUESTOS

- Dadas las limitaciones de la hipótesis monoaminérgica para dar una explicación completa de la fisiopatología de la depresión y su tratamiento, se han propuesto otras hipótesis relacionadas con sistemas neurobiológicos alternativos.
- Dos importantes áreas de investigación se interesan en el eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (HHA), o eje del estrés, y los mecanismos relacionados con la neuroplasticidad.
- De manera reciente se ha suscitado también el interés en la inflamación como factor que contribuye al problema.
- Las hipótesis de anormalidades en diferentes sistemas neurobiológicos no son mutuamente excluyentes (ni con los sistemas monoamina), ya que todos interactúan y están involucrados en el procesamiento emocional.

Eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (HHA)

- Las anormalidades del eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal están implicadas en el trastorno depresivo, pero no son específicas ni ubicuas en el mismo.
- Las interacciones complejas entre los sistemas de serotonina y corticoesteroide en el sistema nervioso central pueden explicar la relación entre el estrés y la disfunción cognitiva en el trastorno depresivo.
- Muchos pacientes deprimidos exhiben niveles elevados de cortisol y la no supresión del mismo en la prueba de supresión con dexametasona.
- Los efectos tóxicos de la desregulación de cortisol pueden dar lugar a cambios degenerativos (p. ej., disminución en el volumen hipocampal) que se observan en el trastorno depresivo y a anormalidades en la neuroplasticidad (ver la siguiente sección).
- La experiencia temprana adversa (física, emocional o por abuso sexual) puede provocar alteraciones duraderas en la función del eje HHA, lo que confiere vulnerabilidad a la depresión y a trastornos relacionados con el estrés en la adultez.
- Sin embargo, los ensayos de tratamiento (como monoterapia y la adición de antidepresivos monoaminérgicos) con agentes que influyen en el eje HHA han arrojado resultados contradictorios. Éstos incluyen a los antagonistas del receptor glucocorticoide (p. ej., mifepristona),

inhibidores de la síntesis de cortisol (p. ej. metirapona), antagonistas de la hormona liberadora de corticotropina y antagonistas de la vasopresina V1b.

Hipótesis de glutamato y neuroplasticidad (figura 4-2)

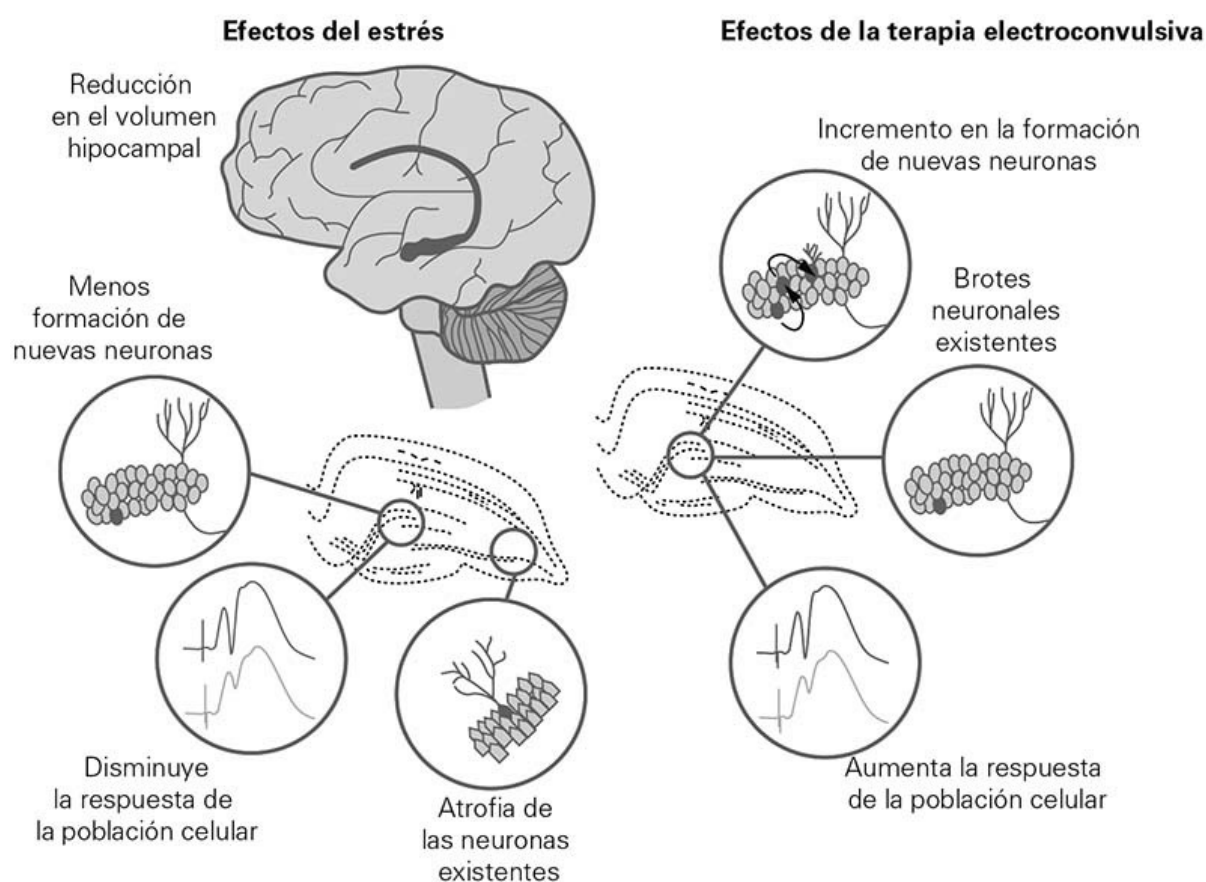


Figura 4-2. Efectos recíprocos del estrés y la terapia electroconvulsiva en las neuronas. (Cortesía del doctor C.A. Stewart, *University of Dundee*, Reino Unido.)

- ☐ Estudios recientes indican que en el trastorno depresivo existe una disminución en la neuroplasticidad y regulación por incremento del neurotransmisor excitatorio glutamato.
- ☐ Se cree que las monoaminas actúan a través de la señalización del segundo mensajero (p. ej., la proteína cinasa activada por mitógenos, MAPK y cAMP), que a su vez altera la transcripción genética y culmina en la normalización de la neuroplasticidad y los niveles de glutamato.
- ☐ Se ha demostrado que los fármacos cuyo objetivo directo es el exceso de glutamato tienen efecto rápido en la sinaptogénesis y mejoran el estado

de ánimo (p. ej., ketamina), aunque dichos efectos no son prolongados.

- Resulta curioso notar que los agentes antidepresivos, incluyendo la terapia electroconvulsiva (TEC), tienen efectos celulares comunes que dan lugar a una mejor expresión de las proteínas neuroprotectoras (p. ej., BDNF), las cuales favorecen la supervivencia de las neuronas y regulan la conectividad sináptica.
- En ratas, los medicamentos antidepresivos y la terapia electroconvulsiva promueven la producción celular en el giro dentado del hipocampo y quizá revierten los efectos tóxicos de las anormalidades en el eje HHA (figura 4-2).
- Estudios preliminares en algunas alteraciones relacionadas con el estrés, como el trastorno de estrés postraumático, sugieren que los medicamentos antidepresivos pueden revertir anormalidades volumétricas en estructuras del sistema límbico como el hipocampo.
- Sin embargo, en la práctica clínica rutinaria todavía no se cuenta con un tratamiento dirigido en específico al glutamato o, en su caso, a la neuroplasticidad (excepto quizá la terapia electroconvulsiva).

Procesamiento emocional

- La depresión está asociada con un sesgo cognitivo negativo, es decir, los pacientes tienen una tendencia a enfocarse sobre todo en estímulos negativos, o a recuperar recuerdos negativos, en comparación con los positivos.
- Se ha demostrado que los antidepresivos tienen efecto directo en el procesamiento emocional, incluso después de una sola dosis en sujetos sanos, sea a través de una reducción en el sesgo negativo o mediante un incremento en el sesgo positivo, dependiendo del fármaco.
- Se ha encontrado que la respuesta terapéutica puede predecirse a partir de los cambios en el procesamiento emocional al inicio del tratamiento con un antidepresivo.

MEDICAMENTOS ANTIDEPRESIVOS

- En la actualidad, todos los antidepresivos de uso clínico rutinario tienen efectos destacados, por lo general primarios, en la neurotransmisión monoaminérgica (figura 4-3).

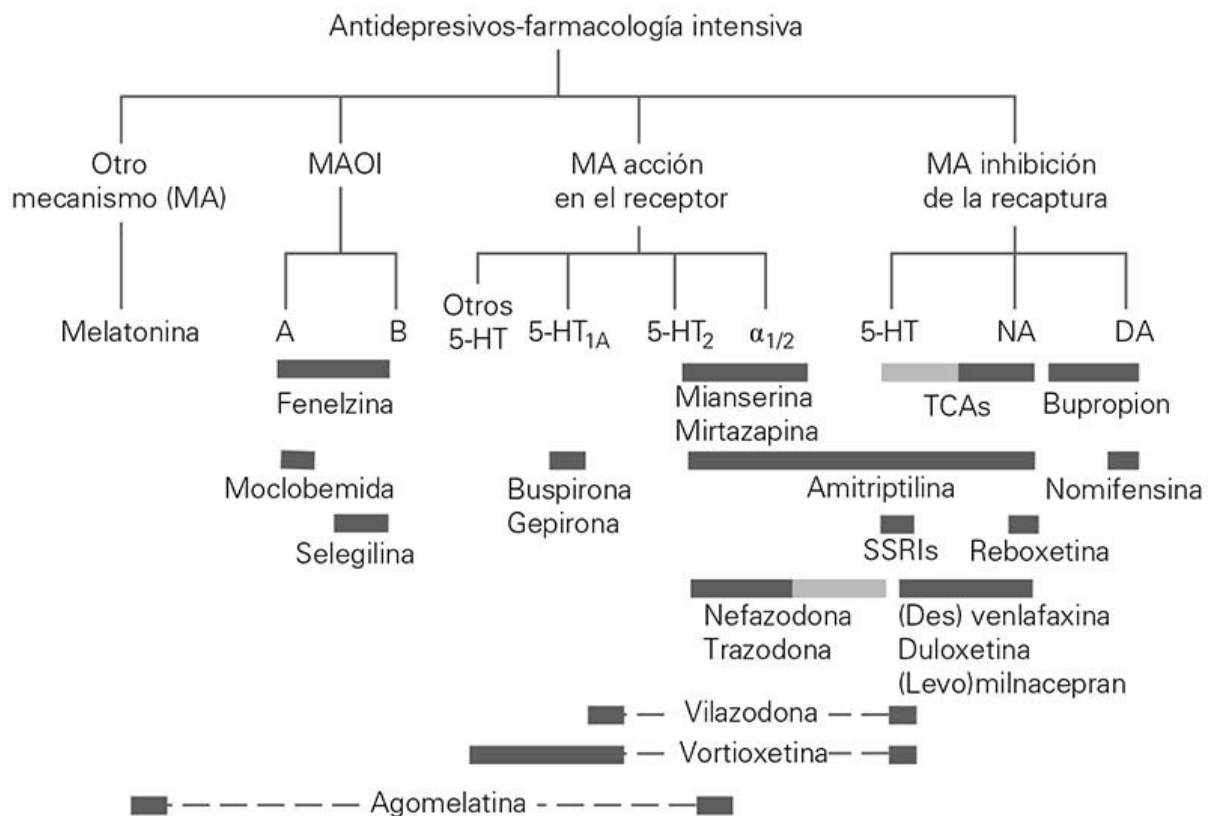


Figura 4-3. Farmacología aguda de algunos antidepresivos.

- Los métodos tradicionales para agrupar los antidepresivos resultan confusos, pues en ocasiones definen al fármaco con base en la farmacología (p. ej., inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina) y otras veces lo hacen a partir de la estructura (p. ej., los antidepresivos tricíclicos).
- La aprobación para la comercialización varía según los países; el uso de los fármacos descritos más adelante está autorizado en EUA y en Reino Unido, salvo en los casos señalados.
- Sólo se describen los principales antidepresivos disponibles en EUA y en Reino Unido.

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

(SSRIs)

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina son los antidepresivos de primera línea de uso más común para la depresión y los trastornos de ansiedad.

Neuroquímica

- ☐ Aunque sus estructuras son diferentes, todos comparten la propiedad de bloquear relativamente la recaptura selectiva de serotonina.
- ☐ La mayoría produce, en menor grado, otras acciones en distintos sistemas de neurotransmisión.

Farmacocinética

- ☐ Se absorben con rapidez.
- ☐ Se metabolizan en el hígado y pueden ser afectados por diferencias individuales en la enzima citocromo P450 (CYP450, CYP).
- ☐ Algunos tienen metabolitos activos (tabla 4-1).

Tabla 4-1. Comparación selectiva de la farmacología de los SSRIs			
	Metabolito activo	T½-h (metabolito activo)	Inhibición de citocromo P450 (isoenzima)
Citalopram	—	36	—
Escitalopram (S-enantiómero de citalopram)	—	36	—
Fluoxetina	+++	72 (200)	+++ (2D6, 3A4, 2C19)
Fluvoxamina	—	15	++ (1A2, 2C19)
Paroxetina	—	20	+++ (2D6, 2C9)
Sertralina	+	25 (66)	+ (2D6)

- ☐ Presentan bajas concentraciones en la leche materna (niveles más altos con fluoxetina y citalopram, y más bajos con sertralina y paroxetina).
- ☐ Es posible que se presente el síndrome de interrupción (ver más adelante) con fármacos de vida media corta (es más probable con paroxetina y menos con fluoxetina).

Eficacia

- ☐ Existe poca evidencia de dosis-respuesta en el rango de dosis usual (excepto, quizá, con escitalopram de 10 y 20 mg); no se requiere concentración de la dosis.
- ☐ Son útiles en los ancianos, para tratar el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) comórbido y en pacientes suicidas (son más seguros en caso de sobredosis que los antidepresivos tricíclicos).
- ☐ El escitalopram (S-enantiómero de citalopram) puede ser más eficaz que el citalopram. Al escitalopram se le atribuye unirse tanto con el sitio (ortostérico) de recaptura como con el alostérico, lo cual cambia la conformación del transportador de serotonina y mejora el bloqueo de la recaptura. El R-enantiómero de citalopram bloquea este cambio en la conformación, lo que no se ve en otros inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

Efectos secundarios

- ☐ **Efectos gastrointestinales (EG):** náusea (más común), vómito, diarrea, constipación (activación de los receptores posinápticos 5-HT₃).
- ☐ **Sedación y mareos** en 10 a 20%.
- ☐ Es común que hombres y mujeres presenten **disfunción sexual** (tal vez por la activación de los receptores posinápticos 5-HT₂). Se presenta más con paroxetina y menos con escitalopram y fluvoxamina.
- ☐ **Hiponatremia** (el riesgo es mayor en los ancianos) debido al síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH).
- ☐ **Mayor riesgo de sangrado** (debido al agotamiento de serotonina plaquetaria). Se recomienda el uso de agentes gastroprotectores en quienes corren el riesgo de sangrado gastrointestinal.
- ☐ Citalopram y escitalopram se asocian con un **incremento del QTc** dependiente de la dosis en el ECG.
- ☐ **Agitación.**
- ☐ **Trastornos del movimiento.**
- ☐ **Parkinsonismo** (poco común).
- ☐ **Convulsiones** (raras).

Interacciones

Interacciones útiles:

- ☐ Antidepresivos tricíclicos, litio, L-triptofano (pero se requiere cautela).

Interacciones problemáticas:

- Inhibidores de la monoaminoxidasa, L-triptofano y la hierba de San Juan pueden dar lugar al síndrome de serotonina si se prescriben con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ver la sección “Síndrome de serotonina”).
- Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina pueden inhibir CYP2D6 y CYP3A3/4 e incrementar los niveles de antipsicóticos, opiáceos y antidepresivos tricíclicos.
- La fluvoxamina puede inhibir la CYP1A2 e incrementar los niveles de clozapina, teofilina y cafeína.

Inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (SNRIs)

Se conocen también como inhibidores de recaptura de “acción dual” e incluyen venlafaxina, duloxetina y milnacipran (este último no se encuentra disponible en EUA ni en Reino Unido, pero se prescribe en Francia y Japón y su enantiómero activo, levomilnacipran, está en desarrollo clínico). Se emplean a menudo en pacientes deprimidos que no responden a un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina. Se han asociado a venlafaxina con un mayor riesgo de cambio maniaco en la depresión bipolar.

Venlafaxina

- Selectivo de 5-HT y NARI (la inhibición de la recaptura de noradrenalina ocurre sólo con dosis superiores a 150 mg por día). La inhibición de la recaptura de dopamina puede suceder con dosis mayores. Esos efectos en diferentes dosis pueden explicar una aparente relación dosis-respuesta en el tratamiento de la depresión que no se observa con los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.
- Con dosis mayores puede aumentar su eficacia en el trastorno depresivo severo.
- Incremento dependiente de la dosis en la presión sanguínea; con dosis mayores (≥ 300 mg por día) se requiere de supervisión regular.
- Puede aumentar el riesgo de convulsiones, sobre todo en caso de sobredosis.
- Puede provocar un considerable síndrome de interrupción (síntomas

similares a los provocados por los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina).

- Otros efectos secundarios en esencia similares a los provocados por los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. En dosis más altas ocasiona otros efectos secundarios relacionados con los de la noradrenalina, como boca seca, retención urinaria, visión borrosa y constipación. El sudor es un efecto secundario común, en especial en dosis elevadas.

Desvenlafaxina

- Es el metabolito principal de la venlafaxina (O-desmetilvenlafaxina), cuyo uso está autorizado en EUA pero no en la Unión Europea (a excepción de España).
- Su tasa de inhibición del transportador noradrenalina:serotonina es mayor que la de la venlafaxina.
- Tiene poco metabolismo hepático con un riesgo menor de interacción farmacocinética que la venlafaxina.
- Es bien tolerada en la dosis recomendada, pero si ésta es mayor presenta efectos secundarios similares a los de la venlafaxina, sin que aumente su eficacia.

Duloxetina

- Selectivo de 5-HT y NARI (afinidad similar por ambos transportadores).
- Igual que otros fármacos que bloquean la recaptura de serotonina y noradrenalina (p. ej., venlafaxina y amitriptilina), resulta eficaz en el tratamiento del dolor neuropático y musculoesquelético.
- Por su potencial para provocar o exacerbar la enfermedad hepática no debe consumirse con alcohol.
- Sus efectos secundarios son similares a los de la venlafaxina. También se asocia con fatiga.

Inhibidores de la recaptura de serotonina con otras acciones farmacológicas

Se trata de un grupo heterogéneo de fármacos, algunos de los cuales han estado en uso durante años (p. ej., trazodona), mientras que otros son recientes (vilazodona y vortioxetina).

Fenilpiperazinas

Trazodona y nefazodona son algunos ejemplos de fármacos autorizados.

- ☐ Inhibición relativamente débil de la recaptura de serotonina.
- ☐ Propiedades antagonistas de 5-HT₂ que, además de posibles propiedades antidepresivas y ansiolíticas, pueden disminuir el impacto de la recaptura de la serotonina en la disfunción sexual.
- ☐ Otras acciones farmacológicas incluyen agonismo parcial con 5-HT_{1A}, antagonismo con α_1 y antagonismo débil con H₁ (trazodona). Asimismo, *m*-clorofenilpiperazina es un metabolito con propiedades agonistas con 5-HT que puede tener acción antidepresiva.
- ☐ Es relativamente seguro en caso de sobredosis.
- ☐ Los efectos secundarios incluyen malestar gastrointestinal, sedación (en especial la trazodona), cefaleas, mareos e hipotensión (rara vez priapismo con trazodona).
- ☐ En 2003 se retiró la nefazodona de Europa por su hepatotoxicidad; en EUA su uso está sujeto a la supervisión de la función hepática.

Vortioxetina

- ☐ Mecanismo novedoso de antagonismo con 5-HT₃ (y en menor grado también con 5-HT_{1D/7}), agonismo con 5-HT₁ y agonismo parcial con 5-HT_{1B}, además de inhibición de la recaptura de serotonina.
- ☐ Aumenta la serotonina, la noradrenalina y la dopamina, así como la acción colinérgica, histaminérgica, GABAérgica y glutamatérgica en los modelos preclínicos.
- ☐ Efectos localizados en los núcleos del rafé dorsal y medial y en la corteza prefrontal.
- ☐ Los efectos secundarios incluyen náusea, mareos y disfunción sexual en dosis elevadas.
- ☐ Existen informes de que causa menos deterioro cognitivo y una posible mejoría de la cognición.
- ☐ El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) tiene programada su valoración para 2015.

Vilazodona

- ☐ Su uso está autorizado en EUA, pero no en la Unión Europea.

- Inhibidor de la recaptura de serotonina y agonista parcial en los autoreceptores somatodendríticos de 5-HT_{1A}.
- Se afirma que da lugar a una regulación por decremento más apresurada de 5-HT_{1A} y, por lo tanto, a un inicio más rápido de la acción terapéutica.
- Es bien tolerada. Los efectos secundarios incluyen malestar gastrointestinal e insomnio. Disfunción sexual similar a la del placebo.
- Por el momento es incierta su comparabilidad con otros antidepresivos.

Inhibidores (selectivos) de la recaptura de noradrenalina (NARIs)

Los fármacos disponibles en la actualidad son reboxetina y el antidepresivo tricíclico lofepramina. El uso de estos medicamentos está autorizado en la Unión Europea, pero no en EUA.

- Inhibidores relativamente específicos de la recaptura de noradrenalina. Incrementan la transmisión de noradrenalina y de dopamina en la corteza prefrontal.
- Su eficacia puede ser menor a la de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRIs) y los inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (SNRIs).
- Pueden tener propiedades de alertamiento.
- Sus efectos secundarios incluyen insomnio, hipotensión postural, sudoración y otros similares a los producidos por los anticolinérgicos, lo que tal vez se deba a la interacción funcional entre los sistemas nerviosos simpático y parasimpático.
- Aunque la lofepramina es un antidepresivo tricíclico (su principal metabolito es desipramina), se incluye aquí porque, a diferencia de otros antidepresivos tricíclicos, no posee toxicidad importante en caso de sobredosis y tiene baja afinidad con los receptores de monoamina.

Inhibidores de la recaptura de noradrenalina y dopamina

El único ejemplo del que se dispone en la actualidad es la anfebutamona (mejor conocida como bupropión). Su uso para la depresión está autorizado en EUA, pero no en Reino Unido, donde se permite su empleo como un adjunto para el tratamiento del tabaquismo (ver el capítulo 7).

- Su estructura no se relaciona con la de otros antidepresivos. Sigue siendo incierto su mecanismo preciso de acción.

- Tiene propiedades contra los antojos y puede causar pérdida de peso.
- Los efectos secundarios incluyen boca seca, insomnio, ansiedad, malestar gastrointestinal, sudoración e hipertensión; en dosis más altas puede causar convulsiones (está contraindicado en epilepsia, así como en trastornos alimentarios, abstinencia de alcohol y lesión reciente en la cabeza que suponga un mayor riesgo de convulsiones).
- Al parecer implica un riesgo bajo de ocasionar un cambio a manía en el trastorno bipolar (como se ve también con los SSRIs).
- En EUA se emplea en combinación con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina para tratar la depresión resistente, la disfunción sexual y la apatía.

Antagonistas del adrenoceptor α_2

Mirtazapina y mianserina

- La mirtazapina es un antagonista adrenérgico α_2 , 5-HT₂, 5-HT₃ y H₁.
- La mianserina es un fármaco mucho más antiguo, no autorizado en EUA, cuyo mecanismo de acción no está del todo claro. Comparte la mayor parte de la farmacología de la mirtazapina, pero también antagoniza con los receptores adrenérgicos α_1 y puede inhibir la recaptura de noradrenalina.
- La mirtazapina es relativamente sedante (antagonismo H₁), efecto que puede disminuir con dosis más altas (quizá por la estimulación de noradrenalina).
- Ambos fármacos activan neuronas de noradrenalina al bloquear la retroalimentación negativa de noradrenalina en los adrenoceptores presinápticos α_2 .
- La mayor actividad noradrenérgica estimula a las neuronas serotoninérgicas del tallo cerebral (a través de los adrenoceptores α_1), mientras que el bloqueo de los adrenoceptores α_2 sobre las terminales de serotonina en la corteza también facilita la liberación de 5-HT.
- El efecto neto es un aumento de la actividad en los sistemas de noradrenalina y de serotonina; el efecto sobre la serotonina puede ser más fuerte con mirtazapina que carece de antagonismo con α_1 .
- Se cree que el bloqueo de los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃ (sólo por mirtazapina) minimiza la disfunción sexual y la náusea, respectivamente, y puede estar relacionado con la baja probabilidad de efectos

secundarios.

- Los efectos secundarios incluyen sedación, aumento de peso, sueños anormales y discrasia sanguínea (este último es más común con mianserina, por lo que se requiere supervisar el conteo hematológico).
- En el tratamiento de pacientes refractarios resulta seguro combinarlas con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y con inhibidores de la recaptura de noradrenalina (para lo cual es más común usar mirtazapina). Se toleran bien debido al bloqueo de los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃, que reduce los efectos secundarios de los SSRI y los SNRI.

Antidepresivos tricíclicos (TCAs)

Éste es un grupo de medicamentos heterogéneos en términos farmacológicos.

- Su principal acción farmacológica terapéutica puede ser similar a la de un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina (p. ej., clomipramina), un inhibidor selectivo de la recaptura de noradrenalina (p. ej., amitriptilina) o un inhibidor de la recaptura de noradrenalina (p. ej., lofepramina, desipramina). Como los metabolitos de las aminas terciarias son inhibidores de la recaptura de noradrenalina (ver más adelante en el texto), es mejor considerar a los antidepresivos tricíclicos como inhibidores de la recaptura de noradrenalina con una cantidad considerable de inhibición de la recaptura de serotonina.
- Algunos antidepresivos tricíclicos poseen una capacidad insignificante de inhibición de la recaptura de monoaminas (p. ej., trimipramina).
- Se les mantiene dentro de la clase porque comparten algunas características relacionadas con otros efectos farmacológicos que contribuyen a su perfil de efectos secundarios y contraindicaciones.

Neuroquímica

- Inhibición de la recaptura de serotonina o, en su caso, inhibición de la recaptura de noradrenalina.
- Las aminas terciarias son, por lo general, bloqueadores más potentes de la recaptura de serotonina (pero se metabolizan en aminas secundarias).
- Las aminas secundarias son más potentes en el bloqueo de la recaptura de noradrenalina.
- Los fármacos presentan una variación considerable en el antagonismo con el receptor que va de considerable (p. ej., amitriptilina con

antagonismo con el adrenoceptor α_1 y los receptores 5-HT₂, M₁, H₁) a mínimo (p. ej., desipramina).

- ☐ La mayoría son bloqueadores de canales de sodio y de calcio tipo L.

Farmacocinética

- ☐ Se absorben con rapidez y su distribución es amplia.
- ☐ Se metabolizan hepáticamente. Pueden ser influenciados por el estatus individual del metabolizador CYP2D6.
- ☐ Las aminas terciarias se metabolizan en secundarias, por ejemplo, amitriptilina en nortriptilina e imipramina y lofepramina en desipramina (desmetilimipramina).
- ☐ En la tabla 4-2 se presenta una comparación selectiva de la farmacología de algunos antidepresivos tricíclicos.

Tabla 4-2. Comparación selectiva de la farmacología de antidepresivos tricíclicos					
Fármaco (metabolito activo)	T _{1/2} -h (metabolito activo)	Inhibición de la recaptura de noradrenalina	Inhibición de la recaptura de serotonina	Antico-linérgico	Sedación
Amitriptilina (nortriptilina)	16 (36)	++	+++	+++	+++
Imipramina (desipramina)	16 (24)	++	+++	++	++
Clomipramina (desmetilclomipramina)	18 (36)	+	+++	++	+
Nortriptilina	36	+++	+	++	+
Dolusepina (northiaden)	20 (40)	+	+	++	++
Lofepramina (desipramina)	5 (24)	+++	+	+	+

Eficacia

- ☐ Existe evidencia de dosis-respuesta diferencial y sus efectos secundarios se relacionan con la dosis; por consiguiente, la titulación es necesaria para encontrar cantidades eficaces.
- ☐ Su uso es cada vez más frecuente en pacientes hospitalizados, en quienes es más sencillo supervisar los efectos secundarios potenciales.
- ☐ Los efectos secundarios aunados a la toxicidad cardiaca significan que su uso es menos común en los ancianos, en personas con enfermedades físicas y en individuos con una historia suicida.

Efectos secundarios

- ☐ **Anticolinérgicos:** boca seca, visión borrosa, constipación, retención urinaria.
- ☐ **Antihistaminérgicos:** sedación, aumento de peso.
- ☐ **Bloqueo del adrenoceptor α_1 :** hipotensión postural, mareos, sedación.
- ☐ **Bloqueo de 5-HT₂:** aumento de peso (sobre todo con amitriptilina).
- ☐ **Cardiotóxicos (bloqueo de los canales de sodio y calcio):** prolongación de QTc, arritmias y tal vez elevación de ST.
- ☐ **Neurotóxicos:** delirio, trastornos del movimiento, convulsiones, coma.
- ☐ **Síndrome de suspensión:** síntomas somáticos generales, insomnio, sueños vívidos, alteraciones gastrointestinales, síntomas del estado de ánimo que incluyen ansiedad, agitación y rara vez psicosis.
- ☐ **Cambio maniaco:** en pacientes bipolares, probable aumento en la neurotransmisión de noradrenalina.

Interacciones

Interacciones útiles

- ☐ Litio, L-triptofano (pero se requiere cautela).

Interacciones problemáticas

- ☐ Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (en especial fluoxetina y paroxetina) pueden inhibir el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos, lo que da lugar a que sus niveles en plasma sean más elevados.
- ☐ Los inhibidores de monoaminoxidasa pueden conducir al síndrome de serotonina, en especial clomipramina con tranilcipromina.
- ☐ El alcohol potencia el efecto sedante de los antidepresivos tricíclicos.
- ☐ La cimetidina incrementa los niveles de los antidepresivos tricíclicos.
- ☐ La warfarina es potenciada o inhibida por diferentes antidepresivos tricíclicos.
- ☐ Las fenotiazinas y el haloperidol pueden aumentar los niveles de los antidepresivos tricíclicos.

Contraindicaciones

- ☐ Bloqueo cardíaco y otras arritmias.
- ☐ Infarto al miocardio reciente.
- ☐ Fase hipomaniaca o maniaca del trastorno afectivo bipolar.
- ☐ Porfiria aguda.

Inhibidores de monoaminoxidasa (MAOIs)

El riesgo de reacciones adversas con los antiguos inhibidores ha implicado que los especialistas los relegaran a casos en que no hubiera respuesta a otros fármacos. En EUA no está autorizado el uso de moclobemida, mientras que en la Unión Europea y Reino Unido no se permite emplear selegilina transdérmica.

Neuroquímica

- ☐ La monoaminoxidasa está presente tanto a nivel periférico, en especial en los intestinos, como en el sistema nervioso central.
- ☐ La MAO-A metaboliza noradrenalina, serotonina, dopamina y tiramina; MAO-B metaboliza dopamina, tiramina y feniletilamina.
- ☐ Los inhibidores tradicionales de monoaminoxidasa inhiben tanto MAO-A como MAO-B.
- ☐ Los inhibidores de monoaminoxidasa incrementan el almacenamiento y liberación de serotonina y noradrenalina.
- ☐ Los inhibidores tradicionales de monoaminoxidasa (fenelzina, tranilcipromina, isocarboxazida) y algunos inhibidores de MAO-B relativamente selectivos (p. ej., selegilina) producen inhibición irreversible, por lo que se requiere de la síntesis de nuevas enzimas para el restablecimiento de la función.
- ☐ La moclobemida es un inhibidor reversible de MAO-A (RIMA); el potencial de interacción con tiramina y simpatomiméticos indirectos disminuye de forma considerable a medida que el fármaco es desplazado de la enzima.

Farmacocinética

- ☐ Absorción rápida cuando hay administración oral.
- ☐ Pueden presentarse niveles tóxicos en los acetiladores lentos.
- ☐ La administración transdérmica (con selegilina) disminuye los efectos gastrointestinales y el metabolismo de primer paso, por lo que se reduce bastante la necesidad de restringir alimentos, así como el riesgo de crisis hipertensivas.
- ☐ La vida media es menos importante que el tiempo que se lleva reemplazar los almacenes de monoaminoxidasa después del bloqueo irreversible, por lo cual es necesario que pasen al menos dos semanas antes de cambiar a un nuevo antidepresivo que pudiera interactuar (p. ej.,

SSRI, SNRI).

- La moclobemida tiene una vida media corta y esto, aunado a su reversibilidad, significa que no se requiere un periodo de eliminación al cambiar a un nuevo antidepresivo.

Eficacia

- Los inhibidores de monoaminoxidasa tradicionales son un tratamiento de tercera línea, pero conservan un lugar importante en la terapia. En términos clínicos tienden a ser utilizados en las siguientes situaciones (aunque se carece de evidencia de alta calidad):
 - Depresión severa, en especial con letargia y falta de motivación.
 - Depresión resistente al tratamiento; también puede combinarse con litio o, en su caso, con L-triptofano.
 - Depresión atípica: presencia de reactividad del estado de ánimo, sueño y aumento de peso excesivos, sensibilidad al rechazo como rasgo de personalidad (DSM-IV/5).
 - Trastornos de ansiedad resistentes a otros tratamientos (ver también el capítulo 6).
- La moclobemida es bien tolerada y no requiere supervisión de un especialista. Muestra buena eficacia en ensayos con control aleatorio, pero la experiencia clínica ha sido menos positiva, lo que quizá obedece al empleo de dosis bajas (usar la dosis máxima autorizada).
- La experiencia con selegilina transdérmica es limitada.

Efectos secundarios

- Se aplican, sobre todo, a los inhibidores de monoaminoxidasa tradicionales e incluyen:
 - Náusea, mareos, inquietud, sudoración, temblores, insomnio, dificultades sexuales.
 - Hipotensión postural (en especial entre los ancianos).
 - Edema periférico (en particular con fenelzina).
- La tranilcipromina parece ser más estimulante que la fenelzina, pero con menos efectos secundarios. Se ha asociado con abuso y dependencia.
- Reacción hipertensiva (ver más adelante).

Interacciones

- **Simpaticomiméticos:** reacción hipertensiva (ver la siguiente sección). El

potencial de la moclobemida para esto es muy limitado por su selectividad con MAO-A y su modo de acción reversible; selegilina transdérmica por su relativa selectividad con MAO-B y por la vía de administración.

- ☐ **Otros antidepresivos:** la combinación con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, inhibidores de la recaptura de noradrenalina o antidepresivos tricíclicos serotoninérgicos (clomipramina) puede causar el síndrome de serotonina (ver la sección anterior).
- ☐ **Petidina:** depresión respiratoria, excitación o depresión del sistema nervioso central.
- ☐ **Alcohol, barbitúricos:** depresión del sistema nervioso central.
- ☐ **Insulina:** deterioro del control de glucosa en sangre.
- ☐ **Antiepilépticos:** menor umbral para las convulsiones.

Reacción o crisis hipertensiva

- ☐ Causas:
 - Alimentos que contienen tiramina (por lo general, la tiramina en la dieta es desactivada en los intestinos por la monoaminoxidasa), como queso, extractos de levadura, fermentos, ciertas bebidas alcohólicas, ejotes y arenques en escabeche.
 - Fármacos simpatomiméticos indirectos, como la fenilefrina (p. ej., remedios para el resfriado que se venden sin receta).
- ☐ Síntomas:
 - Rubor.
 - Jaqueca (por lo regular en la parte posterior de la cabeza).
 - Incremento de la presión sanguínea.
 - Accidente cerebrovascular (raro).
- ☐ Manejo:
 - Prevención: educación, folletos de advertencia sobre el efecto de algunos alimentos.
 - Tratamiento: bloqueo α -adrenérgico con fentolamina o fenoxibenzamina; si no se tiene acceso a estos medicamentos, la clorpromazina es una alternativa útil (y el paciente puede mantener un pequeño suministro).

Contraindicaciones

- ☐ Enfermedad cardiovascular o cerebrovascular.
- ☐ Feocromocitoma.
- ☐ Hipertiroidismo.
- ☐ Enfermedad hepática.
- ☐ Delirio.

Otros antidepresivos

Agomelatina

- ☐ El uso de la agomelatina está autorizado en la Unión Europea y en Reino Unido, pero no en EUA.
- ☐ Su eficacia parece igual a la de otros antidepresivos en ensayos clínicos, pero es menos clara en la práctica clínica.
- ☐ Es un agonista de los receptores MT₁ y MT₂ de la melatonina y un antagonista de los receptores 5-HT_{2C}.
- ☐ Su mecanismo de acción es incierto, pero existen informes de que incrementa la dopamina y la noradrenalina en la corteza prefrontal.
- ☐ Los efectos secundarios incluyen náusea, mareos, sedación y malestar gastrointestinal, aunque son raros. Esto se debe a que el fármaco se toma por la noche y tiene una vida media de alrededor de hora y media, por lo que sus niveles en sangre durante el día son insignificantes.
- ☐ El incremento de las enzimas hepáticas (arriba de 2.5% de los pacientes en dosis elevadas) y la hepatotoxicidad (rara) significa que se requieren pruebas de función hepática regulares.

Otros fármacos con propiedades antidepresivas

- ☐ Antipsicóticos recientes (atípicos) (ver detalles en el capítulo 3).
 - Existe evidencia de eficacia como tratamiento adicional a los antidepresivos (en especial inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina) para quetiapina, aripiprazol y risperidona, y en menor grado para olanzapina.
 - La quetiapina también funciona como monoterapia.
 - Las dosis necesarias son menores que cuando se emplean como antipsicóticos.
 - No está claro el mecanismo de su acción antidepresiva y puede variar entre los fármacos; los candidatos incluyen el antagonismo con 5-HT₂, la inhibición de la recaptura de noradrenalina (metabolito quetiapina) y

los efectos dopaminérgicos.

□ Litio (ver detalles en el capítulo 5).

- Eficaz como tratamiento adicional a los antidepresivos (la evidencia es mayor con antidepresivos tricíclicos).
- Su empleo ha disminuido por la disponibilidad de nuevos medicamentos, las complejidades de su uso y los efectos adversos (ver el capítulo 5).
- El mecanismo de la acción antidepresiva incluye el mejoramiento de la función de la serotonina.

□ L-triptofano.

- Precursor de la serotonina.
- Antidepresivo débil. Se ocupa, sobre todo, como adjunto a los inhibidores de monoaminoxidasa y antidepresivos tricíclicos.
- Como medicamento fue retirado del mercado de Reino Unido, pero se mantiene como suplemento alimenticio.
- Los posibles efectos secundarios incluyen sedación, jaquecas, mioclonos y síndrome serotoninérgico (cuando se usa en combinación con otro fármaco serotoninérgico).
- El síndrome de eosinofilia-mialgia descrito antes se debió a la contaminación de un lote japonés del fármaco. En la actualidad ya no se considera un riesgo.
- La suspensión repentina en pacientes que responden puede dar lugar a un rápido regreso del síntoma depresivo (al cabo de 24 horas).

□ S-adenosilmetionina.

- En algunos países de la Unión Europea (pero no en Reino Unido) está autorizado su uso como medicamento, mientras que en EUA y Reino Unido se le encuentra como suplemento alimenticio.
- Existe evidencia de eficacia antidepresiva cuando se administra por vías oral e intravenosa.
- Se tolera bien, pero existen informes de síntomas gastrointestinales, insomnio y síndrome serotoninérgico cuando se combina con fármacos serotoninérgicos.
- Actúa donando un grupo metilo en reacciones metabólicas involucradas en el crecimiento y la reparación celulares, como neurotransmisor y en la síntesis de hormonas.

□ Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

- En la Unión Europea y EUA se encuentra disponible como producto herbal. Su uso es popular en países de habla alemana.

- Los ingredientes activos incluyen hipericina e hiperforina, aunque también están presentes muchas otras sustancias potenciales de la planta. Se cree que el mecanismo de acción consiste en la inhibición de la recaptura de monoaminas, en especial de serotonina.
- Revisiones sistemáticas muestran eficacia en especial en la depresión leve, pero la certeza es menor en la depresión mayor, que es más severa.
- Se tolera bien, pero los efectos secundarios incluyen náusea, vómitos, constipación, sedación y mareos, así como un mayor riesgo del síndrome de serotonina cuando se usa con otros agentes serotoninérgicos.
- Induce actividad en CYP3A4 y riesgo de interacciones con muchos medicamentos, como antiarrítmicos, anticoagulantes, bloqueadores del canal de calcio y citotóxicos; también puede disminuir los niveles plasmáticos de amitriptilina.
- En las directrices de NICE (2009) no se recomienda su uso en el tratamiento de la depresión.

☐ Ketamina.

- Es un anestésico disociativo con propiedades analgésicas.
- Es un antagonista en los receptores de glutamato NMDA.
- Ensayos con control aleatorio han demostrado que tiene acción antidepresiva rápida (en un lapso de horas) cuando se aplica por vía intravenosa, pero este beneficio no se mantiene a menos que vuelva a administrarse.
- Sus efectos adversos (fenómenos disociativos, potencial de abuso y la posibilidad de provocar cistitis hemorrágica, colitis y hepatitis de larga duración) y su vía de administración lo hacen un tratamiento experimental, aunque existe interés en desarrollar fármacos glutamatérgicos orales más seguros.

☐ Fármacos antiinflamatorios.

- Un metaanálisis reciente encontró que los medicamentos antiinflamatorios por sí solos pueden disminuir los síntomas depresivos en caso de enfermedad física (la mayoría de los estudios se realizó con enfermos de osteoartritis), con un efecto moderado.
- En cuatro ensayos pequeños a corto plazo con control aleatorio sobre depresión mayor, celecoxib (un inhibidor selectivo de COX-2) mostró un beneficio de pequeño a moderado sobre el placebo cuando se combinó con un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina o con un inhibidor selectivo de la recaptura de noradrenalina.

- No se sabe si el uso de los antiinflamatorios debe restringirse a los individuos en quienes puede demostrarse el incremento de las citosinas inflamatorias; tampoco se conoce la duración apropiada del tratamiento.

EFECTOS ADVERSOS ESPECÍFICOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Síndrome de suspensión de antidepresivos

La ocurrencia de este síndrome dio lugar a afirmaciones sobre el “potencial adictivo” de los antidepresivos; empero, si bien se presentan indicadores de que ocurrió la adaptación fisiológica al fármaco, no se observan otros aspectos de la adicción, como la búsqueda compulsiva, la tolerancia y el escalamiento de la dosis (aunque rara vez se describen en el caso de la tranilcipromina, que tiene propiedades similares a las de la anfetamina).

□ Síntomas:

- Por lo regular empiezan a los 3 o 5 días de la suspensión abrupta del tratamiento establecido (es decir, por cierto número de semanas) con antidepresivos, en particular aquellos con vidas medias cortas.
- Son variables y difieren entre clases de antidepresivos, pero incluyen alteraciones del dormir e incremento de los sueños, síntomas gastrointestinales, alteraciones del estado de ánimo (incluyendo manía), efectos secundarios extrapiramidales, síntomas somáticos generales (como letargia y dolor de cabeza) y pocas veces psicosis.
- En particular han sido asociados con algunos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (en especial paroxetina y venlafaxina) y con otros síntomas importantes, como anormalidades sensoriales (incluyendo sensaciones similares a las de una descarga eléctrica, parestesia, desequilibrios y mareos).
- Los inhibidores de la monoaminoxidasa pueden causar efectos más severos, entre los que se incluyen confusión y síntomas psicóticos.

□ Manejo:

- Usualmente leve y autolimitado de 1 a 2 semanas.
- Por lo regular es suficiente con brindar información y certeza sobre efectos.
- Si es más severo, reiniciar el antidepresivo y disminuirlo con más lentitud; en el caso de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y los inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina, considerar el cambio o inicio con fluoxetina (por su vida media larga) y luego discontinuar el fármaco.

Síndrome de serotonina

- Es un problema neuropsiquiátrico agudo que se debe a un incremento en la actividad de la serotonina en el sistema nervioso central (en los casos graves puede confundirse con el síndrome neuroléptico maligno).
- Se ha descrito con una gama amplia de fármacos, no sólo con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y con inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina.
- Es posible que se hayan ignorado las formas leves y que se hayan menospreciado los efectos secundarios de inquietud o agitación; las formas graves necesitan un manejo urgente.
- Rara vez es una reacción idiosincrásica a un fármaco serotoninérgico y por lo común obedece a interacciones farmacodinámicas entre medicamentos que aumentan la función de la serotonina (p. ej., SSRI + MAOI).
- Los síntomas incluyen confusión, sacudidas mioclónicas, hiperreflexia, pirexia, sudoración, inestabilidad autónoma, síntomas gastrointestinales y cambios en el estado de ánimo, incluyendo manía.
- El manejo se basa en la suspensión de los fármacos causantes y en ofrecer medidas de apoyo; los síntomas por lo general remiten con rapidez.

Tendencias suicidas

- Existe la preocupación de que algunos antidepresivos, en particular los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, puedan causar un **incremento en las tendencias suicidas** de algunos pacientes.
- Los actos suicidas obedecen sobre todo a la depresión en sí. Son más comunes antes de empezar el tratamiento y disminuyen al inicio de éste.
- En la actualidad el consenso es que, en comparación con el placebo, los antidepresivos (no sólo los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina) incrementan un poco el riesgo de ideación o conducta suicida en adolescentes y jóvenes adultos de hasta 25 años (aunque no se ha demostrado el riesgo de que se concrete el suicidio), pero en los adultos mayores tienen un efecto neutral o protector que aumenta con la edad. Los estudios en la población tienden a encontrar que el uso de antidepresivos se asocia con una disminución en las tasas de suicidio.
- El *Committee on Safety of Medicines* (2003) de Reino Unido declaró que sólo la fluoxetina tenía una razón riesgo-beneficio favorable en adolescentes. En EUA, la *Food and Drug Administration* publicó una advertencia de incremento del riesgo suicida con el uso de antidepresivos en niños y jóvenes adultos.

- Es necesario supervisar el riesgo suicida de todos los pacientes durante el tratamiento, con particular atención en los más jóvenes.

Uso eficaz de los antidepresivos (ver también el capítulo 11)

- La eficacia de los antidepresivos está demostrada en la depresión mayor unipolar severa y la depresión crónica de cualquier nivel de gravedad.
- En la depresión bipolar resulta controvertida la eficacia de los antidepresivos y el tratamiento de primera línea son los estabilizadores del estado de ánimo o, en su caso, los antipsicóticos atípicos. De usarse antidepresivos deberían combinarse siempre con un agente antimaniaco (ver el capítulo 5). Parece menos probable que el cambio maniaco sea provocado por inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina que por fármacos que inhiben la recaptura de noradrenalina.
- Debe asegurarse el uso de dosis adecuadas (los antidepresivos tricíclicos necesitan prescripción) y, de ser necesario, modificar el tratamiento inicial entre 3 y 6 semanas si la respuesta es inadecuada.
- Hay poco de dónde elegir entre antidepresivos en términos de eficacia del tratamiento inicial. Las principales consideraciones son el perfil de efectos adversos y la experiencia previa con el tratamiento.
- Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina se consideran los antidepresivos de primera línea. Un metaanálisis de red de 12 antidepresivos de nueva generación encontró lo siguiente:
 - Los **mejor clasificados en eficacia** fueron mirtazapina, escitalopram, venlafaxina y sertralina.
 - Los **mejor clasificados en tolerabilidad** (suspensión del tratamiento) fueron escitalopram, bupropión, sertralina y citalopram.
 - Los **peor clasificados en eficacia y tolerabilidad** fueron reboxetina, duloxetina, fluvoxamina y milnacipran.
- El tratamiento para la falta de respuesta incluye el cambio de antidepresivos, la adición de tratamiento psicológico, el uso de agentes adjuntivos (en especial un antipsicótico atípico o litio) y la terapia electroconvulsiva.
- La profilaxis efectiva es vital luego de la remisión, por lo menos de 6 a 12 meses si el riesgo de recaída es bajo y más prolongada (en ocasiones de forma indefinida) en caso de depresión recurrente o remisión parcial.
- La disminución a una dosis de mantenimiento es un concepto obsoleto. “La dosis que lo hace sentir mejor es la que lo mantiene mejor”.

TERAPIA ELECTROCONVULSIVA

Si bien no es un tratamiento psicofarmacológico, se comentará aquí con brevedad debido a la evidencia que señala que tiene efectos similares a los de los fármacos antidepresivos y por su papel en el tratamiento de la depresión severa.

Historia

- ☐ La terapia electroconvulsiva tiene sus raíces en la idea equivocada de que la esquizofrenia y la epilepsia eran enfermedades mutuamente excluyentes.
- ☐ Al inicio las convulsiones eran inducidas con métodos químicos; en el decenio de 1930-39 se desarrolló la inducción eléctrica, que es más segura (Cerletti y Binet).
- ☐ Al principio se usaba la terapia electroconvulsiva “no modificada” (es decir, sin relajante muscular); desde el decenio de 1950-59 se emplea anestesia general y relajación muscular para disminuir el riesgo de fracturas durante una convulsión.
- ☐ Estudios realizados en población abierta en el decenio de 1960-69 y ensayos aleatorios controlados con placebo en los decenios de 1970-79 y 1980-89 demostraron la eficacia de la terapia electroconvulsiva en el trastorno depresivo.
- ☐ Sigue siendo uno de los tratamientos médicos más eficaces aunque controvertidos, lo que en cierto modo obedece a cómo se ha presentado en los medios, pero también a los ataques profesionales relacionados con sus efectos adversos y a la falta de evidencia de ensayos con control aleatorio de beneficios a largo plazo.
- ☐ El uso de la terapia electroconvulsiva va disminuyendo. Esto puede deberse en parte a la aparición de tratamientos más sistemáticos y eficaces del trastorno depresivo, pero también a la mayor dificultad para tener acceso a ella por la hospitalización menos frecuente de los pacientes, así como a la pérdida de confianza y experiencia profesional. Sigue siendo incierto el impacto de negar a los pacientes un tratamiento tan efectivo.

Modo de acción

- ☐ La terapia electroconvulsiva provoca una convulsión tónica-clónica

generalizada por la electricidad aplicada en el cerebro (bilateral) o en un hemisferio (unilateral derecho en una persona diestra). Se requieren aplicaciones repetidas para producir su efecto antidepresivo y antipsicótico (dos veces por semana en Reino Unido y tres en EUA).

- Aunque no se entiende del todo el mecanismo de acción de la terapia electroconvulsiva, como sucede también con la terapia antidepresiva química, al parecer depende tanto de la dosis de electricidad como de que se provoque una convulsión adecuada.
- Se han descrito efectos similares a los producidos por medicamentos antidepresivos en los sistemas de monoaminas; los sistemas de dopamina pueden ser afectados en particular.
- Se ha demostrado que la estimulación electroconvulsiva tiene efectos neuroprotectores y que estimula la neurogénesis en modelos preclínicos.
- La terapia electroconvulsiva es un anticonvulsivo potente y puede compartir propiedades con algunos agentes estabilizadores del estado de ánimo.
- No existe evidencia convincente de que la terapia electroconvulsiva, tal como se aplica en la práctica clínica usual, provoque daño cerebral significativo.

Indicaciones

- La evidencia de su eficacia es mayor en pacientes deprimidos que además sufren psicosis y retardo psicomotor. La terapia electroconvulsiva suele reservarse para situaciones en que:
 - Hayan fallado tratamientos alternativos.
 - Se necesite una respuesta rápida debido a tendencias suicidas intensas.
 - El paciente muestre abandono o inanición peligrosa.
 - Estén presentes estados depresivos psicóticos intratables.
- Las directrices de NICE en Reino Unido (2003, 2009) recomiendan su uso en el tratamiento agudo de la depresión moderada y severa, manía o catatonia sólo en pacientes que no han respondido a otro tipo de prescripciones; no se recomienda en la esquizofrenia.

Resultados y eficacia

- La terapia electroconvulsiva parece ser muy eficaz en la depresión, con una tasa de remisión mayor a la de los tratamientos farmacológico o psicológico (por lo general de 50 a 80%), incluyendo a personas

hospitalizadas que no han respondido a tratamientos previos. Los pacientes que reciben terapia electroconvulsiva constituyen una población en la que el padecimiento es más severo y “resistente al tratamiento” que entre quienes reciben otros tratamientos.

- ☐ La eficacia y los efectos secundarios cognitivos parecen estar relacionados con la dosis utilizada en la actualidad.
- ☐ No se ha realizado una comparación directa de pacientes igualados (con asignación aleatoria) que son tratados con antidepresivos contemporáneos o atención psicológica.
- ☐ Las tasas de recaída son altas (en especial en los pacientes resistentes a la terapia), pues 50% o más de los enfermos recaen en el año posterior al tratamiento.
- ☐ La continuación o mantenimiento de la terapia electroconvulsiva parece tener efectividad en pacientes deprimidos que recaen después de un tratamiento exitoso con esta terapia, pero la evidencia en apoyo a tal idea es débil.

Efectos secundarios

- ☐ Los principales riesgos físicos de la terapia electroconvulsiva consisten en los eventos adversos que suelen encontrarse luego de una breve anestesia general. Se recomienda que las sesiones sean conducidas por un anestesista experimentado en el uso de la terapia electroconvulsiva.
- ☐ Es común que se presenten jaquecas y náuseas, como respuesta al tratamiento convencional.

Daño cognitivo

- ☐ Puede ser difícil separar los efectos cognitivos de la terapia electroconvulsiva de los provocados por la propia depresión, que tienden a mejorar en concurrencia con el estado de ánimo.
- ☐ El daño cognitivo se relaciona con el método de administración (bilateral > unilateral, lo que quizá se debe a que los centros del habla en el hemisferio izquierdo están a salvo), los parámetros de estimulación (onda senoidal > pulso breve), la dosis de electricidad y factores específicos del paciente (edad, reserva cognitiva, enfermedad cerebrovascular).
- ☐ Se describen los siguientes tipos principales:
 - **Confusión aguda:** desorientación inmediatamente posterior al

tratamiento, con una duración típica de 20 minutos.

- **Amnesia anterógrada y déficits de la función ejecutiva:** se desarrollan en el curso de la terapia electroconvulsiva, pero pueden demostrarse al inicio del tratamiento. Se resuelven a las pocas semanas de suspender la terapia, y cursos repetidos de ésta o su mantenimiento no provocan un daño acumulado duradero.
- **Amnesia retrógrada:** no es inusual que la ausencia de recuerdos de eventos ocurridos durante la terapia electroconvulsiva se relacione con la amnesia anterógrada. La pérdida de recuerdos, en particular autobiográficos, es variable pero puede ser muy perturbadora para ciertos pacientes. La falta de herramientas de investigación adecuadas ha obstaculizado la demostración objetiva de su frecuencia y gravedad, así como la comprensión del fenómeno. Para algunos puede mejorar con el tiempo, pero otros la experimentan de manera permanente.

Precauciones y contraindicaciones

Absolutas

- ☐ Presión intracraneal elevada.
- ☐ Accidente cerebrovascular reciente.
- ☐ Aneurisma vascular inestable.
- ☐ Infarto al miocardio reciente, con ritmo inestable.

Relativas

- ☐ Embarazo.
- ☐ Desprendimiento de la retina.
- ☐ Tumor cerebral.
- ☐ Historia de accidente cerebrovascular.

RECONOCIMIENTO

Ésta es una actualización y revisión del capítulo de Ian C. Reid publicado en la tercera edición.

BIBLIOGRAFÍA

Directrices

Cleare A, Pariente CM, Young AH *et al.*, Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines, *J Psychopharmacol*, 2015; 29: 459-525, <http://bap.org.uk/pdfs/antidepressants.pdf>.

National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: The treatment and management of depression in adults. *Nice Clinical Guideline 90*, 2009; <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG90>. (esto actualiza también las directrices sobre la TEC para la depresión sola).

National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults with a chronic physical health problem. Treatment and management. *Nice Clinical Guideline 90*, 2009; <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG91>.

National Institute for Health and Care Excellence. Guidance on the use of electroconvulsive therapy. *NICE Technology Appraisal Guidance 59*, 2003; <http://www.nice.org.uk/guidance/TA59> (NB TEC para depresión actualizada en NICE CG90).

REFERENCIAS CLAVE

- Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: A meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord*, 2000; 58:19-36.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G *et al*. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 2009; 373 (9665): 746-758.
- Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC *et al*. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: An updated meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011; 155: 772-785.
- Geddes JR (for the UK ECT review group). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive-disorders: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003; 361: 799-808.
- Geddes JR, Carney SM, Davies C *et al*. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: A systematic review. *Lancet*. 2003; 361 (9358): 653-661.
- Harmer CJ, Goodwin GM, Cowen PJ. Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. *Br J Psychiatry*. 2009; 195: 102-108.
- Moller HJ, Bitter I, Bobes J *et al*. Position statement of the European Psychiatric Association (EPA) on the value of antidepressants in the treatment of unipolar depression. *Eur Psychiatry*. 2012; 27: 114-128.
- Reid IC, Stewert CA. How antidepressants work. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 299-303.
- Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: A review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. *Front Pharmacol*. 2013; 4: 45.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR *et al*. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006; 16: 1905-1917.
- Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E *et al*. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: A meta-analysis of depression quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med*. 2013; 10: e1001403.

OTRAS LECTURAS

- Anderson IM. Meta-analytical studies on new antidepressants. *Br Med Bull.* 2001; 57: 161-178.
- McGirr A, Berlim MT, Bond DJ *et al.* A systematic review and meta-analysis of randomised, double-blind placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychol Med.* 2014; 10: 1-12.
- Nelson, JC, Baumann P, Delucchi K *et al.* A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *J Affect Disord.* 2014; 168: 269-275.
- Papakostas G, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: A meta-analysis comparing within-versus across-class switches. *Biol Psychiatry.* 2008; 63: 699-704.
- Papakostas G, Thase ME, Fava M *et al.* Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry.* 2007; 62: 1217-1227.
- Ruhe HG, Huyser J, Swinkels JA *et al.* Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: A systematic review. *J Clin Psychiatry.* 2006; 67: 1836-1855.
- Waite J, Easton A (Eds.) *ECT Handbook* (3rd edn.). Royal College of Psychiatrists, London, 2013.



Capítulo 5

“Estabilizadores del estado de ánimo” y otros tratamientos para el trastorno bipolar

Allan H. Young y Sarah C. Wooderson

¿QUÉ ES UN ESTABILIZADOR DEL ESTADO DE ÁNIMO?

- El término “estabilizador del estado de ánimo” se refiere a la capacidad de un fármaco para tratar uno o ambos polos del trastorno bipolar sin ocasionarle un cambio al otro polo (p. ej., antidepresivos que pueden causar un cambio a manía); históricamente ha sido utilizado para referirse a fármacos empleados en la profilaxis.
- De manera tradicional se han aplicado litio y medicamentos anticonvulsivos empleados en el tratamiento del trastorno bipolar (también en los trastornos límite de personalidad y esquizoafectivo). El término empieza a ocuparse también para aludir a algunos antipsicóticos atípicos que son eficaces en ambos polos o como tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar.
- No obstante, su uso supone algunos problemas:
 - La evidencia sobre la eficacia del fármaco suele ser más clara para un polo que para el otro.
 - ¿Debería aplicarse sólo a fármacos que son eficaces en el tratamiento de ambos polos?
 - ¿Se refiere al tratamiento agudo, al de mantenimiento o a ambos?
- Una sugerencia es clasificar a los fármacos en tres: los que tratan desde arriba (esto es, la manía), llamados **estabilizadores del estado de ánimo tipo A**; los que tratan desde abajo (es decir, depresión), denominados **estabilizadores del estado de ánimo tipo B**, y los que son tipo A y tipo B.
- Algunos estudios proponen referirse simplemente a las propiedades antimaniacas o antidepresivas de un fármaco, especificando si el tratamiento es para condiciones agudas o de mantenimiento, y abandonar por completo el término “estabilizador del estado de ánimo”.

LITIO

Historia

- El litio es un elemento metálico alcalino que se presenta de manera natural como el mineral petalita. En la actualidad se utiliza mucho en filtros para piscinas y baterías de teléfonos móviles y computadoras.
- El psiquiatra australiano John Cade fue el primero en proponer en 1949 el uso de las sales de litio para tratar la “excitación psicótica”, aunque sus propiedades sedantes y depresivas se conocen por lo menos desde el siglo anterior y quizá desde la antigüedad.
- Las sales de litio se usaron mucho alguna vez como tratamiento de la gota porque el urato de litio es muy soluble y fomenta la excreción de sales, disminuyendo su depósito en los tejidos.
- El cloruro de litio se utilizó durante algún tiempo como sustituto de la sal de sodio antes de que se identificara su toxicidad.
- En el decenio de 1960-69 el litio fue un medicamento de primera línea en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar.
- El litio se encuentra en un nivel variable en el agua potable y su presencia en el ambiente en niveles elevados se asocia con la disminución de la tasa de suicidios, lo que es congruente con los hallazgos de ensayos clínicos.
- Los efectos adversos preocupantes (p. ej., falla renal) pueden reducirse bastante a través de la supervisión cuidadosa del litio; también es esencial garantizar la adhesión al tratamiento.
- Conforme se han acumulado pruebas sobre la eficacia del litio se ha dado una paradójica disminución en su uso; sin embargo, esta situación puede ser revertida gracias a la evidencia creciente de su efectividad y a las directrices clínicas de NICE (2014), que promueven su empleo en el trastorno bipolar.

Mecanismo de acción

El litio modifica la señal inducida por múltiples sistemas neurotransmisores, lo que permite la mediación de respuestas conductuales y fisiológicas complejas (ver el capítulo 1). Se cree que esos mecanismos explican la eficacia del fármaco, aunque se desconoce el modo exacto de acción.

Transporte de cationes

- ☐ Incrementa la actividad del Na⁺/K⁺ adenosina trifosfatasa (ATPasa) en pacientes (pero, curiosamente, no en controles sanos).
- ☐ Puede desplazar iones de calcio y magnesio en una serie de sitios relevantes para la función nerviosa, por ejemplo, la modulación de actividades dependientes del calcio en el sistema nervioso central, como la liberación de neurotransmisores.

Neurotransmisión monoaminérgica

- ☐ Disminuye la liberación de dopamina (DA) en la neurona presináptica.
- ☐ Incrementa la síntesis y liberación de serotonina.
- ☐ Aumenta la transmisión en los receptores 5-HT_{1A}.
- ☐ Disminuye la transmisión en los receptores 5-HT₂.
- ☐ Mejora la recaptación de serotonina en las plaquetas.
- ☐ Incrementa la recaptación de noradrenalina (NA) en los sinaptosomas.
- ☐ Puede reducir la renovación total de noradrenalina en los humanos.

Neurotransmisión colinérgica

- ☐ Aumenta los niveles de colina.
- ☐ Aumenta la toxicidad del inhibidor de acetilcolinesterasa.
- ☐ Incrementa la respuesta de la hormona del crecimiento al agonista colinérgico piridostigmina.
- ☐ Esos hallazgos sugieren que el litio aumenta la actividad colinérgica en el cerebro. Resulta creíble que dichos efectos colinomiméticos contribuyan a las acciones antimaniacas, aunque el envenenamiento por litio se asemeja al producido por atropina.

Efectos en los segundos mensajeros

- ☐ El litio tiene muchas interacciones con los sistemas intracelulares de “segundo mensajero”, lo que le permite modificar las vías de transducción de señales (ver el capítulo 1).
 - Inhibe la actividad del cAMP inducida por sodio.
 - Reprime la formación de inositol trifosfato (IP₃).
 - Existe evidencia reciente de que la inhibición del glicógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK-3β), que participa en el metabolismo de energía y el desarrollo de células neuronales, puede ser la base de los efectos

neuroprotectores del litio. En la actualidad se lleva a cabo la evaluación de los efectos terapéuticos de los inhibidores de GSK-3 β en la enfermedad de Alzheimer (ver el capítulo 8), la diabetes, el cáncer y el trastorno bipolar.

Efectos neuroprotectores

- ☐ Se cuenta con evidencia reciente de los efectos protectores del litio en la función e integridad neuronales (lo que es potencialmente importante porque el trastorno bipolar se asocia con cambios estructurales en el cerebro):
 - En estudios con animales, así como en neuronas humanas aisladas, el litio incrementa la expresión de proteínas neuroprotectoras.
 - En pacientes bipolares el litio parece aumentar tanto el volumen de la materia gris como las concentraciones de N-acetil-aspartato (un supuesto marcador de la viabilidad neuronal).
 - El litio aumenta la neurogénesis en el hipocampo de las ratas.
 - Se ha sugerido que los efectos del litio sobre las materias gris y blanca pueden ser el mecanismo mediante el cual disminuye la conducta suicida a través de efectos en la función ejecutiva.
 - Los efectos neuroprotectores pueden contribuir a los beneficios a largo plazo del litio en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo y sugieren propiedades terapéuticas potenciales en los trastornos neurodegenerativos.

Farmacocinética

- ☐ Se absorbe con rapidez en el tracto gastrointestinal superior.
- ☐ Los niveles pico en suero se alcanzan al cabo de 2 a 3 horas.
- ☐ Las preparaciones de liberación retardada pretenden atenuar las fluctuaciones de la concentración en plasma.
- ☐ No se adhiere al suero.
- ☐ Es excretado sin cambio por el riñón a una tasa constante proporcional a la tasa de filtración glomerular (GFR).
- ☐ El estado estable de la concentración en plasma se alcanza después de 5 a 7 días.
- ☐ Dado que las preparaciones individuales de litio difieren en su biodisponibilidad y no pueden sustituirse dosis por dosis, debe prescribirse por su nombre comercial.

Indicaciones

Manía aguda

- ☐ En ensayos clínicos el litio muestra eficacia en 60 a 80% de las personas con un padecimiento agudo.
- ☐ Se observa menor respuesta en pacientes con episodios afectivos mixtos o un patrón rápido de cambio de ciclo.
- ☐ Se requieren niveles más elevados que para la profilaxis (ver la sección titulada “Uso clínico del litio”).
- ☐ Históricamente el litio fue el tratamiento de elección para la manía aguda en EUA (p. ej., el uso de fármacos antipsicóticos en Europa debido a su mayor sedación e inicio de acción más rápido). Un metaanálisis de redes reciente encontró que la mayoría de los antipsicóticos son más eficaces que el litio y los anticonvulsivos en el tratamiento de la manía.
- ☐ Debe tenerse cautela al usar el litio con antipsicóticos debido a supuestos riesgos de neurotoxicidad cuando el litio se combina con dosis altas de antipsicóticos.

Tratamiento de mantenimiento y prevención de recaídas

- ☐ Un metaanálisis reciente encontró que el litio era más eficaz que el placebo en la prevención general de recaídas, así como de episodios maníacos y, tal vez, depresivos; en comparación con los anticonvulsivos mostró mayor eficacia en la prevención de eventos maníacos, pero no de las recaídas totales o los episodios depresivos.
- ☐ El litio no parece favorecer a todas las personas. Aunque los primeros ensayos con control aleatorio reportaban beneficios para alrededor de 80% de los pacientes, ensayos más recientes sugieren resultados más pobres: 70% de los enfermos recae y sólo 30% presenta buenos resultados ocupacionales.
- ☐ La decisión de comenzar la profilaxis se basa en la frecuencia y gravedad de los episodios. Una regla práctica tradicional ha sido la siguiente:
 - Después de dos enfermedades en un lapso de dos años.
 - Después de tres enfermedades en un lapso de cinco años.
 - Después de una enfermedad grave.
- ☐ El énfasis reciente en la naturaleza recurrente y progresiva del trastorno

bipolar llevó a recomendar la consideración de la profilaxis después de un único episodio maniaco.

- La decisión de comenzar la profilaxis con litio debe tomar en cuenta la adhesión al tratamiento:
 - La suspensión abrupta del litio da lugar al rebote de la manía (y por ende a más episodios maniacos de los que habrían ocurrido de no haber comenzado el uso del fármaco) y la depresión. Un metaanálisis de 19 publicaciones sobre el asunto encontró que la recurrencia del trastorno afectivo (sobre todo la manía) ocurría en un lapso de tres meses para 50% de los pacientes después de la suspensión repentina del medicamento.
 - Como resultado, se ha recomendado que los pacientes tomen el medicamento durante más de dos años sin suspenderlo, para que los beneficios se acumulen.
 - La suspensión gradual parece disminuir el riesgo de rebote de los episodios del estado de ánimo.
- Cada vez es más la evidencia de que el litio puede ayudar a reducir la ideación suicida y a prevenir que el suicidio se concrete.
- Se piensa que el litio disminuye la agresión y la impulsividad.

Tratamiento y profilaxis de la depresión

- Los datos sobre el valor del litio como tratamiento agudo de la **depresión bipolar** son limitados. Un estudio reciente encontró que es comparable a la quetiapina, cuya eficacia ha sido demostrada (ver la figura 5-1).

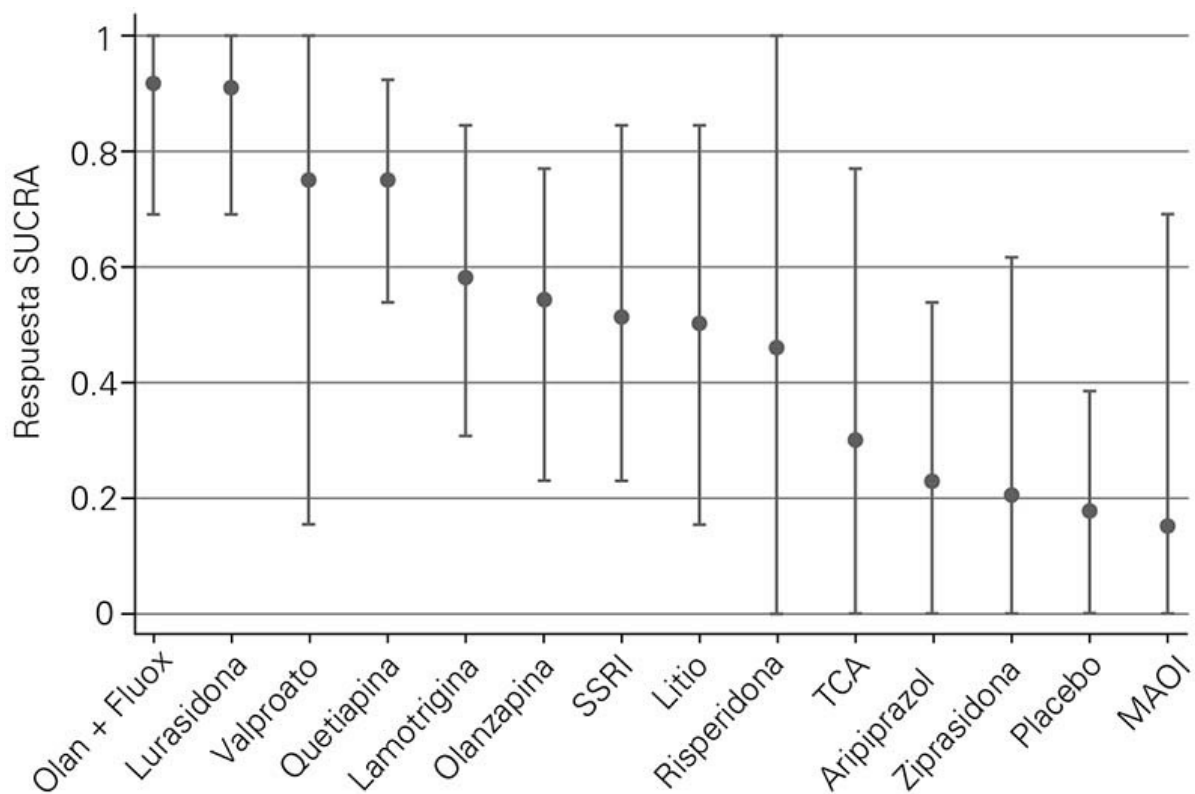


Figura 5-1. Ordenamiento jerárquico de la eficacia de medicamentos utilizados en el tratamiento de la depresión bipolar. Se presenta la superficie acumulada bajo la curva (SUCRA) y los intervalos de confianza de 95%. SUCRA es un estadístico resumido del ordenamiento jerárquico acumulado que va de 1 (el mejor tratamiento) a 0 (el peor tratamiento). (Adaptada con permiso de Taylor DM *et al.*, *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130:452).

- ☐ Existe evidencia sólida que apoya el uso del litio como estrategia de potenciación para la **depresión unipolar** que no responde a antidepresivos (ver el capítulo 4).
- ☐ El litio se emplea también en la **profilaxis del trastorno depresivo unipolar recurrente**; si bien la eficacia de esta estrategia es mucho mayor que la del placebo, la magnitud del efecto es pequeña y la prescripción continua de antidepresivo funciona mejor que el litio.
- ☐ El uso del litio ha sido asociado con una disminución de las tendencias suicidas tanto en la depresión unipolar como en el trastorno bipolar.

Otras indicaciones

- ☐ Prevención de la psicosis puerperal.
- ☐ Profilaxis en el trastorno esquizoafectivo y la esquizofrenia cíclica.
- ☐ Tratamiento adyuvante a antipsicóticos en la esquizofrenia.
- ☐ Reducción de la impulsividad.

☐ Reversión de la neutropenia.

Predicción de la respuesta al litio en el trastorno bipolar (tabla 5-1)

Tabla 5-1. Predictores de la respuesta al litio	
Predictores de una buena respuesta	Predictores de una mala respuesta
Historia familiar positiva de trastorno bipolar	Psicosis
Remisión previa con litio	Abuso de sustancias
Episodios clásicos de euforia maniaca	Cambio rápido entre ciclos
Remisión completa entre episodios	Más de tres episodios
Buena adhesión	Manía mixta
	Mala adhesión

Efectos adversos del litio

Muchos de los efectos adversos se relacionan con la concentración en suero y pueden minimizarse si los niveles se mantienen por debajo de 0.8 mmol/L. Los efectos adversos del litio se presentan en la tabla 5-2.

Tabla 5-2. Efectos adversos del litio	
Sistema	Detalles
Renal (ver el texto)	Sed, polidipsia, poliuria, daño en la función tubular renal, daño en la función glomerular (posible)
Síntomas gastrointestinales	Náusea, diarrea
Aumento de peso	
SNC	Daño leve de la atención y la memoria. Temblores
Piel	Precipita o empeora el trastorno (p. ej., psoriasis, eczema, acné)
Pérdida de cabello	
Cardíaco	Aplanamiento de la onda T/inversión en el ECG en 30% de los pacientes
Tiroides (ver el texto)	Hipotiroidismo y bocio no tóxico (5 a 10%); en raras ocasiones se presenta hipertiroidismo transitorio
Hematológico	Leucocitosis
Teratogenicidad	Malformaciones cardíacas, incluida la anomalía de Ebstein
Nota: Evitar una dieta baja en sodio como ésta puede dar lugar a niveles de litio excesivamente altos. Debe tenerse cautela al conducir u operar maquinaria y limitar el consumo de bebidas alcohólicas.	

Efectos en la función renal

- El litio inhibe la acción de la hormona antidiurética en el riñón, lo que reduce su capacidad para concentrar orina, causando poliuria (y la consecuente sed y polidipsia) y diabetes insípida nefrogénica (en 10 a 40% de los pacientes).
- La poliuria no predice daño renal duradero y, de manera paradójica, puede mejorar si es tratada con el diurético amiloride. Los efectos a largo plazo del litio sobre la función renal son controvertidos.
 - Un estudio temprano, no controlado, encontró que 21% de los pacientes que habían sido tratados con litio durante más de 15 años mostraban una disminución en la tasa de filtración glomerular.
 - En lo que respecta a la patología renal, estudios controlados han arrojado pocas diferencias entre pacientes que reciben el tratamiento y quienes no lo hacen. No obstante, la duración de la medicación con litio ha sido asociada con una tasa de filtración glomerular menor, y alrededor de la mitad de los pacientes que han recibido litio durante más de 20 años muestran una tasa de filtración glomerular $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, aunque la progresión del deterioro parece ser independiente de si se suspende el litio.
 - El riesgo de enfermedad renal también puede relacionarse con el aumento intermitente de los niveles de litio, lo que enfatiza la importancia de la constancia en la adhesión al tratamiento.
 - Dado que la enfermedad renal crónica es común, en estas situaciones es frecuente que se cuestione la pertinencia del tratamiento con litio. La decisión de continuar el tratamiento debe basarse en la necesidad y el riesgo clínicos, de ser necesario en colaboración con el nefrólogo.

Efectos en la función tiroidea

- El litio se concentra en el tejido de la tiroides e inhibe la recaptación de yodina en las células foliculares, modifica la estructura de la tiroglobulina al interferir con la producción de yodotironinas, e inhibe la secreción de la hormona tiroidea y la conversión de tiroxina en triyodotironina activa (T3). El litio también exacerba la autoinmunidad tiroidea preexistente, al estimular la secreción de inmunoglobulina por los linfocitos.
- El tratamiento con litio se asocia con concentraciones bastante elevadas de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), lo que supone que, en

comparación con sujetos de control, el riesgo de hipotiroidismo es seis veces mayor en los pacientes tratados con litio y puede provocar bocio. Los factores de riesgo incluyen el sexo femenino, historia familiar de hipotiroidismo, niveles preexistentes elevados de la TSH, anticuerpos antitiroideos y deficiencia de yodina.

- ☐ Por lo regular, el tratamiento consiste en una terapia de reemplazo tiroideo si se considera conveniente en términos clínicos continuar con litio. Suspender el litio no necesariamente da lugar a la normalización de la función tiroidea, en especial si están presentes anticuerpos antitiroideos.
- ☐ El hipertiroidismo ocurre muy pocas veces.

Toxicidad del litio

- ☐ El litio posee un índice terapéutico estrecho. Los signos de toxicidad por lo general aparecen en concentraciones séricas $> 1.3 \text{ mmol/L}$, aunque en algunos individuos pueden ocurrir dentro del “rango terapéutico”.
- ☐ Los primeros síntomas incluyen la exacerbación de efectos secundarios existentes, como temblores, náusea, vómito y diarrea.
 - A medida que se desarrolla el envenenamiento se presentan otros signos y síntomas en el sistema nervioso central, entre los que se incluyen desorientación, disartria, convulsiones y coma.
 - La muerte ocurre por efectos cardíacos o complicaciones pulmonares.
- ☐ En caso de sospecharse neurotoxicidad, la cual puede ocurrir con niveles de litio dentro del rango terapéutico, debe realizarse un electroencefalograma para demostrar la característica ralentización difusa de la actividad cortical.
- ☐ Manejo de un posible envenenamiento por litio:
 - Deben realizarse pruebas urgentes del nivel de litio, función renal y electrolitos, y retener la siguiente dosis hasta conocer los resultados. Dependiendo de la causa es probable que en las primeras etapas haya respuesta a la suspensión del fármaco y a una hidratación adecuada.
 - El envenenamiento más grave es una emergencia médica que supone un riesgo potencial de muerte, por lo que es necesario el ingreso hospitalario para rehidratación y tal vez para la administración de anticonvulsivos.
 - Es posible que se requiera hemodiálisis (la concentración sérica $> 3.0 \text{ mmol/L}$, en caso de que sobrevenga un coma o que no haya respuesta a medidas de apoyo por más de 24 horas).

Interacciones de otros fármacos con litio

Ver la tabla 5-3.

Tabla 5-3. Interacciones de otros fármacos con litio	
Niveles elevados de litio	Toxicidad del SNC
Diuréticos Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Antidepresivos Antipsicóticos Antihipertensivos ¿Anestésicos generales?

Uso clínico del litio

El uso seguro y eficaz del litio requiere experiencia, una colaboración informada con el paciente y la atención compartida entre un psiquiatra y un médico general. Para obtener orientación detallada sobre el tratamiento del trastorno bipolar, se sugiere consultar las directrices de NICE (2014) y BAP (2009). Aquí se destacarán sólo algunos aspectos importantes.

Puntos clave

- ☐ Es conveniente hablar con el paciente de la necesidad de un tratamiento prolongado (al menos de dos años), debido al peligro de un rebote de manía luego de la interrupción.
- ☐ La información que debe brindarse sobre el litio es:
 - Evitar la suspensión repentina del litio a menos que sea por razones de seguridad.
 - Buscar ayuda médica en situaciones que pudieran incrementar las concentraciones de litio, las cuales incluyen pérdida de fluidos (por deshidratación, diarrea o vómito), y antes de empezar la administración de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.
 - Solicitar consejo en caso de estar embarazada o pretender embarazarse.
- ☐ Las investigaciones de línea base incluyen función renal (creatinina sérica/eliminación de creatinina/tasa de filtración glomerular), electrolitos, función tiroidea, electrocardiograma (si existen preocupaciones por la condición cardíaca), peso/índice de masa corporal y pruebas de embarazo en caso de ser indicado.
- ☐ Administrar una sola dosis al día para alcanzar la concentración

terapéutica de litio sérico (por lo regular 0.5-0.8 mmol/L para mantenimiento, pero aumentar a 1.0 mmol/L en caso necesario); en el tratamiento para la manía suelen requerirse niveles más elevados (0.8-1.2 mmol/L, pero debe tenerse cuidado con dosis superiores a 1.0 mmol/L).

☐ Es conveniente supervisar:

- De manera semanal las concentraciones de litio sérico hasta que se estabilice y luego cada tres o seis meses, dependiendo de las indicaciones clínicas.
- Cada tres o seis meses la función renal, el nivel de electrolitos, la función tiroidea y las evaluaciones de línea base indicadas.
- Diario los síntomas relacionados con el estado de ánimo; en cada visita debe considerarse el potencial de un envenenamiento por litio (parestesia, ataxia, temblores y daño cognitivo).
- De ser necesario hay que hacer supervisiones más frecuentes, por ejemplo, si existe daño de la función renal, con una tasa del deterioro evaluado.

☐ Si se vuelve imperativo discontinuar el litio, debe hacerse con lentitud, en un esfuerzo por disminuir la probabilidad de una vuelta de episodios de la enfermedad o el empeoramiento de las tendencias suicidas.

ANTICONVULSIVOS

Antecedentes

- El uso de anticonvulsivos ha aumentado en el tratamiento del trastorno bipolar. Se ha sugerido, asimismo, la existencia de mecanismos similares detrás de la estabilización del estado de ánimo y el control de las convulsiones en la epilepsia.
 - La terapia electroconvulsiva también es un poderoso anticonvulsivo con fuerte acción antidepresiva y antimaniaca.
 - Se ha especulado sobre la posibilidad de que la epilepsia y el trastorno afectivo severo compartan alguna fisiopatología con una aceleración tipo *kindling* (estimulación eléctrica repetida) de los episodios del estado de ánimo que ocurren en la historia natural de los trastornos afectivos, tal como sucede con las convulsiones en animales. La mayor parte de los fármacos anticonvulsivos inhiben la activación inducida eléctricamente de la actividad convulsiva en animales.
 - Sin embargo, no todos los anticonvulsivos son eficaces en la estabilización del estado de ánimo.
- El mecanismo de acción de los anticonvulsivos en la estabilización del estado de ánimo es incierto. Una posibilidad es acentuar las acciones de GABA y fortalecer así los circuitos inhibitorios en el sistema nervioso central. Los efectos pueden ser mediados también por acciones en la excitabilidad de la membrana o en la neurotransmisión de dopamina.
- El efecto antisuicida que se ve con el litio no parece aplicarse a los anticonvulsivos.

Valproato de sodio

- Se encuentra disponible en diferentes formulaciones. El valproato semisódico (llamado divalproex sódico en EUA) es una mezcla de valproato de sodio y ácido valproico cuyo uso está autorizado para el tratamiento de la manía aguda.
- En EUA es el “estabilizador del estado de ánimo” de prescripción más frecuente y en Europa su uso es cada vez más común.
- Un metaanálisis de red encontró que es menos eficaz que los antipsicóticos en el manejo de la manía aguda; la evidencia sobre su uso en el tratamiento de la depresión bipolar es limitada (ver la figura 5-1) y su utilidad parece similar a la del litio como tratamiento de mantenimiento, aunque puede ser un poco menos eficaz en la prevención

de la recaída maniaca.

- ☐ Su uso ya no está restringido a pacientes que no responden o son intolerantes al litio, y en el curso de las dos últimas décadas se ha incrementado su administración como monoterapia de elección. No obstante, es probable que haya sido superado por los nuevos antipsicóticos (atípicos).

Modo de acción

No está claro su mecanismo de acción, pero tiene varias consecuencias que pueden contribuir a sus efectos terapéuticos:

- ☐ Mejoramiento de la función GABAérgica.
- ☐ Inhibición de la GABA-transaminasa.
- ☐ Incremento de la unión de GABA en ciertas estructuras del cerebro, con mayor notoriedad en el hipocampo.
- ☐ Como el litio, inhibe de la proteína quinasa C.
- ☐ Disminución en la acción de la noradrenalina en los adrenoreceptores α_2 .
- ☐ Antagonismo de los efectos funcionales de dopamina a través de los efectos en las interneuronas GABAérgicas.
- ☐ Bloqueo de los canales de sodio dependientes del voltaje.

Indicaciones

- ☐ Agente antimaniaco (parece ser más efectivo en pacientes no psicóticos).
- ☐ Se usa en el tratamiento de la manía refractaria combinado con antipsicóticos atípicos.
- ☐ En el trastorno bipolar con cambios de ciclo rápidos.
- ☐ Como tratamiento del mantenimiento del trastorno bipolar.
- ☐ El valproato se usa en la epilepsia para tratar las convulsiones generalizadas primarias, las ausencias generalizadas y las convulsiones mioclónicas.

Efectos adversos

Ver la tabla 5-4.

Tabla 5-4. Efectos adversos del valproato	
Sistema	Detalles
Sistema nervioso central	Temblores, concentración, confusión, jaquecas
Hígado	Hepatotoxicidad
Gastrointestinal	Náusea, vómito, diarrea
Discrasias sanguíneas	
Aumento de peso	
Letargia	
Alopecia	
Reproductivo	Posibles ovarios poliquísticos e infertilidad en mujeres
Efectos teratogénicos	Corazón, tubo neural, labios y paladar
Efectos en los niños expuestos durante el embarazo	Daño cognitivo

Uso del valproato en la práctica

- ☐ Emplear valproato está contraindicado en niñas y mujeres jóvenes en edad reproductiva por el alto riesgo de efectos adversos (en particular cognitivos) en el producto (ver la sección “Uso de anticonvulsivos durante el embarazo y la lactancia” y el capítulo 11).
- ☐ **Supervisión:**
 - Peso.
 - Pruebas de función hepática durante la línea base y en los primeros seis meses de tratamiento (es la vigilancia clínica más importante).
 - Biometría hemática completa e índices de coagulación si existe indicación clínica y antes de una cirugía.
 - Pruebas de embarazo en caso de que esto sea posible.
 - No está claro si las concentraciones séricas son una guía útil para decidir la dosis, pero pueden serlo en casos de mala respuesta o pobre adhesión al tratamiento.
- ☐ Se cuenta con evidencia de algunos efectos dosis-respuesta en el tratamiento de la manía, y pueden considerarse dosis de carga para acelerar la respuesta en caso de enfermedad severa.
- ☐ El valproato semisódico y otras preparaciones no tienen la misma equivalencia de dosis (la biodisponibilidad es mayor en el caso del valproato semisódico); se carece de evidencia convincente de que el valproato semisódico posea tolerancia significativamente mayor que el de sodio.

Carbamazepina

El uso de la carbamazepina está autorizado en Reino Unido para la profilaxis del trastorno bipolar que no responde al litio, y en EUA para el tratamiento de la manía y de episodios mixtos.

Modo de acción

- ☐ Se desconoce el mecanismo del efecto terapéutico de la carbamazepina. Aunque su estructura es tricíclica como la de la imipramina, carece de efectos monoaminérgicos agudos.
- ☐ Los efectos agudos incluyen estabilización de canales de sodio dependientes de voltaje que están inactivos, disminuyendo la excitabilidad de las neuronas; potenciación de las funciones periféricas de la benzodiazepina (BZD), α_2 , y el receptor GABA_B; incremento en la transmisión de acetilcolina en el núcleo estriado, y disminución en la actividad de la adenilato ciclasa.
- ☐ La administración crónica incrementa la disponibilidad de triptofano y la sustancia P, así como la sensibilidad del receptor adenosina A₁.

Indicaciones

- ☐ La base empírica del éxito de la carbamazepina en el tratamiento del trastorno bipolar es limitada, con evidencia de eficacia antimaniaca similar a la del litio y de posible funcionalidad en la depresión bipolar. Al parecer, su eficacia en la prevención de recaídas es menor en comparación con la del litio.
- ☐ Evidencia limitada sugiere que la carbamazepina puede ser eficaz para la manía y esquizofrenia resistentes al tratamiento.
- ☐ En la actualidad tiende a utilizarse de manera adyuvante con otros agentes en la profilaxis del trastorno bipolar mal controlado; históricamente se ha considerado que su uso es valioso en el trastorno bipolar de ciclos rápidos.
- ☐ Si bien el fármaco ha sido empleado en la depresión unipolar recurrente y en el trastorno depresivo resistente al tratamiento, es poca la evidencia convincente que apoya tales usos.
- ☐ En la epilepsia se emplea la carbamazepina en el tratamiento de convulsiones tónicas-clónicas parciales o generalizadas y en la neuralgia del trigémino.

Efectos adversos (tabla 5-5)

Tabla 5-5. Efectos adversos de la carbamazepina	
Sistema	Detalles
Sistema nervioso central	Dolor de cabeza, mareos, somnolencia, diplopia
Hígado	Elevación de enzimas hepáticas, hepatitis, ictericia colestásica
Gastrointestinal	Náusea, vómito
Discrasias sanguíneas	
Erupciones en la piel	Incluyen reacciones serias como necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson
Efectos teratogénicos	Quizá se relacionan con deficiencia de folatos, incluyendo espina bífida

- ☐ Aunque de forma tradicional algunos psiquiatras la han considerado una alternativa “más segura” que el litio, la carbamazepina tiene una serie de efectos adversos potencialmente graves (tabla 5-5) y la tolerancia del paciente es mala. Se cree que muchos de los efectos autoinmunes están relacionados con el metabolito carbamazepina-10, 11-epóxido.
- ☐ El aumento de peso parece ser menos problemático que con el litio o el valproato.

Interacciones

La carbamazepina tiene importantes interacciones farmacocinéticas:

- ☐ Induce el metabolismo de:
 - Anticoagulantes.
 - Medicamentos psicotrópicos que incluyen antidepresivos, antipsicóticos, valproato de sodio y benzodiazepinas.
 - Anticonceptivos orales (se da lugar a una falla del anticonceptivo).
 - Esteroides.
- ☐ Entre los fármacos que incrementan las concentraciones de carbamazepina se encuentran el ácido valproico, bloqueadores de canales de calcio, cimetidina y eritromicina, a los cuales se suma el jugo de toronja.
- ☐ Entre los fármacos que disminuyen las concentraciones de carbamazepina están la fenitoína y el fenobarbital.

- La carbamazepina está contraindicada en los pacientes que reciben clozapina (porque aumenta el riesgo de discrasia sanguínea).

El uso de carbamazepina en la práctica

- Las formulaciones de liberación prolongada parecen ser mejor toleradas que las de liberación inmediata, y tienen menos efectos autónomos y gastrointestinales adversos.
- No se cuenta con buena evidencia de que exista una relación entre las concentraciones séricas de carbamazepina y su eficacia. La mayoría de los estudios han empleado dosis diarias de 600 mg o más.
- La carbamazepina debe suspenderse al primer indicio de erupción, a menos que sea evidente que ésta no se relaciona con el medicamento. En los primeros meses de tratamiento suelen ocurrir algunas reacciones dermatológicas serias (p. ej., el síndrome de Stevens-Johnson) y ciertas poblaciones muestran una fuerte asociación con tipos particulares del antígeno leucocitario humano (HLA). Se recomienda realizar exámenes de detección de HLA-B*1502 en personas de ascendencia china o de otras regiones asiáticas y evitar la carbamazepina en caso de que el resultado sea positivo. El HLA-A*3101 aumenta el riesgo en individuos con ascendencia europea o japonesa, pero no es claro el valor de los estudios de detección (en la sección “Otras lecturas” hay recomendaciones del MHRA de Reino Unido y la FDA de EUA).
- Se recomienda supervisión y consejo clínico en caso de presentarse trastornos sanguíneos, hepáticos y dermatológicos, aunque no está claro el beneficio de la realización rutinaria de exámenes como la biometría hemática completa y las pruebas de función hepática.

Oxcarbazepina

- Se relaciona con la carbamazepina, con la que comparte un metabolito activo: 10, 11-dihidroxicarbamazepina.
- En comparación con la carbamazepina:
 - No se metaboliza en carbamazepina-10, 11-epóxido y carece de la propensión a provocar reacciones autoinmunes y erupciones.
 - Causa menos inducción de la enzima hepática y, por ende, tiene menos interacciones fármaco-fármaco.
- Existe un pequeño ensayo controlado que sugiere eficacia antimaniaca, pero la evidencia de su éxito en la profilaxis es apenas limitada, lo que

hace menos claro su lugar en el tratamiento del trastorno bipolar.

- ☐ Las indicaciones de su empleo en la epilepsia son similares a las de la carbamazepina.

Lamotrigina

- ☐ Su uso está autorizado en EUA y en la Unión Europea para prevenir la recaída depresiva en el trastorno bipolar.
- ☐ Inhibe los canales de sodio sensibles al voltaje, lo que da lugar a la estabilización de las membranas neuronales; también bloquea los canales de calcio y es un antagonista débil de 5-HT₃.
- ☐ Posee una actividad antidepresiva modesta (ver la figura 5-1), pero carece de efectos antimaniacos agudos. En la profilaxis bipolar la lamotrigina previene la recaída depresiva y quizá también la maniaca, aunque en este último caso su eficacia es menor que la del litio.
- ☐ Se usa en particular como tratamiento adyuvante.
- ☐ Los efectos secundarios incluyen erupciones (5 a 10%), mareos y pérdida de equilibrio, visión borrosa, insomnio y síntomas gastrointestinales.
- ☐ Pueden presentarse reacciones dermatológicas graves, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, en especial al inicio del tratamiento, en los jóvenes y con incrementos rápidos en la dosis. También se ha descrito meningitis aséptica, por lo que en caso de erupción y fiebre se requiere atención médica urgente.
- ☐ La titulación lenta y la evitación del restablecimiento rápido después de la suspensión reducen el riesgo de reacciones dermatológicas. Es necesario disminuir la dosis a la mitad cuando se emplea con valproato porque éste inhibe su metabolismo.

Otros anticonvulsivos

Aunque se ha estudiado el uso de otros anticonvulsivos en el manejo del trastorno bipolar, para ninguno de ellos se ha obtenido evidencia inequívoca de su eficacia o un lugar establecido en el tratamiento.

Fenitoína

- ☐ Se usa en el tratamiento de la epilepsia y la neuralgia del trigémino, y como arrítmico cardíaco.

- ☐ Su acción principal es el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje y además es un antiarrítmico clase 1b.
- ☐ Un grupo de investigación encontró evidencia interesante de efectos antimaniacos y profilácticos en el trastorno bipolar.
- ☐ No se recomienda para tratar el trastorno bipolar debido a su estrecho rango terapéutico, efectos adversos, teratogenicidad e inducción de enzimas de la CYP450.

Topiramato

- ☐ Se utiliza en el tratamiento de la epilepsia, el síndrome Lennox-Gastaut y la migraña.
- ☐ Sus acciones incluyen el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje, canales de calcio activados por alto voltaje, receptores GABA_A, receptores AMPA/kainato glutamato y la isoenzima anhidrasa carbónica.
- ☐ A pesar del optimismo inicial, no ha demostrado ser eficaz para manejar el trastorno bipolar.
- ☐ Los efectos secundarios incluyen mareos, pérdida de peso, parestesia, sedación, síntomas gastrointestinales y deterioro cognitivo.
- ☐ En EUA se autoriza su uso en la pérdida de peso, y aunque no se recomienda para ello, se ha empleado para tratar el aumento de peso inducido por medicamentos en trastornos psiquiátricos.

Tiagabina

- ☐ Se trata de un anticonvulsivo utilizado como tratamiento adyuvante de convulsiones parciales, lo que disminuye la recaptura de GABA en las neuronas y células gliales. También ha servido como tratamiento adyuvante, y fuera del uso autorizado, de los trastornos de ansiedad.
- ☐ La espectroscopía nuclear magnética ha permitido detectar la elevación de los niveles de GABA en el cerebro de pacientes con trastorno bipolar eutímico, situación que, en teoría, puede ser revertida con tiagabina.
- ☐ Pequeños estudios abiertos arrojaron evidencia contradictoria de beneficios en el trastorno bipolar, lo cual no ha sido sometido a prueba en ensayos controlados.

Levetiracetam

- ☐ Se emplea como monoterapia para convulsiones parciales y como

terapia adyuvante para convulsiones parciales y generales. Aunque se desconoce su mecanismo de acción, se sabe que se une a una vesícula sináptica de glicoproteína e inhibe los canales de calcio presinápticos.

- La evidencia que apoya su uso en el caso de la manía es ambigua. Pequeños ensayos aleatorizados no han demostrado que represente un beneficio adicional para la manía o la depresión bipolar.

Zonisamida

- Se emplea como terapia adyuvante para convulsiones parciales y generalizadas y el síndrome de Lennox-Gastaut.
- Bloquea los canales de sodio y de calcio, es un inhibidor débil de la anhidrasa carbónica y modula la neurotransmisión GABAérgica y glutamatérgica.
- Estudios abiertos indican su posible eficacia en el tratamiento de la manía y la depresión bipolar, pero un ensayo con control aleatorio sobre su empleo como adyuvante en el caso de la manía no logró demostrar su eficacia.
- Provoca pérdida de peso cuando se ocupa en una terapia adyuvante y un ensayo con control aleatorio con placebo encontró que prevenía el aumento de peso inducido por la olanzapina, pero con el costo del deterioro cognitivo.

ANTIPSICÓTICOS (VER EL CAPÍTULO 3)

- Es frecuente el uso de antipsicóticos típicos y atípicos en el trastorno bipolar y la eficacia antimaniaca parece ser un efecto de la clase (incluyendo la prevención de recaídas). Por tradición han sido los medicamentos de elección en el tratamiento de la manía en Europa, mientras que en EUA se ha preferido el litio, los anticonvulsivos y las benzodiazepinas.
- Un metaanálisis de redes encontró que, en general, los antipsicóticos son más eficaces que el litio y los estabilizadores del estado de ánimo en el tratamiento de la manía; el haloperidol es el que muestra el efecto de mayor magnitud.
- Los antipsicóticos difieren en sus efectos antidepresivos, pero algunos de los fármacos atípicos o recientes muestran eficacia inequívoca (ver la figura 5-1).
- Los efectos secundarios asociados con los antipsicóticos antiguos o típicos, así como la preocupación de que pueden causar depresión, dieron lugar a una disminución de su uso en la profilaxis.
- Evidencia reciente sobre los antipsicóticos atípicos obtenida en ensayos con control aleatorio:
 - Confirmó los efectos antimaniacos agudos de todos los fármacos estudiados (no se realizaron ensayos con lurasidona, amisulprida ni zotepina).
 - Un metaanálisis de redes del tratamiento de la depresión bipolar encontró que las combinaciones más eficaces eran las de olanzapina con fluoxetina (autorizada en EUA) y de quetiapina con lurasidona, mientras que la menos eficaz era la de olanzapina con risperidona. Aripiprazol y ziprasidona fueron ineficaces (figura 5-1).
 - La quetiapina es efectiva en la prevención de las recaídas maniaca y depresiva, mientras que olanzapina es más eficaz en evitar la recaída maniaca que la recaída depresiva.

ANTIDEPRESIVOS (VER EL CAPÍTULO 4)

- Por lo general se ha desalentado el uso de antidepresivos en el tratamiento bipolar debido a la posibilidad de que conduzcan a los pacientes a un estado de manía, aunque esto es menos probable con los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina que con fármacos con actividad de noradrenalina (inhibidores de la recaptura de noradrenalina, antidepresivos tricíclicos e inhibidores de monoamina oxidasa) o en presencia de un agente antimaniaco.
- Hay evidencia sólida de que sean útiles en el manejo de la depresión bipolar que ya ha recibido tratamiento óptimo con un estabilizador del estado de ánimo o en la profilaxis de la recaída depresiva.
- Un metaanálisis de redes reciente apoya la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en la depresión bipolar, pero no de los antidepresivos tricíclicos o de los inhibidores de monoamina oxidasa (figura 5-1). Otros metaanálisis han sido negativos.
- En la práctica, los antidepresivos:
 - Se usan de manera más o menos frecuente por la dificultad en el tratamiento de la depresión bipolar.
 - No deben ocuparse en el trastorno bipolar sin el uso concomitante de un agente antimaniaco.
 - No se recomiendan en el tratamiento rutinario de largo plazo del trastorno bipolar, aunque en términos clínicos pueden resultar benéficos para algunos pacientes.

BENZODIAZEPINAS (VER EL CAPÍTULO 6)

- ☐ Las benzodiazepinas resultan útiles en el tratamiento adyuvante de la excitación y agitación maníacas, pero no existe evidencia de que aborden el trastorno del estado de ánimo subyacente.
- ☐ En EUA se emplean en combinación con litio o valproato de manera preferente a los antipsicóticos, para el tratamiento de la manía aguda menos severa.

USO DE ESTABILIZADORES DEL ESTADO DE ÁNIMO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA (VER TAMBIÉN EL CAPÍTULO 11)

Se recomienda que las mujeres con trastorno bipolar busquen consejo médico antes del embarazo y la supervisión conjunta del mismo por los servicios de psiquiatría y obstetricia, que deben prestar especial atención al desarrollo fetal.

- ☐ Durante el embarazo existe un riesgo elevado de recaída bipolar, en especial depresiva; un estudio encontró que alrededor de una cuarta parte de las pacientes recaía durante el embarazo y la mitad en el periodo postparto. El riesgo se incrementa si se suspenden los estabilizadores del estado de ánimo.
- ☐ El litio y los anticonvulsivos están asociados con un riesgo elevado de teratogenicidad. Dicho riesgo es mayor con el valproato, que también ocasiona retardo en el desarrollo neurológico en 30 a 40% de los niños que fueron expuestos antes del nacimiento.
- ☐ El valproato está contraindicado en mujeres en edad reproductiva y, de usarse, se requiere también el empleo de anticonceptivos eficaces. Está por completo contraindicado durante el embarazo.
- ☐ El litio y otros anticonvulsivos están contraindicados durante el primer trimestre; la decisión de continuar con esos fármacos debe ponderarse considerando el riesgo que supone su suspensión.
- ☐ Los antipsicóticos son el tratamiento antimaniaco de elección durante el embarazo. Para manejar la depresión puede considerarse el tratamiento psicológico, algún medicamento distinto al litio o un anticonvulsivo.
- ☐ El litio debe suspenderse durante el trabajo de parto. Después del parto puede reiniciarse o empezar con un tratamiento farmacológico eficaz para prevenir la recaída.
- ☐ El litio y la carbamazepina están contraindicados durante la lactancia (ver el capítulo 11).

PROBLEMAS EN EL TRATAMIENTO

- El tratamiento del trastorno bipolar es complejo debido a la naturaleza, a menudo caótica, de la enfermedad, las diferentes fases y presentaciones, los síntomas crónicos y el deterioro en el funcionamiento durante recaídas importantes. El tratamiento del trastorno bipolar II y los trastornos del espectro bipolar han sido, en particular, poco investigados.
- La manía es la fase más disruptiva, pero casi siempre responde bien a los fármacos. En el caso de la depresión, que responde en menor grado a la medicación, se cuenta con menos tratamientos eficaces y basados en la evidencia. El alto riesgo de recurrencia significa que casi siempre se requiere del tratamiento profiláctico, pero la eficacia es limitada, sobre todo en quienes presentan recaídas frecuentes o cambios rápidos de ciclo.
- Sólo una minoría de pacientes puede mantenerse con un único medicamento. La evidencia sobre la forma más eficaz de combinar diferentes agentes y el lugar de los antidepresivos en el tratamiento es limitada. En los siguientes casos se ha encontrado que el tratamiento combinado es más eficaz que la monoterapia:
 - Antipsicótico + litio/estabilizador del estado de ánimo > monoterapia para la manía.
 - Antipsicótico + litio/estabilizador del estado de ánimo > litio/estabilizador del estado de ánimo en la prevención de la recaída maniaca.
 - Quetiapina + litio/estabilizador del estado de ánimo > litio/estabilizador del estado de ánimo en la prevención de la recaída maniaca y depresiva.
 - Litio + valproato > valproato en la prevención de cualquier recaída.
- El tratamiento psicológico adyuvante disminuye la recaída; la evidencia es mayor para el grupo de psicoeducación y la terapia enfocada en la familia.
- Si es necesario discontinuar los estabilizadores del estado de ánimo, la suspensión debe ser gradual incluso si el individuo empezó a tomar otro medicamento antimaniaco.

RECONOCIMIENTO

Ésta es una actualización y revisión del capítulo presentado por Ian C. Reid en la tercera edición.

BIBLIOGRAFÍA

- Goodwin GM for the Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder (revised 2nd edn.) – Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2009; 23: 346–388. http://www.bap.org.uk/pdfs/Bipolar_guidelines.pdf.
- National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: The assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care. *NICE Clinical Guideline 185.* 2014; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg185>.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: Update 2013. *Bipolar Disord.* 2013; 15: 1–44.

REFERENCIAS CLAVE

- Achieving success in the management of bipolar disorder: Is lithium enough? A series of articles on lithium and alternatives in treating bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(Suppl. 5).
- Anderson IM, Haddad PM, Scott J. Bipolar disorder. *BMJ*. 2012; 345: e8508.
- Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes, JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: Updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346: f3646.
- Cipriani A, Barbui C, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011; 378(9799): 1306 –1315.
- Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM et al. Antidepressants for bipolar depression: A systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 1537–1547.
- Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Starting lithium prophylaxis early v. late in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2014; 205: 214–220.
- Kohler S, Gaus S, Bschor T. The challenge of treatment in bipolar depression: Evidence from clinical guidelines, treatment recommendations and complex treatment situations. *Pharmacopsychiatry*. 2014; 47: 53–59.
- Nelson JC, Baumann P, Delucchi K et al. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *J Affect Disord*. 2014; 168: 269–275.
- Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2013; 170: 1249–1262.
- Severus E, Taylor MJ, Sauer C et al. Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: Systematic review and meta-analysis. *Int J Bipolar Disord*. 2014; 2: 15.
- Taylor DM, Cornelius V, Smith L, Youn AH. Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for bipolar depression: A multiple-treatments meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2014; 130: 452–469.
- Young AH and Hammond JM. Lithium in mood disorders: Increasing evidence base, declining use? *Br J Psychiatry*. 2007; 191: 474–476.

OTRAS LECCIONES

- Aiff H, Attman PO, Aurell M et al. The impact of modern treatment principles may have eliminated lithium-induced renal failure. *J Psychopharmacol*. 2014; 28: 151–154.
- Benedetti F, Poletti S, Radaelli D et al. Lithium and GSK-3 β promoter gene variants influence cortical gray matter volumes in bipolar disorder. *Psychopharmacology*. 2015; 232: 1325–1336.
- Bond K, Anderson IM. Psychoeducation for relapse prevention in bipolar disorder: A systematic review of efficacy in randomized controlled trials. *Bipolar Disord*. 2015; 17: 349–362.
- Cochrane Reviews: Bipolar Disorder. The Cochrane Library has a number of systematic reviews and meta-analyses of individual drugs. <http://www.thecochranelibrary.com/details/browseReviews/576821/Bipolardisorder.html>.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: A prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry*. 2014; 171: 785–794.
- Gitlin M. Treatment-resistant bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2006; 11: 227–240.
- Goodwin GM. Recurrence of mania after lithium withdrawal: Implications for the use of lithium in the treatment of bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry*. 1994; 164: 149–152.
- Gray JD, McEwen BS. Lithium's role in neural plasticity and its implications for mood disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2013; 128: 347–361.
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Drug Safety Update: Carbamazepine, oxcarbazepine and eslicarbazepine: Potential risk of serious skin reactions. 2012; <https://www.gov.uk/drug-safety-update/carbamazepine-oxcarbazepine-and-eslicarbazepine-potential-risk-of-serious-skin-reactions>.
- US Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: Dangerous or Even Fatal Skin Reactions - Carbamazepine (marketed as Carbatrol, Equetro, Tegretol, and generics). 2013; <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124718.htm>.
- Yildiz A, Ruiz P, Nemeroff C (Eds.). *The Bipolar Book: History, Neurobiology, and Treatment*. Oxford, UK: Oxford University Press, 2015.
- Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 608–620.



Capítulo 6

Ansiolíticos e hipnóticos

David S. Baldwin y Nupur Tiwari

BREVE HISTORIA

□ Era anterior a las benzodiazepinas

- En el siglo XIX se introdujeron los bromuros, el cloral y el paraldehído.
- Al inicio del siglo XX se tuvo acceso a los barbitúricos, el meprobamato y otros compuestos relacionados, pero se encontró que su índice terapéutico era bajo. En Reino Unido, entre 1959 y 1974, se registraron 27 000 muertes asociadas con barbitúricos y 225 millones de prescripciones.
- Pese a ello, los barbitúricos fueron los ansiolíticos más recetados hasta el lanzamiento de las benzodiazepinas (BZDs).

□ Era de las benzodiazepinas

- En 1960 salió al mercado el clordiazepóxido (Librium), seguido al poco tiempo (1963) por el diazepam (Valium). El uso clínico de ambos fármacos tuvo un rápido crecimiento que alcanzó su punto más alto alrededor de 1979.
- Aunque el índice terapéutico de las benzodiazepinas resultó mayor que el de los barbitúricos, la información (por completo reconocida a inicios del decenio de 1980-89) de que una parte de los pacientes desarrollaba problemas de tolerancia, dependencia y abstinencia en dosis terapéuticas usuales dio lugar a una disminución en las prescripciones y a la recomendación de que éstas deberían ser evitadas o hechas por un tiempo breve.

□ Era posterior a las benzodiazepinas

- A mediados del decenio de 1980-89 se tuvo acceso a la buspirona, un agonista parcial de 5-HT_{1A}.
- Poco después empezaron los ensayos con los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en los trastornos de ansiedad. Los SSRI son en la actualidad el tratamiento farmacológico de elección para este tipo de problemas.
- Más tarde se evaluaron los **inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina**, lo que condujo a la autorización del uso de venlafaxina y duloxetina para tratar el trastorno de ansiedad generalizada.
- En muchos países está autorizado el empleo de la pregabalina, un ansiolítico que no es benzodiazepina (y que además posee propiedades anticonvulsivas y analgésicas), para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

NEUROBIOLOGÍA DE LA ANSIEDAD

Sistema de aversión del cerebro

Se cree que diferentes trastornos de ansiedad y relacionados con ella (tabla 6-1) reflejan, por lo menos en parte, una alteración en la función de diferentes componentes o combinaciones de éstos del sistema de aversión del cerebro. En aras de la simplicidad se incluye en este capítulo al trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y al trastorno de estrés postraumático (TEPT) en el rubro de los trastornos de ansiedad, aunque muchos los consideran distintos.

Tabla 6-1. Principales trastornos de ansiedad y otros relacionados con ésta
Trastorno de ansiedad generalizada Preocupación persistente, excesiva e inapropiada que no se restringe a circunstancias particulares. Es común la comorbilidad con depresión y otros trastornos de ansiedad.
Trastorno de pánico (con o sin agorafobia) Ataques de pánico recurrentes e inesperados (oleadas de ansiedad severa), con ansiedad anticipatoria variable entre los ataques. Alrededor de dos terceras partes de los pacientes desarrollan agorafobia (temor y evitación de situaciones de las que es difícil escapar o recibir ayuda).
Fobia social (trastorno de ansiedad social) Temor marcado, persistente e irracional a ser observado o evaluado de forma negativa por otros en situaciones sociales.
Fobia específica (fobia simple y fobia aislada) Temor excesivo o irracional que se restringe a personas, animales, objetos o situaciones únicas.
Trastorno de ansiedad por separación Ansiedad o preocupación excesiva y persistente por la posibilidad de verse separado de aquellos a quienes el individuo está apegado.
Trastorno de estrés postraumático Un historial de exposición al trauma da lugar a la reexperimentación posterior del evento de manera intrusiva y angustiante, con evitación, pensamientos y estado de ánimo negativos, así como activación excesiva.
Trastorno obsesivo-compulsivo Rumiaciones, imágenes o impulsos obsesivos recurrentes, que generan angustia y consumen mucho tiempo, o, en su caso, contactos y rituales recurrentes físicos o mentales
Trastorno de ansiedad por enfermedad Preocupación, alarma y conductas excesivas o desproporcionadas relativas a tener o adquirir una enfermedad grave.

☐ Sustancia gris periacueductal (PAG)

- Área del tallo cerebral.
- Vinculada con respuestas estereotipadas, innatas, de lucha o huida.
- Es probable que los ataques de pánico estén relacionados con la activación de la sustancia gris periacueductal (los ataques espontáneos de pánico pueden originarse a este nivel).

☐ Hipotálamo medial

- Componentes autónomos y endocrinos de la respuesta de ansiedad.

☐ Amígdala

- Juega un papel importante en el condicionamiento clásico y en la coordinación e integración de las respuestas de miedo.
- Respuesta a señales y amenazas cercanas (p. ej., reacciones de sobresalto) con entradas del tálamo.
- Contiene quimiosensores que detectan cambios en el PH de la sangre.

☐ Sistema septohipocampal

- Juega un papel en el contexto de la ansiedad e inhibición de la conducta.
- Es probable que participe en la evitación y en la ansiedad anticipatoria.

☐ Cortezas temporal y prefrontal

- Procesamiento de orden superior que incluye situaciones sociales.
- Es probable que participen en la ansiedad anticipatoria e inducida socialmente.

SISTEMAS NEUROTRANSMISORES (VER TAMBIÉN EL CAPÍTULO 1)

Noradrenalina/norepinefrina (NA)

- ☐ Existen tres “familias” principales de adrenoceptores (α_1 , α_2 y β) y todas forman parte de la “superfamilia” de receptores acoplados a la proteína G.
- ☐ La noradrenalina actúa sobre todo a través de los adrenoceptores α y la adrenalina mediante los adrenoceptores β .
- ☐ La noradrenalina es crucial en la respuesta rápida al estrés y al parecer se mantiene hiperactiva en los estados de ansiedad crónica.
- ☐ En los seres humanos los síntomas fisiológicos de ansiedad son congruentes con las características de la “hiperactividad” adrenérgica.
- ☐ Los antagonistas del adrenoceptor α disminuyen los síntomas fisiológicos de la ansiedad.
- ☐ La infusión de yohimbina (antagonista de α_2) incrementa la liberación de noradrenalina y causa pánico en los pacientes que sufren dicho trastorno, pero tiene poco efecto en quienes no padecen ansiedad.
- ☐ La infusión de clonidina (agonista de α_2) provoca la disminución de la liberación de noradrenalina y en algunas situaciones puede disminuir la ansiedad.

Serotonina (5-HT)

- ☐ Los agonistas parciales 5-HT_{1A} (p. ej., buspirona) disminuyen la ansiedad en el trastorno de ansiedad generalizada, pero no son eficaces en el trastorno de pánico.
- ☐ Algunos agonistas de 5-HT₂ (p. ej., clorofenilpiperazina, un metabolito de trazodona y nefazodona) son ansiogénicos.
- ☐ Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina son eficaces en el manejo de los trastornos de ansiedad (trastornos de ansiedad generalizada, de pánico, de ansiedad social, fobia simple [específica]), y también en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático y el obsesivo-compulsivo.
- ☐ Los síntomas de ansiedad a veces empeoran en la fase inicial del tratamiento farmacológico con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.
- ☐ La serotonina juega un papel complejo en la ansiedad:

- En modelos animales su efecto depende del modelo y la situación de ansiedad que se examina.
- La serotonina actúa a diferentes niveles en el sistema de aversión del cerebro, inhibe el sistema innato de pánico en el tallo cerebral pero incrementa la ansiedad en las estructuras del lóbulo temporal involucradas en la ansiedad condicionada o generalizada.
- Existe una “comunicación cruzada” entre neurotransmisores; por ejemplo, una teoría plantea que: $\uparrow$ liberación 5-HT $\rightarrow$ $\uparrow$ estimulación de la corteza frontal $\rightarrow$ $\downarrow$ actividad de proyección de GABA al *locus coeruleus* (LC) $\rightarrow$ $\uparrow$ disparo del *locus coeruleus*.

GABA

- GABA es el neurotransmisor inhibitorio con distribución más amplia.
- Los receptores de GABA_A tienen amplia distribución en el sistema nervioso central y participan en la mayoría de las funciones cerebrales, incluyendo el sistema de aversión.
- Las benzodiazepinas (que aumentan la función del receptor GABA_A) son eficaces en el tratamiento de la mayor parte de los trastornos de ansiedad.
- El pentilenotetrazol (inhibidor de GABA_A-receptor de benzodiazepinas) provoca síntomas de ansiedad extrema y convulsiones.
- El flumazenil (inhibidor de benzodiazepinas) puede causar pánico en pacientes con este tipo de trastorno, pero no en personas no ansiosas (lo que tal vez indica una anomalía en la sensibilidad del receptor de benzodiazepinas en el trastorno de pánico).
- En 20% de los pacientes con trastorno de pánico se observa una disminución en la cantidad de receptores a benzodiazepinas (medida en tomografías por emisión de positrones con flumazenil).
- Ratones con una modificación genética que disminuye 50% las subunidades α_2 (asociadas al sitio de unión con las benzodiazepinas) en los receptores GABA_A-benzodiazepínicos (**“noqueo” del receptor**) presentan el equivalente conductual de la ansiedad.
- El efecto de las benzodiazepinas puede involucrar la acción en los receptores de las neuronas monoaminérgicas, por ejemplo, en el tallo cerebral y el *locus coeruleus*, lo que da lugar a la disminución en el disparo de neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas.

Glutamato

- ☐ Es el neurotransmisor excitatorio que predomina en el sistema nervioso central.
- ☐ Los receptores son ionotrópicos (con sensibilidad a NMDA, AMPA o ácido kaínico) o metabotrópicos (mGluRs) (cuyos efectos son mediados por los sistemas de segundo mensajero).
- ☐ En los modelos animales, los efectos ansiolíticos (y en ocasiones los “ansiogénicos”) pueden ser mediados por una variedad de ligandos en los receptores ionotrópicos y metabotrópicos: los antagonistas de los receptores NMDA y AMPA por lo general son ansiolíticos, un efecto que se ha detectado también en los antagonistas en mGluR1 y mGluR5.
- ☐ El agonista parcial del receptor NMDA, D-cicloserina, facilita la extinción del miedo y se ha encontrado (aunque de manera no concluyente) que mejora la eficacia de la terapia cognitivo-conductual para los trastornos fóbicos de ansiedad.

Colecistoquinina

- ☐ La infusión de tetrapéptido de colecistoquinina (CCK4) y la pentagastrina (agonistas en los receptores CCKB) inducen pánico en los seres humanos.
- ☐ En algunos modelos animales se ha demostrado un efecto ansiolítico de los antagonistas del receptor CCKB, aunque dicha eficacia no se ha encontrado en los ensayos clínicos, tal vez por la pobre penetración en el sistema nervioso central.

Sensibilidad al dióxido de carbono (CO₂)

- ☐ La mayor sensibilidad a la inhalación de 35% de CO₂ en el trastorno de pánico provoca pánico y ansiedad.
- ☐ La inhalación de 7.5% de CO₂ ofrece un modelo robusto de ansiedad generalizada.
- ☐ La infusión de lactato provoca pánico en pacientes ansiosos (quizá por la alteración del equilibrio ácido-base).
- ☐ Esos hallazgos son congruentes con posibles alteraciones de la sensibilidad del tallo cerebral al CO₂.

Alteraciones inmunológicas

- ☐ El estrés agudo puede ocasionar reacciones inflamatorias y elevar los niveles de citocinas proinflamatorias.
- ☐ La ansiedad crónica se asocia con efectos nocivos en las respuestas inmunes celulares y humorales.
- ☐ El rasgo de ansiedad en poblaciones sanas se asocia con mayores niveles de marcadores de inflamación y coagulación, como el factor α de necrosis tumoral, la interleucina 6 y la proteína reactiva C.

Farmacología del sueño y la vigilia

- ☐ El equilibrio entre somnolencia y vigilia depende de varios sistemas de neurotransmisores (tabla 6-2).

Tabla 6-2. Sistemas promotores de vigilia y sueño
Sistema promotor del sueño GABAérgico - Núcleo preóptico ventrolateral del hipotálamo
Sistema promotor de la vigilia Noradrenérgico - <i>Locus coeruleus</i> Histaminérgico - Núcleo tuberomamilar Orexinérgico - Hipotálamo lateral/área perifornical Colinérgico - Núcleo tegmental pedunculopontino Serotonérgico - Núcleo dorsal del rafe Dopaminérgico - Área tegmental ventral Glutamatérgico - Tálamo (núcleos intralaminares)
Moduladores del sueño y la activación Melatonina, adenosina y galanina

- ☐ Entre los neurotransmisores activadores se encuentran la noradrenalina, la serotonina, la acetilcolina, la dopamina, la histamina y orexina.
- ☐ En la facilitación del sueño influyen GABA (a través de los receptores GABA_A), adenosina (los receptores adenosina-A2 son bloqueados por la cafeína) y melatonina (afecta el marcapasos circadiano en el núcleo supraquiasmático).
- ☐ El uso de la melatonina de liberación lenta está autorizado para el tratamiento de corto plazo del insomnio primario en adultos mayores, mientras que en EUA está permitido el agonista del receptor de melatonina, ramelteon, para el insomnio (en particular con inicio demorado del sueño).

FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD Y EL INSOMNIO

Benzodiazepinas

Farmacología de las benzodiazepinas

En el capítulo 1, en concreto en la figura 1-13, hay una descripción completa de los receptores GABA. Aquí se presentan sólo algunos detalles seleccionados.

- Los receptores de GABA_A incluyen sitios de unión para las benzodiazepinas, barbitúricos y neuroesteroides (complejo GABA_A-benzodiazepínico).
- Si bien se han identificado ligandos endógenos para el sitio de las benzodiazepinas, se desconoce su función.
- Si el GABA está ausente o el receptor GABA_A está bloqueado (p. ej., por bicuculina *in vitro*), las benzodiazepinas no tendrán efecto, lo que las hace más o menos seguras en caso de sobredosis (a diferencia de los barbitúricos, que abren el canal de cloro en ausencia de GABA, lo que provoca depresión respiratoria).
- Los nuevos fármacos hipnóticos modulan el complejo GABA_A-benzodiazepinas, pero tienen algunas diferencias farmacodinámicas con las benzodiazepinas.
 - Zolpidem y zaleplón son relativamente selectivos para las subunidades α_1 .
 - Zopiclona se une a un sitio diferente para las benzodiazepinas y zolpidem.
- Los fármacos que se unen al sitio de las benzodiazepinas pueden tener efectos inhibitorios o estimuladores en la función de GABA (en el capítulo 2 se hace una revisión del agonismo y el agonismo inverso).
 - La acción de los agonistas completos (p. ej., diazepam) y los parciales (p. ej., clonazepam) en el receptor de benzodiazepinas consiste en **aumentar** la actividad del GABA.
 - Los agonistas inversos, completos y parciales **inhiben** la acción de GABA (p. ej., etil- β -carbolina-3-carboxilato), aumentan la ansiedad y promueven las convulsiones. En la actualidad no existe un fármaco clínicamente útil en esta categoría.
 - Los antagonistas neutrales ocupan los sitios de unión de las benzodiazepinas e impiden así la acción de los agonistas o de los

agonistas inversos (p. ej., flumazenil).

- ☐ Las benzodiazepinas tienen poco efecto directo en la función autónoma, cardiovascular o respiratoria, a menos que se administren por vía intravenosa.
- ☐ Las benzodiazepinas no causan inducción de la enzima hepática.
- ☐ Muchas benzodiazepinas pasan por la fase 1 del metabolismo para producir metabolitos activos (tabla 6-3) que:

Tabla 6-3. Parámetros farmacocinéticos de algunas benzodiazepinas y compuestos similares					
Fármaco	Absorción	Vida media (fármaco "padre") (h)	Fases metabólicas	Vida media (metabolito activo)	Uso clínico
Diazepam	Rápida	20-100	I+II	30-90 h	Ansiolítico
Alprazolam	Intermedia	5-15	I+II	Concentración muy lenta	Antipánico
Lorazepam	Intermedia	10-20	Sólo II	Ninguna	Ansiolítico
Nitrazepam	Intermedia	24	I+II	30-90 h	Hipnótico
Flurazepam	Rápida	2	I+II	30-100 h	Hipnótico
Temazepam	Lenta	10	Sólo II	Ninguna	Hipnótico
Zolpidem	Rápida	2	Sólo II	Ninguna	Hipnótico
Zopiclona	Rápida	4	I+II	3-6 h	Hipnótico
Zaleplón	Rápida	1	Sólo II	Ninguna	Hipnótico

- Por lo general tienen una vida media de eliminación más larga que el compuesto "padre".
 - Pueden producir efectos prolongados si se eleva su concentración en plasma.
 - Pueden ser en gran medida responsables de los efectos de "resaca" cuando es habitual usar las benzodiazepinas como hipnótico.
 - Pueden contribuir a la confusión en individuos susceptibles (p. ej., los ancianos).
- ☐ Los fármacos que carecen de la fase 1 del metabolismo y cuya vida media de eliminación es corta son preferibles como hipnóticos (aunque debe advertirse que nitrazepam, un fármaco históricamente utilizado como hipnótico, tiene una vida media muy larga).

Efectos clínicos de las benzodiazepinas

Las benzodiazepinas tienen efectos ansiolíticos, hipnóticos, miorrelajantes, anticonvulsivos y anamnésicos (reacción exacerbada del sistema inmunológico); además, dañan la función psicomotora.

□ Inducción y mantenimiento del sueño:

- Son preferibles los compuestos con una vida media de eliminación más corta.
- El riesgo de dependencia y abstinencia puede ser menor con los compuestos más recientes (zolpidem, zopiclona y zaleplón).
- Los compuestos con vida media muy corta (zaleplón) son útiles sólo para la inducción, pero no para el mantenimiento del sueño.

□ Tratamiento en trastornos de ansiedad:

- Son preferibles los fármacos con vida media más larga.
- Las benzodiazepinas son eficaces en los trastornos de ansiedad “nucleares”; la eficacia parece conservarse en la mayoría de los pacientes con trastornos de ansiedad generalizada y de pánico, aunque algunos desarrollan tolerancia.
- Su efecto empieza más temprano que el de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, lo que puede ser útil mientras se espera a que estos últimos inicien su actividad.

□ Abstinencia del alcohol y terminación de epilepsia y convulsiones:

- Están indicados fármacos con vida media más larga.

□ Otros usos clínicos:

- Premedicación antes de la anestesia en procedimientos quirúrgicos menores (para efectos anamnésicos y de sedación se recomiendan fármacos con vida media corta a intermedia).
- Espasticidad muscular (están indicados fármacos con vida media más larga).

Efectos adversos y seguridad de las benzodiazepinas (tabla 6-4)

Tabla 6-4. Principales efectos adversos de las benzodiazepinas	
Frecuencia	Efecto adverso
Común	Somnolencia, mareos y deterioro psicomotor
Ocasional	Boca seca, visión borrosa, malestar gastrointestinal, dolor de cabeza y mayor riesgo de caídas en la vejez
Raro	Amnesia, inquietud, desinhibición, erupciones en la piel, eosinofilia, paro respiratorio (en administración parenteral), probable desarrollo de anomalías fetales y posible factor de riesgo de daño cognitivo

El contexto en que se utilizan determina si algunos efectos secundarios (p. ej., sedación y amnesia) resultan o no deseables (ver la sección “Efectos clínicos”).

- Existen reportes de estudios no controlados sobre la presencia de labio y paladar hendidos después del uso de benzodiazepinas durante el embarazo.
- Los hijos recién nacidos de madres que recibieron benzodiazepinas pueden sufrir depresión respiratoria. Se ha informado de dimorfismo del desarrollo (como en el síndrome de alcohol fetal), aunque el consumo materno de alcohol es un factor de confusión potencial.
- Estudios epidemiológicos han sugerido que las benzodiazepinas pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo posterior de daño cognitivo.
- Las benzodiazepinas son más o menos seguras en caso de sobredosis: han sobrevivido pacientes que consumieron más de 2 g de diazepam. El daño cognitivo y psicomotor puede ser detectado después de algunas semanas. El tratamiento de la sobredosis involucra:
 - Brindar terapia de apoyo y lavado gástrico en caso necesario.
 - Es probable que el valor de la diálisis sea limitado, dado el gran volumen de distribución de esos fármacos.
 - El flumazenil puede contrarrestar la sedación, aunque debe tenerse cuidado por su vida media corta.

Tolerancia a las benzodiazepinas

- El incremento en la cantidad e intensidad del sueño de movimientos oculares rápidos (rebote de sueño MOR) es un ejemplo del desarrollo de tolerancia a los efectos de las benzodiazepinas cuando se utilizan como hipnótico.
 - Las benzodiazepinas disminuyen el sueño MOR de 25 a 10 o 15% del tiempo total de sueño nocturno y la tolerancia ocurre al cabo de unas dos semanas (el porcentaje de MOR regresa a la normalidad).
 - La suspensión repentina de las benzodiazepinas da lugar a un incremento de rebote en el sueño MOR, lo que provoca periodos de vigilia durante la noche (regresar a la normalidad puede tomar hasta seis semanas).
- No está del todo clara la tolerancia a diferentes efectos de las benzodiazepinas. La evidencia sugiere lo siguiente:
 - **En animales** se presenta tolerancia a los efectos de sedación, ataxia,

relajación muscular y anticonvulsivos, pero es menos clara para los efectos “ansiolíticos”.

- **En seres humanos** se desarrolla tolerancia a los efectos de sedación, anticonvulsivos y en el EEG, pero es menos clara para los efectos psicomotores, ansiolíticos e hipnóticos.
- Puede presentarse tolerancia cruzada a otras benzodiazepinas y al alcohol.
- No se conocen del todo las causas de la tolerancia a las benzodiazepinas, pero es probable que involucren factores farmacodinámicos y cognitivo/conductuales (ver también el capítulo 2).

Síntomas de la abstinencia de las benzodiazepinas

- Petursson y Lader fueron los primeros en hacer una descripción completa de los síntomas de la abstinencia de las benzodiazepinas a inicios del decenio de 1980-89. Aunque antes se habían reconocido los síntomas relacionados con un tratamiento prolongado con dosis elevada, Petursson y Lader describieron los síntomas asociados con periodos más cortos y con dosis estándar.
 - Tal vez afectan a 45% de los pacientes cuando suspenden el fármaco o disminuyen la dosis.
 - Las variables de personalidad tienen cierto valor predictivo; son más comunes en una personalidad dependiente.
- Síntomas
 - Ansiedad y efectos relacionados con ésta (como alteraciones en el sueño y el estado de ánimo, temblores, sudoración, síntomas gastrointestinales, dolores musculares y fatiga).
 - Alteraciones perceptuales (como hipersensibilidad sensorial, sensación de balanceo corporal o sensaciones corporales anormales, despersonalización y alteraciones visuales).
 - Rara vez se presentan síntomas más graves (depresión mayor, psicosis y convulsiones).
- Manejo de la abstinencia de las benzodiazepinas
 - Disminución gradual de la dosis de benzodiazepinas en un periodo de 4 a 16 semanas.
 - Cambiar a un fármaco con vida media más larga, por ejemplo, diazepam.
 - Los β bloqueadores pueden disminuir la gravedad de los síntomas, pero no parecen mejorar el resultado.

- Supervisar el incremento en el consumo de alcohol.
- La disminución gradual de la dosis, intervenciones psicológicas breves y el abandono con prescripción de intervenciones pueden facilitar la suspensión de las benzodiazepinas.

Las benzodiazepinas en la práctica clínica

- Reservar las benzodiazepinas para pacientes con síntomas crónicos, severos, angustiantes y discapacitantes que no han respondido al manejo psicosocial o a otros tratamientos psicológicos o farmacológicos.
- Utilizar la dosis mínima efectiva.
- Prescribirlas por periodos breves para la generalidad de los pacientes (aunque tienen un papel en el tratamiento de largo plazo de una pequeña minoría de personas).
- Hasta donde sea posible, evitar “la repetición” de la prescripción.
- Advertir a los pacientes sobre la posibilidad de que desarrollen tolerancia, dependencia y síntomas de abstinencia.

Pregabalina

Su uso está autorizado en la Unión Europea y Reino Unido, pero no en EUA, para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

Farmacología de la pregabalina

- Se trata de una cadena ramificada de aminoácidos cuya estructura es similar a la de leucina y GABA.
- Muestra alta afinidad con la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio regulados por voltaje y se cree que disminuye la disponibilidad y los efectos de los neurotransmisores excitatorios, incluyendo el glutamato.
- A pesar de su nombre, no interactúa de manera directa con las vías de GABA.
- Se absorbe con rapidez después de la administración oral, requiere de transporte activo con el transportador 1 de aminoácidos tipo L (LAT1) y alcanza su máxima concentración en plasma dentro de una hora con una vida media corta de alrededor de seis horas.
- El metabolismo hepático es insignificante y es eliminado sin cambio, más que nada por excreción renal.

Eficacia clínica de la pregabalina

- Se ha demostrado que en voluntarios sanos la pregabalina atenúa la activación de la ínsula anterior y la amígdala izquierdas, en respuesta a estímulos visuales con carga emocional.
- La evidencia relacionada con el manejo de trastornos de ansiedad corresponde en particular al trastorno de ansiedad generalizada y la fobia social, con eficacia demostrada en:
 - El tratamiento agudo y la prevención de recaídas.
 - Potenciación después de la falta de respuesta a antidepresivos en el trastorno de ansiedad generalizada.
 - Mejora sintomática en el sueño, los síntomas físicos de la ansiedad y el estado de ánimo depresivo.
- Su uso también está autorizado para el tratamiento de la epilepsia, el dolor neuropático y la fibromialgia.
- Se cuenta con cierta evidencia respecto a que facilita la suspensión de benzodiazepinas y otros compuestos relacionados.

Efectos adversos de la pregabalina

- Por lo general se tolera bien.
- Los efectos secundarios incluyen:
 - Mareos, vértigo y aumento de peso (que llega a ser significativo en alrededor de 4% de los pacientes).
 - Pocas veces se presenta edema periférico, empeoramiento de la función hepática y efusión pleural.
- Si bien son inusuales las complicaciones graves por sobredosis, existe el reporte de un caso de bloqueo auriculoventricular completo, aunque transitorio.
- Potencial de abuso y dependencia.
 - Se registró euforia en 1 a 10% de los participantes en ensayos clínicos.
 - Existen informes de abuso de pregabalina (a menudo en quienes presentan historial de abuso de otros medicamentos).
- Después de la suspensión repentina se registran síntomas de discontinuación que son más marcados con las dosis más altas, pero menores que con las benzodiazepinas.

Agonistas del receptor 5-HT_{1A} (azapironas)

- La buspirona (agonista parcial del receptor 5-HT_{1A}) salió al mercado a mediados del decenio de 1980-89. En algunos países asiáticos se tiene

acceso a la tandospirona. Aunque se han desarrollado otras azapironas (ipsapirona y gepirona), no están disponibles para el uso clínico.

Farmacología de la buspirona

- En un inicio, la buspirona estimula los autoreceptores somatodendríticos 5-HT_{1A}, lo que provoca la disminución del disparo de las neuronas de serotonina y la liberación de la terminal. Repetir el tratamiento desensibiliza el autoreceptor y regresa a la normalidad el disparo de las neuronas y la liberación de serotonina. Esto, aunado a la estimulación directa del receptor posináptico 5-HT_{1A}, puede dar lugar al incremento general de la función 5-HT_{1A}. Éste es un mecanismo similar al que se observa con los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ver el capítulo 4 y la figura 4-1).
- La vida media corta de eliminación (tres horas) significa que se requieren múltiples dosis diarias.
- El metabolito activo 1-2-pirimidinil piperazina (1-PP, un antagonista de α_2) puede contribuir a su eficacia.

Eficacia clínica de la buspirona

- Es eficaz en el trastorno de ansiedad generalizada, pero no en el de pánico o en la fobia social. No se cuenta con evidencia concluyente de su funcionalidad para manejar otros trastornos de ansiedad.
- Se cuenta con evidencia de que es más eficaz en pacientes sin experiencia previa con benzodiazepinas.
- Puede disminuir los síntomas depresivos (también existe evidencia de que tiene eficacia modesta en el tratamiento de la depresión mayor).
- Es ineficaz como agente potenciador de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en los trastornos depresivos y de ansiedad.
- Parece ser menos eficaz que las benzodiazepinas y requiere de más tiempo para actuar, por lo que es de poca utilidad en el tratamiento de la ansiedad aguda.

Efectos adversos de la buspirona

- Incluyen náuseas, mareos y dolor de cabeza; con las dosis más altas existe una baja probabilidad de que se presente acatisia.
- No existe evidencia del síndrome de abstinencia y no hay interacción con el alcohol.

Antidepresivos (ver también el capítulo 4)

- En la actualidad es común considerar a los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina como medicamentos de elección para el tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad, para lo cual se cuenta con una extensa base empírica (tabla 6-5).

Tabla 6-5. Resumen de medicamentos para el tratamiento farmacológico de trastornos relacionados con la ansiedad, cuya eficacia es apoyada en ensayos con control aleatorio con placebo

	Trastorno de ansiedad generalizada	Trastorno de pánico	Fobia social	PTSD	TOC
Tratamiento agudo	SSRIs* SNRIs* Imipramina Trazodona Vortioxetina Agomelatina BDZs* Pregabalina Buspirona Trifluoperazina Quetiapina Hidroxizina	SSRIs* Venlafaxina Reboxetina Antidepresivos tricíclicos* Fenelzina BDZs* Gabapentina Valproato	SSRIs* Venlafaxina MAOI* (Mirtazapina) BDZs* Gabapentina Pregabalina Olanzapina	SSRIs* Venlafaxina (Antidepresivos tricíclicos*) (Mirtazapina) (Nefazodona) (Fenelzina) (Antipsicóticos atípicos) (Topiramato)	SSRIs* Clomipramina
Prevención de recaídas	SSRIs* Antidepresivos tricíclicos* Vortioxetina Agomelatina Pregabalina Quetiapina	SSRIs* Venlafaxina Imipramina	SSRIs* Clonazepam Pregabalina	SSRIs*	SSRIs*
Potenciador después de la falta de respuesta	Pregabalina Antipsicóticos atípicos*	Pindolol		Prazosina Olanzapina (Risperidona)	Haloperidol Antipsicóticos atípicos* Antagonistas de 5-HT ₃ * Topiramato Lamotrigina

Fuente: Adaptado de Baldwin *et al.*, *J Psychopharmacol* 2014; 28:403. BAP guidelines.

* Hay más de un fármaco dentro de la clase, pero los medicamentos específicos varían entre los trastornos. Los datos sobre la eficacia son ambiguos o no concluyentes; para conocer más detalles, consultar las directrices de BAP en Baldwin *et al.*, 2014.

□ Antecedentes históricos:

- Aunque los antidepresivos tricíclicos se utilizaron durante muchos años para manejar trastornos de ansiedad, fue hasta el decenio de 1970-79 que se evaluaron en grandes ensayos con control aleatorio.
- La eficacia de la imipramina contra los ataques de pánico sirvió para apoyar los argumentos de que el trastorno de pánico era una condición distinta (por la creencia errónea de que no respondía a las

benzodiazepinas).

- La clomipramina fue el primer tratamiento farmacológico que demostró ser útil para el trastorno obsesivo-compulsivo.
 - De forma tradicional se han usado inhibidores de monoaminoxidasa (MAOIs) para la “depresión atípica”, la cual incluye estados depresivos leves a moderados, con un componente de ansiedad importante. Es posible que su eficacia sea mayor que la de la imipramina, pero no se les ha comparado con los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina para esta indicación.
 - Más recientemente se efectuó la evaluación de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y de inhibidores de la recaptura de noradrenalina, mediante grandes ensayos con control aleatorio.
- ☐ La eficacia en los trastornos de ansiedad tal vez se relacione con sus efectos sobre la neurotransmisión de serotonina (también pueden contribuir sus efectos sobre la función de noradrenalina).
 - ☐ Se sugiere consultar el capítulo 4 para conocer los detalles sobre los antidepresivos y sus efectos adversos.

Eficacia de los antidepresivos (tabla 6-5)

- ☐ Como clase, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina han demostrado ser eficaces en todo el rango de problemas de ansiedad, aunque no se ha publicado evidencia de todos ellos en el tratamiento del espectro completo de trastornos.
- ☐ Los inhibidores de la recaptura de noradrenalina y los antidepresivos tricíclicos también parecen tener gran eficacia entre los distintos trastornos, pero la evidencia que los apoya es menos completa que en el caso de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.
- ☐ Sólo los antidepresivos que inhiben la recaptura de serotonina (SSRIs y clomipramina) han demostrado su utilidad en el trastorno obsesivo-compulsivo, pero se carece de evidencia acerca de muchos medicamentos serotoninérgicos con el mismo (p. ej., SNRIs) o diferente (p. ej., mirtazapina) mecanismo de acción.
- ☐ Otros antidepresivos, como los inhibidores de monoaminoxidasa, mirtazapina, reboxetina, agomelatina y vortioxetina, han demostrado ser eficaces para algunos trastornos de ansiedad (tabla 6-5).

Antidepresivos en la práctica clínica

- Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina se recomiendan como tratamiento farmacológico de elección para los trastornos de ansiedad.
- Los antidepresivos tricíclicos serotoninérgicos se recomiendan como tratamientos de segunda elección para el trastorno de pánico (clomipramina e imipramina) y el trastorno obsesivo-compulsivo (clomipramina).
- En las primeras dos semanas de tratamiento con un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina pueden empeorar los síntomas de ansiedad, pero se cuenta con una pobre descripción de la incidencia, características clínicas, etiología y manejo óptimo de este “síndrome de activación”.
- La respuesta al tratamiento agudo debería ser seguida por el tratamiento de largo plazo. No existe certeza sobre la duración óptima del tratamiento de continuación.
- Una vez completado el tratamiento de continuación, puede ser razonable la disminución gradual de la dosis, pero se desconoce la duración óptima de este periodo de retirada.

Medicamentos antipsicóticos (ver el capítulo 3)

- Los antipsicóticos, en particular los sedantes de baja potencia, se han empleado en la clínica como terapia adyuvante para los trastornos de ansiedad severos y resistentes al tratamiento.
- Los ensayos clínicos realizados son relativamente escasos, en su mayor parte pequeños y sin control con placebo.
- Los ensayos con control aleatorio ofrecen evidencia a favor de la eficacia de (tabla 6-5):
 - La potenciación de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina por antipsicóticos (atípicos) de segunda generación en el trastorno de estrés postraumático.
 - La potenciación de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina por antipsicóticos de primera y segunda generación en el trastorno obsesivo-compulsivo.
 - La monoterapia con quetiapina y trifluoperazina en el trastorno de ansiedad generalizada.
 - Olanzapina en la fobia social.
 - La potenciación de fluoxetina por olanzapina en el trastorno de ansiedad generalizada.
- Además de su uso como agentes potenciadores, pueden ser de utilidad

en el corto plazo para reducir la ansiedad y la agitación asociadas al trastorno depresivo severo (ver el capítulo 4).

- Los efectos adversos son una limitación potencial de la utilidad de los antipsicóticos para los trastornos de ansiedad (efectos secundarios extrapiramidales y discinesia tardía en el caso de los medicamentos de primera generación, y síndrome metabólico con los de segunda).
- La tarea actual consiste en realizar ensayos cuidadosos de tratamientos potenciadores en los trastornos de ansiedad generalizada, obsesivo-compulsivo y de estrés postraumático que responden mal a otras prescripciones.

Antagonistas del β adrenoceptor (“ β -bloqueadores”)

- Eficacia
 - Los primeros ensayos exploratorios demostraron una disminución en algunos síntomas físicos de la ansiedad debido al bloqueo periférico de los β adrenoceptores.
 - Se demostró que el tratamiento con β -bloqueadores disminuía los síntomas de ansiedad asociados con tirotoxicosis. No queda claro si esto se logra sobre todo a través de los adrenoceptores β_1 o β_2 .
 - Muchos estudios pequeños, algunos controlados con placebo, muestran beneficio en ansiedad situacional o de desempeño.
 - Los β -bloqueadores no tienen efecto en el mejoramiento de los síntomas psicológicos de los trastornos de ansiedad.
 - Pueden atenuar la severidad de los síntomas de abstinencia de las benzodiazepinas.
- Los efectos adversos incluyen:
 - Hipotensión, bradicardia y ensoñación excesiva.
 - Broncoespasmo y falla del corazón en pacientes con asma y enfermedad cardíaca.
 - Posible estado de ánimo depresivo (evidencia no concluyente).
- Indicaciones
 - Síntomas de ansiedad en individuos con ansiedad situacional o del desempeño.
 - En algunos pacientes con trastorno de ansiedad generalizada o trastorno de pánico en los que destacan los síntomas fisiológicos de ansiedad.
 - Acatisia y temblor fino inducido por litio (no por envenenamiento).

Otros tratamientos farmacológicos

- Los **antagonistas selectivos del receptor de orexina (hipocretina)** tienen eficacia potencial en los trastornos del sueño (en EUA la FDA aprobó en 2014 el uso de suvorexant para el tratamiento del insomnio) y está justificada la investigación de su utilidad potencial como ansiolítico.
- Se ha demostrado que la **hidroxyzina** (una antihistamina) tiene eficacia de corto plazo en el trastorno de ansiedad generalizada.
- Ciertos **anticonvulsivos** son eficaces para algunos trastornos de ansiedad (tabla 6-5).
- En los ensayos clínicos no se ha encontrado evidencia de que los antagonistas de la **colecistoquinina** sean eficaces, lo que tal vez se relaciona con la pobre biodisponibilidad en el sistema nervioso central.
- Los **antagonistas del receptor de neuroquinina (NK, sustancia P)** han sido investigados a partir de sus efectos en animales de laboratorio, pero la evidencia obtenida en ensayos clínicos ha sido inconsistente y decepcionante.
- Ciertos “tratamientos complementarios” pueden tener efectos benéficos en algunos pacientes con síntomas de ansiedad. La mejor evidencia es para las preparaciones de aceite de lavanda en los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

- Muchas autoridades recomiendan tratamientos psicológicos iniciales para los trastornos de ansiedad. La mayoría de los pacientes que cumplen todos los criterios para el diagnóstico de un trastorno de ansiedad obtienen beneficios del tratamiento psicológico o farmacológico.
- El diagnóstico preciso del tipo de trastorno de ansiedad permite la identificación de los tratamientos farmacológicos con mejor base de evidencia.
- Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina suelen ser el tratamiento de elección, pero la comorbilidad, el uso concomitante de otros medicamentos y la historia médica influyen en este tipo de decisiones; por ejemplo, en caso de síntomas depresivos comórbidos de severidad moderada o mayor se prefieren los antidepresivos a las benzodiazepinas u otros ansiolíticos.
- En la mayor parte de los trastornos es necesario probar el tratamiento hasta por 12 semanas para evaluar los beneficios; esto puede ser más breve en el caso del trastorno de ansiedad generalizada.
- El tratamiento debe continuar al menos durante seis meses después de un tratamiento agudo; en el caso del trastorno de ansiedad generalizada el tiempo debe ser mayor (18 meses).
- Es conveniente agregar tratamiento psicológico (por lo general terapia cognitivo-conductual) en caso de respuesta insuficiente o para disminuir el riesgo de recaída.
- Ante una respuesta insuficiente, después de considerar el incremento de la dosis (en especial en los trastornos de pánico y obsesivo-compulsivo), las opciones son cambiar a, o potenciar con, un tratamiento alternativo eficaz (sobre todo en los trastornos obsesivo-compulsivo y de estrés postraumático) (tabla 6-5).

RECONOCIMIENTO

Ésta es una actualización y revisión del capítulo de Stephen J. Cooper publicado en la tercera edición.

BIBLIOGRAFÍA

- Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2014; 28: 403–439. <http://www.bap.org.uk/pdfs/AnxietyGuidelines2014.pdf>.
- Bandelow B, Zohar J, Hollander E et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – First revision. *World J Biol Psychiatry.* 2008; 9: 248–312.
- National Institute for Health and Care Excellence. Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia. *NICE Technology Appraisal Guidance* 77. 2004; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta77>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Obsessive-compulsive disorder: Core interventions in the treatment of obsessive compulsive disorder and body dysmorphic disorder. *NICE Clinical Guideline* 31. 2005; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg31>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Post-traumatic stress disorder (PTSD): The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. *NICE Clinical Guideline* 26. 2005; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg26>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults: Management in primary, secondary and community care. *NICE Clinical Guideline* 113. 2011; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg113>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Social anxiety disorder: Recognition, assessment and treatment. *NICE Clinical Guideline* 159. 2013; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg159>.
- Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol.* 2010; 24: 1577–1601. http://www.bap.org.uk/pdfs/BAP_Sleep_Guidelines.pdf.

REFERENCIAS CLAVE

- Baldwin DS, Aitchison K, Bateson A et al. Benzodiazepines: Risks and benefits. A reconsideration. *J Psychopharmacol*. 2013; 27: 967–971.
http://www.bap.org.uk/pdfs/Benzodiazepines_Guidelines_2013.pdf.
- Baldwin DS, Ajel K, Masdrakis VG et al. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: An update. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013b; 9: 883–892.
- Baldwin DS, Kosky N. Off-label prescribing in psychiatric practice. *Adv Psychiat Treat*. 2007; 13: 414–422.
- Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer’s disease: Case control study. *BMJ*. 2014; 349: g5205.
- Gould RL, Coulson MC, Patel N et al. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*. 2014; 204: 98–107.
- Hou R, Baldwin DS. A neuroimmunological perspective on anxiety disorders. *Hum Psychopharmacol*. 2012; 27: 6–14.
- Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L et al. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: A meta-analysis. *Addiction*. 2009; 104: 13–24.

OTRAS LECTURAS

- Allgulander C. History and current status of sedative-hypnotic drug use and abuse (review article). *Acta Psych. Scand.* 1986; 73: 465–478.
- Baldwin D, Leonard B. *Anxiety Disorders*. Basel, Switzerland: Karger, 2013.
- Bandelow B, Domschke K, Baldwin D. *Panic Disorder and Agoraphobia*. Oxford, UK: Oxford University Press, 2014.
- Gould RL, Coulson MC, Patel N et al. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*. 2014; 204: 98–107.
- Jacobson LH, Callander GE, Hoyer D. Suvorexant for the treatment of insomnia. *Exp Rev Clin Pharmacol*. 2014; 7: 711–730.
- Miller R. *Drugged, The Science and Culture Behind Psychotropic Drugs*. Oxford, UK: Oxford University Press, 2014.
- Montgomery S, Baldwin D. *Clinicians Manual on Generalized Anxiety Disorder*. London, UK: Current Medicine Group, 2006.



Capítulo 7

Drogas de abuso

Anne Lingford-Hughes y Mark Daglish

¿POR QUÉ SE CONSUMEN DROGAS?

- ☐ Por placer, para obtener una sensación exacerbada o *rush*, para sentir euforia, es decir, por reforzamiento positivo o recompensa.
- ☐ Como ansiolítico o para superar la abstinencia, esto es, por reforzamiento negativo.
- ☐ Porque no puede controlarse su consumo, por necesidad apabullante, por compulsión.

Entre más pronto empiecen los efectos de la droga, mejor es el “*rush*”:

Lento				Rápido		
Mascar tabaco	→	Esnifar	→	Cigarrillos		
Hojas de coca	→	Pasta de coca	→	Cocaína	→	Crack cocaína
Metadona	→	Morfina	→	Heroína inhalada	→	Heroína intravenosa

HISTORIA

- El patrón de consumo de drogas cambia con el tiempo, dependiendo de las sustancias disponibles, el contexto social y el costo.
- Muchas de las drogas que hoy se consideran adictivas se introdujeron con propósitos médicos.
- **Alcohol**
 - Existe evidencia de procesos de fermentación ocurridos hace más o menos 7 000 años.
 - En la actualidad es la droga legal de mayor uso y su costo relativo está disminuyendo.
- **Opioides**
 - Desde tiempos antiguos se ha usado el opio con fines médicos.
 - En 1805 se aisló la morfina.
 - La metadona se sintetizó en Alemania durante la Segunda Guerra Mundial.
- **Estimulantes**
 - La anfetamina se sintetizó a finales del decenio de 1880-89, con propósitos terapéuticos.
 - El alcaloide cocaína fue aislado en 1860 y se utilizaba como anestésico local.
 - En EUA, Reino Unido y otros países va en aumento el consumo de metanfetamina (derivada de la anfetamina).
- **Cannabis**
 - Desde hace muchos siglos se han documentado sus efectos.
 - En los albores del siglo XIX empezó a utilizarse en Europa no por razones médicas, sino por sus propiedades hedónicas.
- **Los alucinógenos** incluyen compuestos tanto naturales (psilocibina) como sintéticos (dietilamida del ácido lisérgico [LSD]).
 - Las capacidades alucinógenas del LSD fueron descubiertas en 1943, cuando se absorbió por accidente. En el decenio de 1960-69 se acuñó el término “psicodélico”.
 - El consumo de drogas psicodélicas predominó en el decenio de 1960-69.
- **El tabaco** es una planta nativa del continente americano, que:
 - Se cree que se consumió por primera vez en el siglo I.
 - En Europa se fuma desde finales del siglo XV, más o menos.
- “Las nuevas sustancias psicoactivas”, múltiples series de compuestos que incluyen las llamadas “intoxicantes legales”, fueron diseñadas y

sintetizadas para imitar otras drogas de abuso.

- Se ha dado un incremento considerable en la cantidad de sustancias diferentes de que se dispone en internet (en Europa cada año aparecen alrededor de 40 nuevos compuestos).
- Muchos tienen componentes desconocidos cuyas propiedades farmacológicas también son inciertas.

Al conceptualizar el uso recreativo o incorrecto de las drogas, se han aplicado diferentes modelos:

- ☐ Médico (modelo de enfermedad).
- ☐ Psicológico (teoría del aprendizaje).
- ☐ Filosófico/moral.

CUESTIONES LEGALES (REINO UNIDO)

La Ley sobre el Abuso de las Drogas de 1971 se relaciona con la elaboración, abastecimiento y posesión de drogas controladas. Las drogas son asignadas a una de tres clases dependiendo del daño que se cree que provoca su abuso; las sanciones se establecen de acuerdo con ello (en el *British National Formulary* [BNF] se puede consultar el listado completo y verificar las actualizaciones).

- La **clase A** incluye al cannabino (excepto en los casos en que se encuentra en el cannabis o resina de cannabis), cocaína, diamorfina (heroína), dipipanona, ácido lisérgico (LSD), metadona, metilendioximetanfetamina (MDMA o éxtasis), morfina, opio, oxicodona, petidina, fenciclidina, psilocina y las sustancias de la clase B cuando se preparan en forma inyectable.
 - La **clase B** comprende anfetaminas orales, barbitúricos, cannabis y resina de cannabis, codeína, metanfetamina y pentazocina.
 - La **clase C** incluye brupenorfina (Bup), dietilpropión, khat (desde julio de 2013), mazindol, meprobamato, pemolina, pipradrol, casi todas las benzodiazepinas (BZDs), esteroides androgénicos y anabólicos, clenbuterol y ciertas drogas relacionadas con las anfetaminas, como la benzfetamina y la clorfentermina.
 - En 2011 se estableció una **clase temporal** que incluye cualquier nueva sustancia psicoactiva que genere suficiente preocupación para justificar la rápida acción del gobierno para proteger al público, un ejemplo es el benzofurano, 251-NBOMe (llamado también Cimbi-5, 251, una feniletilamina psicodélica sustituta).
- ☐ El gobierno inglés propuso una legislación general para prohibir las nuevas sustancias psicoactivas (llamadas “intoxicaciones legales”).
- ☐ Problemas de prescripción; se sugiere consultar el *British National Formulary* para:
- Conocer las regulaciones relacionadas con la prescripción de fármacos controlados.
 - Conocer las directrices apropiadas (vale la pena consultar también BAP y NICE) concernientes a la información sobre la prescripción, indicaciones actuales, efectos secundarios, precauciones y contraindicaciones.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

- Las drogas de abuso incrementan la concentración de dopamina en el núcleo *accumbens* (NAcc) del sistema mesolímbico, pero la magnitud del incremento es variable, por ejemplo, en los opioides es pequeña (figura 7-1).

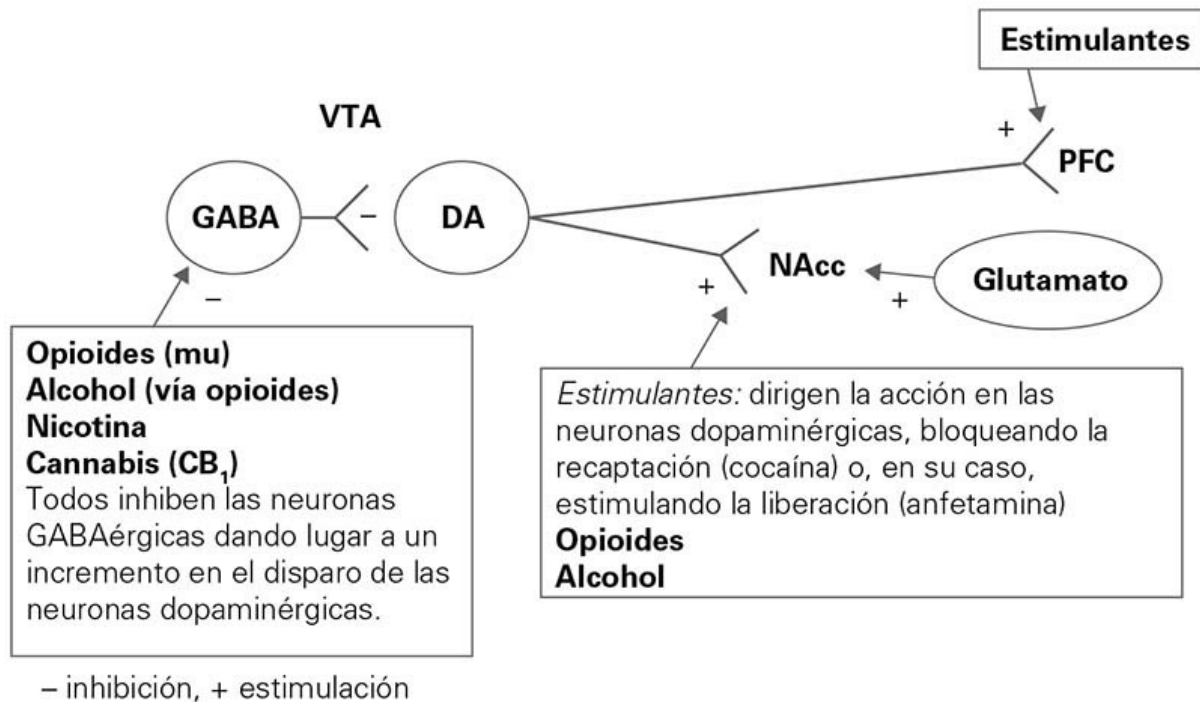


Figura 7-1. Vía dopaminérgica del reforzamiento. Neuronas dopaminérgicas en la proyección del área tegmental ventral a las áreas mesolímbicas (incluyendo el núcleo *accumbens*) y la corteza prefrontal (PFC). Las neuronas GABAérgicas del área tegmental ventral inhiben el disparo de las neuronas dopaminérgicas y a su vez pueden ser inhibidas por drogas como los opioides, a través de los receptores μ y los cannabinoides por medio de los receptores CB₁. Esto provoca la desinhibición (activación) de las neuronas dopaminérgicas y el incremento en la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* (y en la corteza prefrontal). Las drogas estimulantes actúan de forma directa en las neuronas dopaminérgicas en el núcleo *accumbens* y la corteza prefrontal.

- El incremento en la función de la dopamina es clave en la mediación del reforzamiento positivo:
 - La dopamina es aumentada por la cocaína, anfetamina, alcohol, opiáceos, nicotina y cannabinoides (figura 7-1).
 - Las benzodiazepinas son las únicas drogas de abuso que no se ha demostrado que provoquen un incremento significativo de la dopamina.
- El núcleo *accumbens*:

- Posee niveles elevados de receptores de D3.
- La dopamina liberada aquí y en la amígdala también participa en el aprendizaje asociativo, es decir, dirige la atención a ciertos eventos importantes.
- ☐ En los estados de abstinencia se observan concentraciones reducidas de dopamina que quizá se asocien con depresión, irritabilidad y disforia.
- ☐ El abuso de los estimulantes se asocia con sensibilización (un incremento progresivo en el efecto de una droga debido a la administración repetida; ver el capítulo 2).
- ☐ La dopamina es modulada de manera indirecta por
 - Neuronas opioides y GABAérgicas (figura 7-1).
 - Esas conexiones sustentan la base farmacológica de la eficacia de los agonistas de GABA_B y los antagonistas de los opioides en el tratamiento de la dependencia del alcohol.

ALCOHOL

Neurofarmacología

No existe, como tal, un “receptor del alcohol”. El alcohol modula en particular la función del canal de iones (receptores de GABA-BDZ, N-metil-D-aspartato [NMDA], 5-HT₃). En las siguientes secciones se describe el efecto en diferentes sistemas neurotransmisores.

El alcohol y la función de GABA

- ☐ Muchas de las acciones del alcohol son mediadas a través de la modulación de la función de GABA; es un agonista en los receptores de GABA-BDZ (en el capítulo 1 están los detalles sobre los receptores de GABA).
- ☐ Diferentes subunidades del receptor confieren al alcohol una sensibilidad distinta.
 - Hace poco se demostró que los receptores que contienen α_5 están involucrados en el reforzamiento del alcohol.
 - La diversidad en la sensibilidad individual es un posible mecanismo de vulnerabilidad al alcoholismo.
- ☐ La exposición crónica al etanol se asocia con:
 - Una disminución en la función del receptor GABA-BDZ y en los niveles de subunidades específicas del receptor, lo que da lugar a la tolerancia.
 - Esta interacción está detrás de la tolerancia cruzada entre el alcohol y las benzodiazepinas.
- ☐ En la dependencia del alcohol, la estimulación de los receptores de GABA_B con agonistas (p. ej., baclofeno; ver la sección “Tratamiento de la dependencia del alcohol”) disminuye el riesgo de recaída.

El alcohol y la función del glutamato

- ☐ El alcohol es un antagonista del NMDA que causa una disminución en la entrada de calcio en las neuronas y una menor excitabilidad (ver el capítulo 1). Esto puede dar cuenta de sus efectos en la memoria, por ejemplo, amnesia (lagunas).
- ☐ La exposición crónica al etanol incrementa la función del receptor NMDA, lo que da lugar en la abstinencia a un estado de gran excitabilidad. Es probable que éste sea el mecanismo detrás de las

convulsiones y el daño cerebral provocado por la neurotoxicidad excitatoria.

El alcohol y la función monoaminérgica

Dopamina:

- ☐ En los pacientes con alcoholismo se observa una disminución de la respuesta del sistema de dopamina.
- ☐ Esa reducción en las respuestas puede predecir la recaída y se asocia con una sintomatología depresiva (disforia, irritabilidad e inquietud).
- ☐ En algunos grupos de alcoholismo se reportó una asociación con el polimorfismo en el receptor D_2 .
- ☐ Ratones con deficiencia en el receptor D_2 muestran una marcada aversión al alcohol.
- ☐ Tomografías por emisión de positrones mostraron una disminución en los niveles de los receptores $D_{2/3}$ en la abstinencia del alcohol; sin embargo, un estudio reciente no encontró cambio en los receptores D_3 en el cerebro, a excepción de un incremento de los niveles en el hipotálamo.

Noradrenalina:

- ☐ Puede presentarse una mayor actividad en la abstinencia del alcohol; sin embargo, la lofexidina (agonista del adrenoceptor α_2) no mejora los síntomas de la abstinencia

Serotonina:

- ☐ Bajos niveles de serotonina se asocian en particular con el **alcoholismo tipo II** (inicio temprano, alta impulsividad, historia familiar positiva de alcoholismo, predominio en varones).
- ☐ El incremento en la función de la serotonina puede:
 - Estar asociado con el **alcoholismo tipo I** (inicio tardío, género mixto, ansiedad).
 - Conducir compulsivamente.
 - Aumentar la ansiedad.
- ☐ La serotonina está implicada en muchos trastornos que coexisten con el alcoholismo: depresión, suicidio, trastornos de ansiedad y bulimia nerviosa.

Alcohol y otros receptores

- ☐ Opioides: ver la sección “Antecedentes científicos”.
- ☐ En la actualidad se están estudiando péptidos como el neuropéptido Y,

NK1 y hormonas gastrointestinales como la grelina.

Neuroquímica de la abstinencia del alcohol

La abstinencia del alcohol se asocia con:

☐ **Mayor actividad en:**

- Receptores NMDA
 - Subtipo-L de canales de calcio
 - Función de la noradrenalina
-
- ```
graph TD; A[Receptores NMDA] --> C[↑Entrada de calcio a la célula]; B[Subtipo-L de canales de calcio] --> C; C --> D[Hiperexcitabilidad y muerte de la célula];
```

☐ **Decrementos en:**

- La función de GABA.
- Inhibición por magnesio del receptor NMDA (lo que incrementa la función del receptor NMDA).
- Función de dopamina.

☐ **Decrementos en:**

- La función de GABA.
- Inhibición por magnesio del receptor NMDA (lo que incrementa la función del receptor NMDA).
- Función de dopamina.

## Tratamiento de la abstinencia del alcohol

- ☐ Las benzodiazepinas incrementan la función de GABA.
- ☐ Conviene recetar vitaminas (tiamina [B<sub>1</sub>], complejo B) dada la probabilidad de que los bebedores dependientes sufran una deficiencia vitamínica (en especial de tiamina) debido a la mala dieta y la pobre absorción. De existir el riesgo de que el paciente presente encefalopatía de Wernicke debe administrarse tiamina por vía parenteral debido a la pobre absorción oral (debe tenerse precaución porque, si bien es rara, la anafilaxis es un riesgo reconocido). Si la preparación oral es apropiada, hay que administrar las dosis con mayor frecuencia para maximizar la absorción.
- ☐ La carbamazepina ha demostrado eficacia y puede ser una alternativa en

caso de contraindicación o ineficacia de las benzodiazepinas.

## Neuroquímica relacionada con los fármacos usados en el tratamiento de la dependencia del alcohol

Ver la tabla 7-1.

| Tabla 7-1. Neuroquímica relacionada con medicamentos utilizados en el tratamiento del alcoholismo |                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neuroquímica                                                                                      | Farmacología                                                                                                                              |
| Dopamina                                                                                          | Agonista (bromocriptina)<br>Antagonista (D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> )                                                                |
| Serotonina                                                                                        | Inhibidores de la recaptación (SSRIs)<br>Antagonista: 5-HT <sub>3</sub> (ondansetrón)<br>Agonista parcial: 5-HT <sub>1A</sub> (buspirona) |
| Opioide                                                                                           | Antagonista (naltrexona, nalmefeno)                                                                                                       |
| GABA                                                                                              | Topiramato, baclofeno                                                                                                                     |
| Glutamato (NMDA)                                                                                  | Acamprosato                                                                                                                               |

## Tratamiento de la dependencia del alcohol

- ☐ En el tratamiento de la dependencia del alcohol se han empleado diversos fármacos con éxito variable.
- ☐ Trastornos psiquiátricos comórbidos pueden requerir tratamiento, aunque lo ideal es que los pacientes no inicien el consumo de fármacos psicotrópicos hasta que esté claro qué síntomas se relacionan con el alcohol. Por ejemplo, antes de usar antidepresivos para tratar la depresión puede ser conveniente esperar dos o tres semanas después de dejar el alcohol, ya que los síntomas pueden disminuir de manera espontánea.

### *Disulfiram*

- ☐ El disulfiram inhibe el aldehído deshidrogenasa (figura 7-2).



**Figura 7-2.** El disulfiram inhibe el metabolismo de acetaldehído a acetato.

- ☐ Esto da lugar a la acumulación de acetaldehído (etanol) si se consume alcohol, lo que provoca efectos adversos como:
  - Náusea y vómito.
  - Sonrojo.
  - Palpitaciones.
  - Jaqueca.
  - Hipotensión.
- ☐ El disulfiram también inhibe la dopamina-β-hidroxilasa, lo que conduce a un incremento de dopamina y a la disminución de noradrenalina en el cerebro; sin embargo, no queda claro si esto se relaciona con su eficacia.
- ☐ Las contraindicaciones son psicosis, enfermedad cardíaca o hepática grave y epilepsia.
- ☐ La supervisión o atestiguamiento del consumo se asocia con mejores resultados.

### *Acamprosato*

- ☐ Es un derivado de la taurina.
- ☐ Todavía no está clara su farmacología exacta, pero es un antagonista funcional (ver el capítulo 2) de la función del receptor de glutamato NMDA, quizá a través de su efecto en los receptores AMPA.
- ☐ Además de casi duplicar las tasas de abstinencia a alrededor de 20 a 40%, incrementa el “tiempo para el primer trago”.
- ☐ Puede disminuir la probabilidad de que un episodio de bebida se convierta en una recaída.
- ☐ Los efectos adversos por lo general son leves: alteración gastrointestinal.

- ☐ Se le describe como “anti-ansia-compulsión” (aunque eso causa polémica).
- ☐ Está contraindicado en caso de daño hepático severo.
- ☐ No existen predictores claros de su eficacia.

### *Antagonistas de opioides*

- ☐ El uso de naltrexona (antagonista no selectivo de  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ ) en la dependencia del alcohol:
  - Disminuye el antojo compulsivo.
  - Reduce la tasa de caída/recaída.
  - Está contraindicada en caso de hepatitis aguda o falla hepática grave.
- ☐ El uso de nalmefeno (antagonista de  $\mu$  y agonista parcial de  $\kappa$ ) está autorizado para quienes son dependientes, reciben tratamiento psicosocial, necesitan disminuir el consumo, pero son incapaces de hacerlo y no requieren desintoxicación (es decir, empieza al beber y puede tomarse “según se necesite”).

### *Topimarato (ver también el capítulo 5)*

- ☐ Medicamento anticonvulsivo del que hace poco se informó que mejora la conducta de consumo de alcohol (reduce los días de ingesta y aumenta las tasas de abstinencia) en personas dependientes.
- ☐ Se administra durante el consumo activo, pero en un plan de tratamiento enfocado en la abstinencia.

### *Baclofeno*

- ☐ Agonista de GABA<sub>B</sub> del que se informó que incrementa las tasas de abstinencia en pacientes dependientes del alcohol que desean dejarlo.
- ☐ Puede ser particularmente eficaz en personas que sufren un nivel significativo de ansiedad.
- ☐ Por lo general se tolera bien; la sedación es más común, en particular con el alcohol.
- ☐ En la actualidad se realizan pruebas para determinar la dosis óptima.

## Tratamiento de la comorbilidad

Se enfoca en el consumo de alcohol, incluyendo la consideración de los medicamentos antes descritos.

## *Depresión*

- ☐ Los síntomas y el trastorno depresivo son comunes y es tan probable que precedan al abuso del alcohol como que sean consecuencia del mismo.
- ☐ Los síntomas depresivos persistentes luego de abandonar el alcohol deben ser tratados (ver el capítulo 4).
- ☐ Las pruebas de antidepresivos en el trastorno por alcohol y la depresión (antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina) no muestran eficacia consistente:
  - Metaanálisis sugieren que los antidepresivos por sí solos (antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina) tienen eficacia limitada para mejorar el estado de ánimo o la conducta de beber.
  - El uso de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en la dependencia de alcohol tipo II no depresivo (en particular en hombres, inicio <25 años, con dependencia más severa y una fuerte base genética asociada con rasgos impulsivos y agresivos) no produce mejoría o puede empeorar el resultado.
  - Se dispone de evidencia limitada para los antidepresivos más recientes.

## *Ansiedad*

- ☐ Como en el caso de la depresión, la ansiedad puede ser tanto una causa como una consecuencia del abuso del alcohol.
- ☐ La dependencia del alcohol puede dar lugar a ataques de pánico y al trastorno de ansiedad generalizada.
- ☐ El tratamiento de los trastornos comórbidos de ansiedad no se ha estudiado en la misma medida que el de la depresión.
- ☐ Debido a su potencial adictivo, las benzodiazepinas tendrían que usarse muy rara vez.
- ☐ Se ha demostrado que la buspirona (agonista parcial de 5-HT<sub>1A</sub>) disminuye la ansiedad y la conducta de beber.
- ☐ Se ha demostrado un efecto benéfico de los antidepresivos al reducir los ataques de pánico en personas alcohólicas.

## *Esquizofrenia*

- ☐ El alcoholismo es cuatro veces mayor en la esquizofrenia; es más común que el abuso de drogas (a excepción de la dependencia de nicotina).



- ☐ Existe evidencia de que el abuso de sustancias incrementa el riesgo de recaída psicótica, incluso cuando existe buena adhesión al antipsicótico.
- ☐ Estudios recientes no muestran beneficios claros de los antipsicóticos atípicos sobre los típicos, excepto, quizá, en el caso de la clozapina, de la que se ha informado su asociación con un menor abuso de sustancias (aunque no existen ensayos prospectivos).
- ☐ Niveles elevados de prolactina en suero, secundarios al bloqueo de dopamina por los antipsicóticos, se asocian con mayor consumo de alcohol en personas con esquizofrenia.

### *Trastorno bipolar*

- ☐ El riesgo de manía es 12 veces mayor en hombres con alcoholismo.
- ☐ Su manejo es difícil y la evidencia sobre el tratamiento farmacológico óptimo es limitada; el valproato puede mejorar el resultado.
- ☐ Existe evidencia que muestra eficacia de la naltrexona.

## OPIÁCEOS/OPIOIDES

El término “opiáceos” se refiere a las sustancias naturales derivadas de la flor de amapola (p. ej., morfina, codeína), mientras que los “opioides” incluyen a todos los compuestos, tanto los semisintéticos (p. ej., heroína [diamorfina] y dihidroxicodeína) como los sintéticos (p. ej., metadona).

□ Los opioides actúan como agonistas en:

- Los receptores  $\mu$  (mu): analgesia, euforia, reforzamiento positivo, depresión respiratoria. Alta afinidad por la unión con encefalinas y  $\beta$ -endorfina; morfina, codeína y metadona se unen al receptor  $\mu$ .
- Los receptores  $\kappa$  (kappa): disforia, sedación, analgesia. Las dinorfinas son los ligandos endógenos.
- Los receptores  $\delta$  (delta): analgesia y, quizá, convulsiones. Las encefalinas son los ligandos endógenos.

Nota: Originalmente se creía que los receptores  $\sigma$  (sigma) eran receptores opioides, pero ahora se clasifican por separado.

□ **Efectos agudos:** miosis, euforia, tranquilidad, somnolencia, escozor, náusea, depresión respiratoria.

□ **Efectos crónicos:** anhedonia, depresión, insomnio, hiperprolactinemia, constipación, dependencia.

□ No se entiende bien el mecanismo de tolerancia a los opioides en que la variabilidad depende del efecto (p. ej., tolerancia a la euforia, pero no a su impacto en los músculos de la pupila). No se han reportado cambios claros en la cantidad de receptores de opioides, lo que sugiere modificaciones intracelulares o alteraciones en otros sistemas.

## Abstinencia de opioides

□ **Síntomas**

- Midriasis, diarrea, disforia, insomnio, inquietud, “ansia-compulsión”.
- Asociados con el incremento en la función de noradrenalina: taquicardia, sudoración, piloerección, rinorrea, escalofríos.

□ La abstinencia de opioides se asocia con un incremento en la función de la noradrenalina debido a los efectos de los opioides en el *locus coeruleus*:

- Los efectos agudos de los opioides consisten en la inhibición de cAMP y la disminución del disparo de las neuronas noradrenérgicas.
- Con la exposición crónica ocurre regulación por incremento de cAMP, con un aumento en el “tono” de las neuronas noradrenérgicas que se

revela en la abstinencia de los opioides.

#### □ **Tratamiento**

- Terapia de sustitución de opioides.
- Tratamiento sintomático de las alteraciones gastrointestinales, insomnio y dolores musculares.
- Administrar lofexidina, un agonista de  $\alpha_2$ , para disminuir los síntomas relacionados con la noradrenalina (los efectos secundarios son sedación, hipotensión).

□ **Prevención de recaídas:** luego del abandono exitoso de los opioides, la pérdida de tolerancia eleva el riesgo de que al reanudar el consumo se presente una falla respiratoria fatal por sobredosis. Por consiguiente, antes de abandonar los opioides es primordial trazar un plan que detalle la atención apropiada para prevenir la recaída.

## Terapias de sustitución en la adicción a opioides

Principio: deben utilizarse fármacos con una vida media mayor a la de los opioides “callejeros” (figura 7-3).

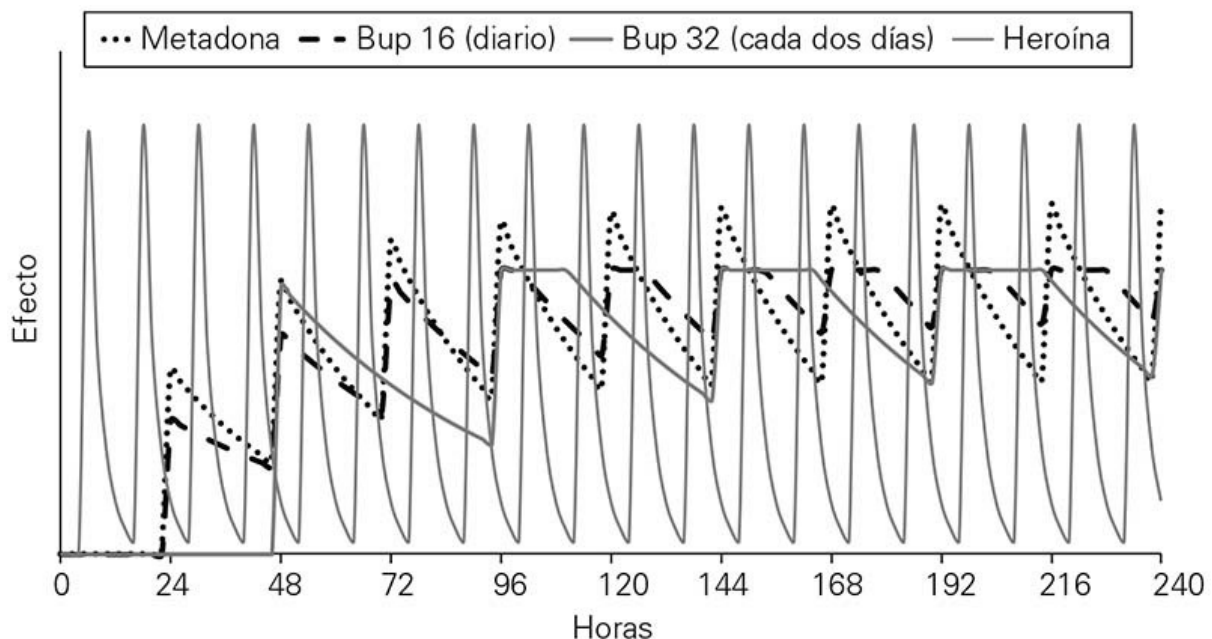


**Figura 7-3.** Farmacología de la terapia de sustitución de opioides. La metadona es un agonista completo de acción relativamente prolongada, y Bup, un agonista parcial de acción prolongada que puede administrarse diario o cada dos días. Su consumo evita la alternación de “subidas” y “bajones” asociados con la heroína (diamorfina).

### *Metadona*

- ☐ Agonista completo del opioide  $\mu$ .
- ☐ Con una sola dosis su vida media es de alrededor de 36 horas, pero con el uso regular disminuye a cerca de 24 h debido a la inducción del CYP3A4.
- ☐ Se utiliza bastante en el mantenimiento y abandono lento de pacientes ambulatorios.
- ☐ En las dosis más altas existe el riesgo de QTc prolongado.

### *Buprenorfina*

- ☐ Agonista parcial en el receptor opioide  $\mu$ ; el riesgo de una depresión respiratoria fatal es reducido.
- ☐ Antagonista en el receptor opioide  $\kappa$ , lo que puede explicar la menor probabilidad de que la buprenorfina cause disforia.
- ☐ Vida media mayor a 24 horas.
- ☐ Vidas medias más largas y agonistas parciales disminuyen la severidad del síndrome de abstinencia.
- ☐ Es más segura que los agonistas completos y disminuye el efecto de otros agonistas opioides completos (p. ej., los “callejeros”), mediante el bloqueo de sus efectos (consultar en el capítulo 2 la discusión sobre los agonistas parciales).
- ☐ Debido a su efecto máximo menor, puede administrarse en dosis más grandes con menor frecuencia.
- ☐ La preparación combinada con naloxona (antagonista opioide que se absorbe de manera no oral) se usa para reducir la incidencia del consumo recreativo.

### *Naltrexona*

- ☐ Antagonista opioide oral no selectivo que bloquea los efectos agudos de los opioides.
- ☐ Acción prolongada (el metabolito activo proporciona una vida media efectiva de 96 h).
- ☐ Se utiliza para prevenir la recaída en personas libres de drogas.
- ☐ El cumplimiento y la supervisión se asocian con mejores resultados.
- ☐ Los efectos secundarios más comunes son gastrointestinales.

# ESTIMULANTES

## Cocaína

- ☐ El “crack” es la base libre de la cocaína y puede fumarse, inhalarse o inyectarse, lo que da una tasa de inicio más rápido que la cocaína (inhalada).
- ☐ La cocaína inhibe la recaptación de dopamina (la más importante), serotonina y noradrenalina, y bloquea el canal de sodio (anestésico local, arritmias cardíacas).
- ☐ **La farmacocinética de la liberación es importante:** la intensidad de la “intoxicación” de la cocaína se debe a la rapidez de la recaptura.
- ☐ **Efectos agudos:** euforia (relacionada con el bloqueo del transportador de dopamina), confusión, psicosis, incremento de la presión sanguínea y el pulso (que puede provocar infarto o convulsión), formicación y luego un “colapso” (ver el siguiente texto).
- ☐ **Efectos crónicos:** paranoia, psicosis, anorexia, depresión.
- ☐ **Adaptación compleja al consumo crónico:** disminución de la función dopaminérgica que puede ser parcialmente reversible con la abstinencia, efecto variable en la cantidad y función de receptores  $D_1$  y  $D_2$ .
- ☐ “Colapso” de la abstinencia:
  - Depresión, ansiedad, hipersomnias, anergia.
  - No se cree que el tratamiento con antidepresivos (desipramina) sea eficaz en la prevención de este “colapso” agudo.

### *Farmacoterapia en desarrollo para la adicción a la cocaína*

- ☐ Vacunas.
- ☐ Se están investigando fármacos como disulfiram, baclofeno y modafinilo.

## Anfetamina

- ☐ Inhibe la recaptación de dopamina y también estimula su liberación.
- ☐ Efectos similares a los de la cocaína.
- ☐ Aunque en general se consume en píldoras, puede ser inyectada.

## Metanfetamina

- ☐ Acción similar a la anfetamina en el incremento de la dopamina por medio de la estimulación de su liberación y el bloqueo de su recaptura.

- ☐ La “intoxicación” dura mucho más, de 6 a 8 horas en comparación con la breve intoxicación de la cocaína.
- ☐ Puede consumirse de manera oral, inhalada, fumada o inyectada.
- ☐ Existe una preocupación creciente por su neurotoxicidad, que es probable que involucre al estrés oxidativo.

### Khat (*Catha edulis*)

- ☐ El ingrediente activo es la catinona, que tiene efectos similares a la anfetamina, pero con menos fuerza.
- ☐ Las hojas frescas de la planta de khat son masticadas.
- ☐ En la actualidad es consumida sobre todo por gente del cuerno de África y Yemen.

### Catinonas sintéticas

- ☐ Se trata de compuestos sintéticos similares a la anfetamina y relacionados con la catinona (véase Khat).
- ☐ Existen múltiples variantes que se venden bajo nombres cambiantes (p. ej., 3, 4-metilendioxirovalerona [MDPV], mefedrona).
- ☐ La farmacología no está clara, pero los efectos sugieren inhibición de la recaptura de dopamina y serotonina.
- ☐ Han sido asociadas con estados tóxicos agudos de “delirio excitado” (*excited delirium*).
- ☐ En el sitio web del Centro Europeo de Monitoreo de Drogas y Adicción a Drogas existe información actualizada sobre este escenario, que cambia con rapidez (ver “Lecturas adicionales”).

# ALUCINÓGENOS

## Antagonistas del receptor de glutamato (NMDA)

### *Fenciclidina (PCP)*

#### ☐ **Efectos agudos**

- Delirios, paranoia, pensamiento desordenado (similar al esquizofrénico), ilusiones o alucinaciones.
- Incremento en la presión sanguínea y el pulso.

#### ☐ **Efectos crónicos**

- Deterioro cognitivo, depresión.
- Pérdida de peso.

### *Ketamina*

- ☐ Se emplea como agente anestésico y analgésico y en la actualidad existe interés en su rápida eficacia antidepresiva. Se abusa de su consumo como “droga de club”.
- ☐ Puede inyectarse o inhalarse.
- ☐ **Efectos similares al PCP:** efectos disociativos importantes, estados similares a los sueños y alucinaciones (“hoyo-K”).
- ☐ Otros efectos incluyen dolor abdominal severo (“retortijones K”) y, con el consumo crónico, cistitis intersticial dolorosa (que puede requerir cirugía), colitis y hepatitis.

### *Dietilamida del ácido lisérgico*

- ☐ Ejerce su efecto primario a través del sistema serotoninérgico (agonista del receptor 5-HT<sub>2A</sub>).
- ☐ **Efectos agudos:** cambios en el estado de ánimo, delirios, sinestesia (p. ej., escuchar colores), incremento en la presión sanguínea y el pulso.
- ☐ **Efectos posteriores:** *flashbacks*, recurrencia de efectos desagradables agudos.

## ENTACTÓGENOS

- Producen experiencias de conexión y comunión emocional; se conocen también como empatógenos.
- **Prototipo:** MDMA (éxtasis).
- Efectos estimulantes o alucinógenos, dependiendo de los contenidos de la tableta.
- **Derivados:** metilendioxiánfetamina (MDA, Adán), metilendioxiétilánfetamina (MDEA, Eva).
- La neurotoxina de serotonina (en el núcleo dorsal del rafe) da lugar a:
  - **En estudios animales:** pérdida de neuronas serotoninérgicas y transportadores de serotonina, así como disminución de 5-HIAA (metabolito 5-HT) en el líquido cerebroespinal.
  - **Toxicidad:** MDA > MDMA > MDEA.
  - En los seres humanos no está clara la neurotoxicidad del MDMA.
- **Efectos agudos:** empatía, aumento de la presión sanguínea y el pulso, deshidratación, falla renal o, en su caso, cardíaca, incremento en la temperatura corporal (que es mayor cuando se baila), apretar los dientes, disminución del apetito.
- **Efectos posteriores:** tristeza de “media semana”, depresión y trastornos del sueño, que se presume obedecen al agotamiento de monoaminas.
- **Efectos crónicos:** deterioro de la memoria, depresión.
- Su consumo se asocia con imágenes retrospectivas, psicosis, depresión, ansiedad.



# NICOTINA

- ☐ Estimulante.
- ☐ El sitio primario de acción es el receptor nicotínico de acetilcolina.
- ☐ Incrementa la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* mediante el aumento en el disparo de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral.
- ☐ La tolerancia se asocia con la desensibilización del receptor y la regulación compensatoria por incremento de los receptores nicotínicos.
- ☐ La desensibilización del receptor puede disminuir durante la noche, por lo que el primer cigarrillo del día tiene mayor efecto.
- ☐ Fumar se asocia con problemas respiratorios, muchos tipos de cáncer y enfermedad cardiovascular.
- ☐ Aunque el tabaquismo está vinculado con depresión y ansiedad, la nicotina parece aliviar el estado de ánimo depresivo; los efectos generales dependen, al parecer, del estado de dependencia y abstinencia de la nicotina.

## Tratamiento de la adicción a la nicotina

- ☐ Se cuenta con varios regímenes de **sustitución de nicotina**.
  - Éstos incluyen goma de mascar, parches e inhalación.
  - El perfil farmacocinético de los cigarrillos electrónicos es el más cercano al fumar y su papel como alternativa a los cigarros es un tema actual de debate.
  - Se ha demostrado que la **anfebutamona** (bupropión), un inhibidor de la recaptación de dopamina y quizá también de la noradrenalina, ayuda a dejar de fumar.
- ☐ **Vareniclina**
  - Agonista parcial del receptor nicotínico.
  - Se ha demostrado su eficacia en pruebas para dejar de fumar.
  - En un inicio surgieron preocupaciones relacionadas con alteraciones en el trastorno de ánimo y tendencias suicidas derivadas del tratamiento (tal vez como efecto de éste o, en su caso, del hecho de dejar de fumar), pero puede usarse con seguridad en trastornos psiquiátricos.
- ☐ **Rimonabant**: antagonista del receptor cannabinoide CB<sub>1</sub> que, si bien demostró cierta eficacia, fue retirado del mercado por efectos adversos como depresión y tendencias suicidas.

## MARIHUANA

- Se le conoce también como cannabis, mota, hierba, maría o hachís.
- Aunque el **principal activo químico** es el  $\Delta$ -9-tetrahidrocannabinol (THC), existen hasta otros 60, entre los que se incluye al cannabidiol, que es un antipsicótico. La variación en la concentración y concentraciones relativas de diferentes activos químicos contribuye a las diferencias en los efectos psicológicos y los efectos adversos entre preparaciones.
- Los principales efectos del THC son mediados por la unión a un receptor acoplado a la proteína G (el receptor cannabinoide CB<sub>1</sub>), lo que conduce a la reducción en cAMP y, en consecuencia, a la liberación del neurotransmisor.
- Los receptores CB<sub>1</sub> se localizan en la terminal presináptica, donde su acción consiste en inhibir la liberación de neurotransmisores clásicos; en la actualidad no se piensa que sean posinápticos.
- Dos supuestos ligandos endocannabinoides del receptor CB<sub>1</sub> son araquidonil-etanolamina (anandamida) y 2-araquidonilglicerol (2-AG).
- Se ha propuesto que la anandamida funciona de manera “retrógrada”. Cuando una neurona posináptica es despolarizada, sintetiza y libera anandamida, la cual ejerce sus efectos por medio de los receptores CB<sub>1</sub> en la neurona presináptica (ver el capítulo 1).
- Las concentraciones más elevadas de receptores CB<sub>1</sub> se encuentran en los ganglios basales y el cerebelo (movimiento), así como en partes de la formación hipocampal (memoria); a lo largo de la neocorteza se encuentran uniones moderadamente densas, en particular en los lóbulos frontales, límbicos y temporales (funciones cognitivas y emocionales).
- En las células del sistema inmunológico están los receptores cannabinoides CB<sub>2</sub>.
- Es necesario distinguir entre el cannabis fumado y los medicamentos basados en éste que han ido demostrando eficacia. Por ejemplo, los agonistas del receptor cannabinoide CB<sub>1</sub> probaron su utilidad en la estimulación del apetito, espasticidad y dolor neuropático, mientras que los antagonistas del receptor cannabinoide CB<sub>1</sub> son eficaces en el tratamiento del tabaquismo y la obesidad (debe advertirse que el rimonabant se retiró del mercado por su asociación con depresión y suicidio).
- Evidencia obtenida en modelos animales apoya el papel del sistema

cannabinoide en la mediación de los efectos de otras drogas como los opioides y el alcohol. También puede participar en la regulación del estado de ánimo.

## Efectos del cannabis

- ☐ **Efectos agudos:** relajación, confusión temporal, sensación de bienestar, percepciones distorsionadas, deterioro de la memoria, concentración y coordinación, aumento del pulso, apetito y ansiedad.
- ☐ **Efectos crónicos:** “síndrome amotivacional” (deterioro de la memoria, el aprendizaje y la pulsión).
- ☐ Síndrome de dependencia.
- ☐ **Efectos psicomiméticos:** no se presentan en todos los casos y por lo general se resuelven.
- ☐ Más polémica es la posibilidad de que cause enfermedad psicótica duradera *de novo*. La evidencia apoya el riesgo de que precipite y exacerbe la psicosis, en particular entre los jóvenes, y se asocia con un mal pronóstico en la esquizofrenia.
- ☐ Cuando se fuma se vincula con problemas respiratorios, cáncer de pulmón y enfermedad cardiovascular.

## OTRAS DROGAS

### $\gamma$ -Hidroxibutirato

- ☐ El  $\gamma$ -Hidroxibutirato (GHB) y sus profármacos gamma-butirolactona (GBL) y 1, 4-butanediol son depresores del sistema nervioso central; en la calle se les conoce como “GBH” y “éxtasis líquido”.
- ☐ Sus principales efectos son mediados a través de los receptores de GBH y GABA<sub>B</sub>.
- ☐ El GHB puede provocar paro respiratorio, en particular con alcohol.
- ☐ El consumo del GHB es recreativo por sus efectos sedantes, estimulantes y prosexuales (y se ha usado también como droga de violación durante las citas).

## **BENZODIAZEPINAS**

Se revisaron en el capítulo 6.

# BIBLIOGRAFÍA

- Department of Health. Drug misuse and dependence: UK guidelines on clinical management. 2007; [http://www.nta.nhs.uk/uploads/clinical\\_guidelines\\_2007.pdf](http://www.nta.nhs.uk/uploads/clinical_guidelines_2007.pdf).
- Lingford-Hughes AR, Welch S, Peters L et al. BAP updated guidelines: Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: Recommendations from BAP. *J Psychopharmacol*. 2012; 26: 899–952. [http://www.bap.org.uk/pdfs/BAPaddictionEBG\\_2012.pdf](http://www.bap.org.uk/pdfs/BAPaddictionEBG_2012.pdf).
- National Institute for Health and Care Excellence. Drug misuse – opioid detoxification. *NICE Clinical Guideline 185*. 2007; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg52>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence. *NICE technology appraisal guidance 111*. 2007; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta114>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Naltrexone for the management of opioid dependence. *NICE Technology Appraisal Guidance 115*. 2007; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta115>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Varenicline for smoking cessation. *NICE Technology Appraisal Guidance 123*. 2007; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta123>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Smoking cessation services. *NICE Public Health Guidance 10*. 2008 (modified 2013); <http://www.nice.org.uk/guidance/ph10> (section on pharmacotherapies for smoking cessation).
- National Institute for Health and Care Excellence. Alcohol-use disorders: Diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. *NICE Clinical Guideline 115*. 2011; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg115>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Nalmefene for reducing alcohol consumption in people with alcohol dependence. *NICE Technology Appraisal Guidance 325*. 2014; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta325>.

## REFERENCIAS CLAVE

Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain*. 2003; 126: 1252–1270.

Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35: 217–238.

Kreek MJ, LaForge KS, Butelman E. Pharmacotherapy of addictions. *Nat Rev Drug Discov*. 2002; 1: 710–726.

Lingford-Hughes A, Watson B, Kalk N, Reid A. Neuropharmacology of addiction and how it informs treatment. *Br Med Bull*. 2010; 96: 93–110.

Sellman D. The 10 most important things known about addiction. *Addiction*. 2010;105: 6–13.

## OTRAS LECTURAS

Addiction is a brain disease, and it matters. A series of articles in *Science*. 1997; 278: 45–70.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Synthetic cathinone drug profile, 2015; <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones>.

Farren CK, Hill KP, Weiss RD. Bipolar disorder and alcohol use disorder: A review. *Curr Psychiatry Rep*. 2012; 14: 659–666.

Green AI, Drake RE, Brunette MF, Noordsy DL. Schizophrenia and co-occurring substance use disorder. *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 402–408.





# Capítulo 8

## **Fármacos para la demencia y el deterioro cognitivo**

Mehran Javeed, Ian M. Anderson e Iracema Leroi

# INTRODUCCIÓN

El riesgo de desarrollar demencia aumenta con la edad y ocurre en una de cada seis personas mayores de 80 años. La enfermedad de Alzheimer es la demencia más común y comprende alrededor de 60% de los casos.

- En el manejo de la demencia y otros trastornos relacionados, el tratamiento se ha enfocado en dos tipos de síntomas:
  - Déficits cognitivos.
  - Rasgos no cognitivos (síntomas conductuales y psicológicos de demencia [SCPD]) conformados por alteraciones afectivas, psicóticas y conductuales.

## HISTORIA

- Los déficits en el sistema de acetilcolina (ACh) observados en la enfermedad de Alzheimer dieron lugar a que la atención se centrara en enfoques farmacológicos que mejoraran la función de la acetilcolina.
  - Estudios iniciales con precursores de acetilcolina no mostraron beneficio.
  - **Inhibidores de acetilcolinesterasa (AChEIs):** en el decenio de 1980-89 se introdujo la tacrina como potenciador cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, para este tratamiento se obtuvo autorización en 1993 (EUA).
  - La segunda generación de inhibidores de acetilcolinesterasa mejoró los perfiles de efectos adversos.
- En EUA y la Unión Europea se autorizó el uso de memantina, antagonista del receptor de NMDA que en un inicio se introdujo para mejorar el desempeño motor en la enfermedad de Parkinson, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- El interés en otros fármacos para mejorar la cognición (nootrópicos), que abarcan un amplio rango que va de los fitoquímicos (p. ej., ginkgo biloba) a los estimulantes, todavía no ha generado medicamentos con utilidad clínica.

# NEUROBIOLOGÍA DE LA DEMENCIA

## Enfermedad de Alzheimer

### Neuropatología

- En la enfermedad de Alzheimer se observa una pérdida localizada de neuronas, en particular, en el hipocampo y el prosencéfalo basal; el tipo y función de las neuronas, así como las vías afectadas, determinan el cuadro clínico, tal como los déficits cognitivos y de memoria que se ven al comenzar la enfermedad.
- Dos rasgos microscópicos característicos son las placas amiloides extracelulares conformadas por la **proteína**  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) y los **ovillos neurofibrilares** intraneuronales asociados con la proteína tau fosforilada (en la figura 8-1 se presenta un esquema simplificado).

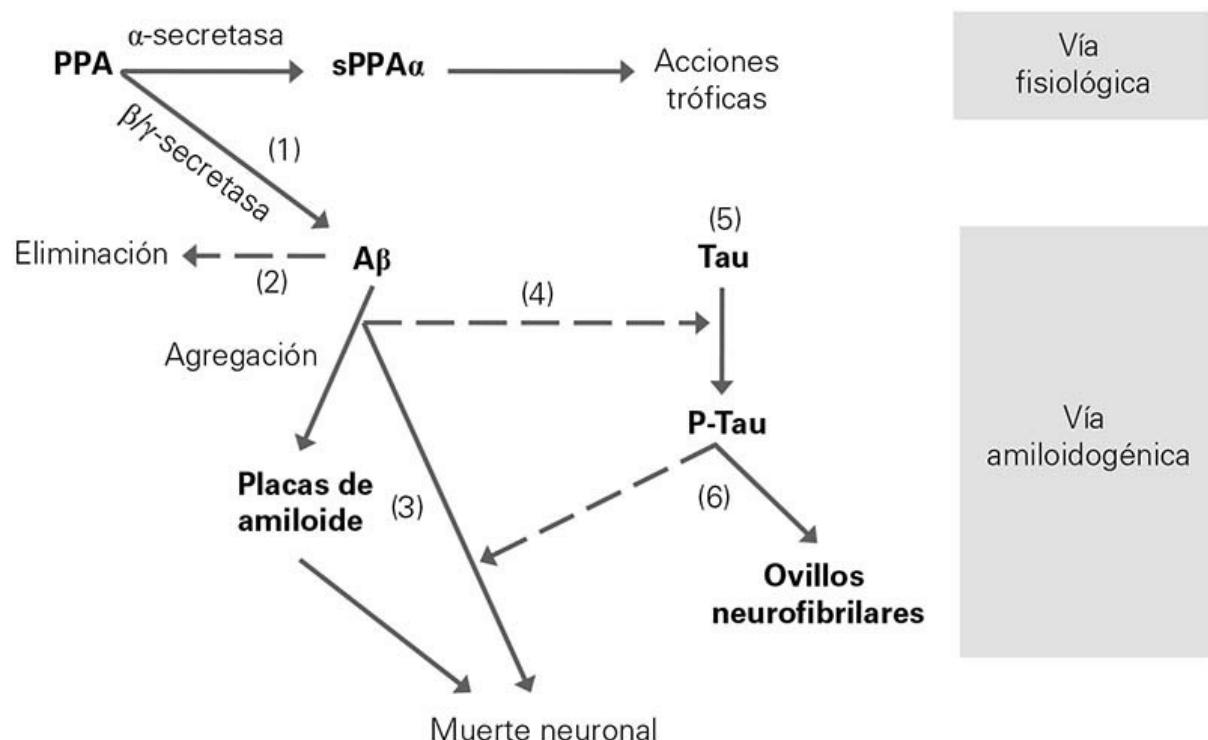


**Figura 8-1.** Patología simplificada de la enfermedad de Alzheimer. La proteína precursora de amiloide (PPA) normalmente es rota por una  $\alpha$ -secretasa para formar la PPA alfa (sPPA $\alpha$ ) soluble que participa en el crecimiento celular, la formación y reparación de sinapsis. La escisión en diferentes puntos por  $\beta$  e  $\gamma$ -secretasas (1) da lugar a la formación de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), un proceso favorecido por la PPA y las mutaciones de presenilina (algunos casos familiares de la enfermedad de Alzheimer). La eliminación de  $A\beta$  (2) es dañada por un polimorfismo del gen de la apolipoproteína E (ApoE  $\epsilon 4$ ), involucrado en el transporte de la lipoproteína y el colesterol. ApoE  $\epsilon 4$  es un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer esporádica.  $A\beta$  se agrega para formar oligopolímeros y placas amiloides (3), lo que conduce a la muerte celular por mecanismos que incluyen inflamación y mayor vulnerabilidad a isquemia, excitotoxicidad y estrés oxidativo. Tau

(asociado con microtúbulos intracelulares) es hiperfosforilado (P-Tau) en presencia de A $\beta$  (4). La formación de P-Tau también es favorecida por algunos polimorfismos del gen Tau (5); P-Tau forma filamentos helicoidales emparejados que aumentan la neurotoxicidad de A $\beta$  y también se agregan para formar ovillos neurofibrilares (6).

- La vía patológica ofrece potencialmente múltiples sitios para las intervenciones terapéuticas, pero en el presente sólo dos sistemas (colinérgico y glutamatérgico) son el objetivo de los fármacos autorizados (ver las siguientes secciones).
- Entre los factores de riesgo para la enfermedad de Alzheimer se incluyen envejecimiento, daño cognitivo leve, polimorfismos o mutaciones genéticas (figura 8-1), historia familiar de la enfermedad, sexo femenino, nivel educativo bajo, lesiones en la cabeza y diabetes tipo II.

### *Neurotransmisión colinérgica*

- La figura 8-2 bosqueja las principales vías metabólicas de la acetilcolina (ver también el capítulo 1).

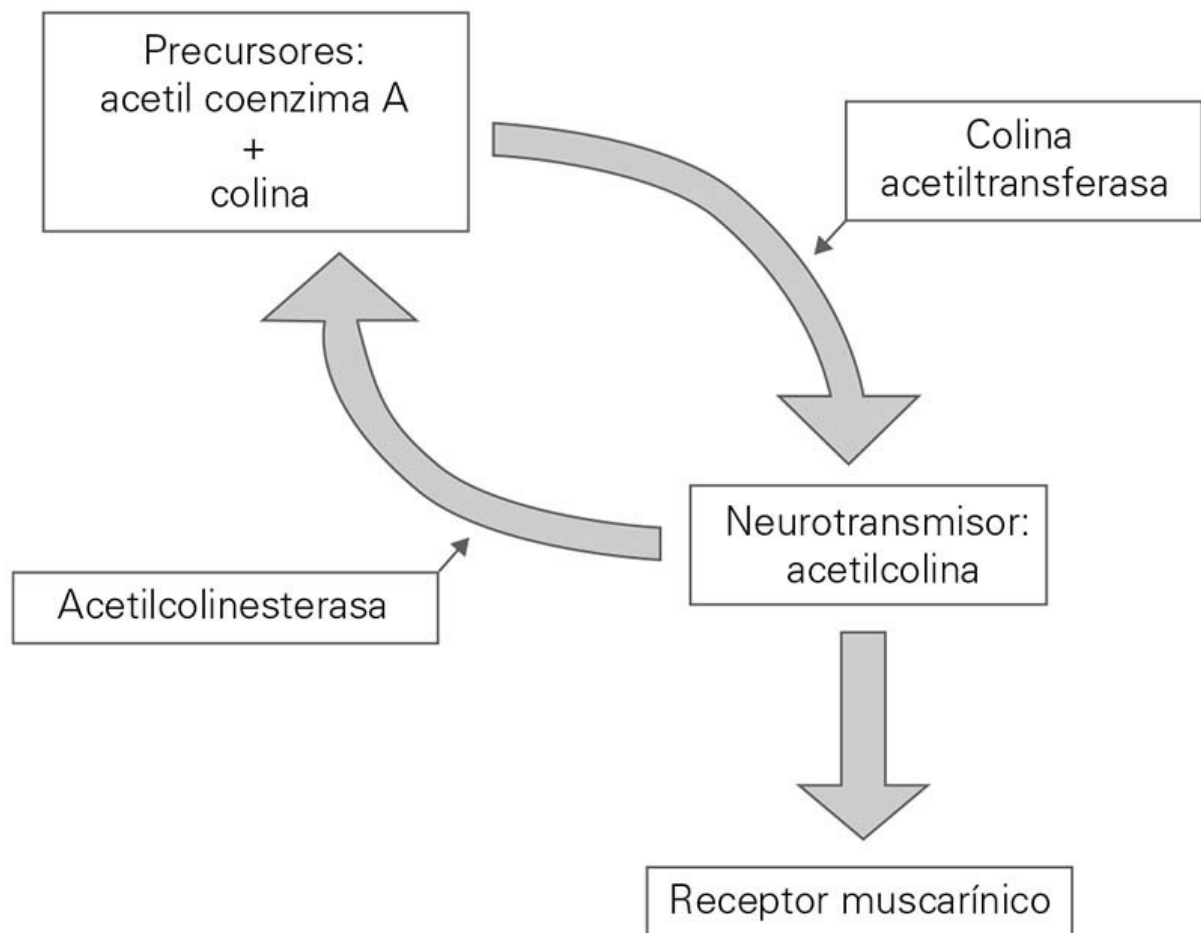


**Figura 8-2.** La vía metabólica de la acetilcolina.

- Las vías colinérgicas del sistema nervioso central (SNC) están involucradas en la atención y la memoria, la percepción, el sueño y el estado de ánimo, mientras que en la periferia es un neurotransmisor en el sistema nervioso parasimpático y en la innervación del músculo-esquelético.
- Agentes antimuscarínicos (p. ej., escopolamina) pueden ocasionar deterioro de la memoria y confusión.
- En la enfermedad de Alzheimer se da una pérdida significativa de neuronas colinérgicas en el **núcleo basal de Meynert**, el origen de la vía colinérgica que se proyecta a las áreas corticales y el tálamo.
- Evaluaciones *post mortem* de la función colinérgica se correlacionan con puntuaciones de las pruebas mentales y los conteos de placa amiloide.
- La colina acetiltransferasa (ChAT), la recaptura de colina y la liberación de acetilcolina en la neocorteza se ven disminuidas (figura 8-2).
- En el cuerpo están presentes dos colinesterasas:
  - Acetilcolinesterasa (AChE), localizada en las sinapsis colinérgicas del sistema nervioso central y la periferia.
  - Butirilcolinesterasa (BuChE, antes conocida como pseudocolinesterasa), sintetizada en el hígado y secretada en el plasma; su inhibición puede dar lugar a efectos secundarios periféricos no deseados. También está presente en las células gliales.

### *Neurotransmisión glutamatérgica*

- El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central (ver el capítulo 1); las neuronas piramidales del hipocampo son glutamatérgicas.
- A $\beta$  estimula las neuronas glutamatérgicas, lo que puede dar lugar a la muerte celular excitotóxica mediante el incremento en la entrada de calcio.
- El impedimento o disminución de esta entrada por medio del bloqueo del receptor de glutamato NMDA (p. ej., con memantina) puede ser neuroprotector.

### *Neurotransmisión monoaminérgica*

#### ☐ Noradrenalina (NA)

- La pérdida de neuronas noradrenérgicas en el *locus coeruleus* puede estar asociada con síntomas depresivos y déficits de atención.
- La preservación relativa y los niveles ligeramente elevados de noradrenalina en la sustancia negra han sido asociados con delirios.

#### ☐ Serotonina (5-HT)

- La pérdida de neuronas serotoninérgicas es más destacada en la corteza temporal, el hipocampo y la amígdala.
- El deterioro de la función de la serotonina puede estar asociado con agresión, depresión y otros aspectos de los síntomas conductuales y psiquiátricos de la demencia.

#### ☐ Dopamina (DA)

- En la enfermedad de Alzheimer disminuyen la dopamina y L-DOPA en las áreas mesolímbicas y mesocorticales.
- Los oligómeros A $\beta$  afectan la liberación de dopamina.
- Los polimorfismos del receptor de dopamina y COMT han sido asociados con pérdida de control conductual y psicosis.

### *Otros mecanismos*

La neuropatología de la enfermedad de Alzheimer involucra muchos otros procesos potencialmente susceptibles a la prevención o, en su caso, tratamiento, entre los cuales se incluyen los siguientes:

- ☐ La vía amiloide.
- ☐ La fosforilación de Tau.
- ☐ Inflamación y vías inmunológicas.
- ☐ Oxidación y radicales libres.
- ☐ Procesos neurotóxicos que incluyen la entrada de calcio.
- ☐ Factores sistémicos involucrados en la enfermedad cerebrovascular.

### Otras demencias y deterioro cognitivo leve

#### ☐ Demencia vascular (DVa)

- Por ejemplo, demencia multiinfarto, demencia de vasos pequeños e infartos de áreas estratégicas.
- Factores de riesgo vascular, como diabetes, colesterol, lípidos elevados e hipertensión, son conducentes importantes.



- La enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular comparten muchos factores de riesgo y se ha propuesto que sus patologías se traslapan, por ejemplo, en las vías inmunológicas e inflamatorias.
- Demencia con cuerpos de Lewy (DCL) y demencia por la enfermedad de Parkinson (DEP)
  - Se caracterizan por la presencia dentro de las neuronas de cuerpos de Lewy (agregaciones de sinucleína alfa, una proteína que se cree está involucrada en la función de las vesículas sinápticas), lo cual conduce a la muerte celular
  - La atrofia hipocampal es relativamente leve.
  - Entre los sistemas dañados se encuentran los sistemas colinérgicos y dopaminérgicos del nigroestriado (el último es el causante de la sensibilidad al bloqueo de la dopamina por los antipsicóticos).
  - Las características centrales de la demencia por cuerpos de Lewy son daño cognitivo fluctuante, alucinaciones visuales vívidas y síntomas de parkinsonismo.
  - En la enfermedad de Parkinson la demencia se presenta mucho más tarde que la debida a cuerpos de Lewy, aunque parece compartir la misma patología subyacente.
- Demencia frontotemporal
  - Es una demencia en la que predomina el inicio temprano (antes se conocía como enfermedad de Pick), con síntomas clínicos que reflejan la ubicación de la pérdida neuronal (cambio en la personalidad y la conducta, aplanamiento emocional y déficits del lenguaje).
  - Los factores familiares y genéticos son más comunes que en otras demencias, incluyendo las mutaciones en los genes Tau.
- Deterioro cognitivo leve
  - Se define como la preocupación por, y el deterioro de, uno o más dominios de la cognición en ausencia de demencia y por la preservación de la independencia. Esta condición progresa a demencia sólo en una minoría (< 5 a 20%).
  - Es un diagnóstico sindromático sin una patología específica única, en el que están presentes muchos de los factores de riesgo que se encuentran en la enfermedad de Alzheimer.

# EVALUACIÓN DE RESULTADOS EN PRUEBAS DE FÁRMACOS PARA LA DEMENCIA

- La evaluación es difícil e involucra diversos dominios (tabla 8-1).

**Tabla 8-1.** Dominios de evaluación y principales escalas de calificación asociadas en las pruebas de fármacos para la demencia

*Desempeño o función cognitiva*

Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog, por sus siglas en inglés): evalúa múltiples áreas del deterioro cognitivo.

Minimental (Mini Examen del Estado Mental; MMSE, por sus siglas en inglés): instrumento de detección que evalúa varias áreas de la cognición, pero no a profundidad.

Se dispone de muchos otros instrumentos.

*Medidas de resultados globales*

Impresión de Cambio Basada en la Entrevista Clínica (CIBIC, por sus siglas en inglés): se trata de una evaluación del funcionamiento global hecha con base en la entrevista. CIBIC-plus incluye una entrevista con el cuidador, que suele ser una variable importante para el resultado.

Evaluación Clínica de la Demencia (CDR, por sus siglas en inglés): se evalúa el deterioro de la habilidad en seis dominios.

*Habilidad funcional/Actividades de la vida diaria (ADL)*

Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (IADL, por sus siglas en inglés): evalúa la habilidad en tareas domésticas.

Entrevista sobre el Deterioro de la Vida Diaria en la Demencia (IDDD, por sus siglas en inglés): evalúa el deterioro en áreas tanto simples como complejas de las actividades de la vida diaria.

*Conducta y estado de ánimo*

Inventario Neuropsiquiátrico (NPI, por sus siglas en inglés): evalúa los cambios psiquiátricos y conductuales en 12 dominios.

Escala de Patología Conductual en la Enfermedad de Alzheimer (BEHAVE-AD, por sus siglas en inglés): entrevista clínica sobre dominios conductuales que incluye síntomas psicóticos y afectivos.

Escala Cornell sobre la Depresión en la Demencia

- La interpretación puede ser problemática; dado que la prevención del deterioro es tan importante como la mejora, se requieren pruebas de duración suficiente.
- Existe una necesidad creciente de reconocer la “diferencia mínima clínicamente importante” que el paciente o su cuidador consideren suficiente para cambiar el manejo, así como contar con medidas de resultados reportadas por el paciente (MRRP).
- Hay mucha evidencia relacionada con la enfermedad de Alzheimer, mientras que para los otros tipos de demencia los datos son limitados.
- Las recomendaciones de BAP (ver el apartado de lineamientos) sobre los fármacos contra la demencia incluyen una breve discusión acerca de algunos problemas metodológicos en las pruebas clínicas relacionadas.

## FÁRMACOS PARA EL DETERIORO COGNITIVO

- La tabla 8-2 presenta una lista de los fármacos autorizados en la actualidad para el tratamiento del deterioro cognitivo en la demencia.

| Tabla 8-2. Fármacos autorizados para el tratamiento del deterioro cognitivo en la demencia                                                      |                                                                     |                                 |                                                   |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fármaco                                                                                                                                         | Mecanismo de acción                                                 | Metabolismo                     | Vida media de eliminación                         | Preparaciones                     | Efectos adversos e interacciones                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Donepezil                                                                                                                                       | Inhibidor selectivo reversible de AChE                              | CYP 2D6, CYP 3A4                | 70 a 80 horas                                     | Tabletas/tabletas orodispersables | Efectos secundarios gastrointestinales relacionados con la dosis<br>Algunos efectos adversos raros son úlceras estomacales, bloqueo sinoauricular y atrioventricular, convulsiones y ataques isquémicos transitorios<br>Debe tenerse cautela con inductores e inhibidores concomitantes de CYP |
| Galantamina                                                                                                                                     | Inhibidor selectivo de AChE, modulador presináptico de nAChR        | CYP 2D6, CYP 3A4                | 8 a 10 horas, pero se dispone de liberación lenta | Tabletas/cápsulas/solución oral   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Rivastigmina                                                                                                                                    | Inhibidor pseudoirreversible de AChE y de BuChE                     | Involucramiento hepático mínimo | Menos de dos horas                                | Cápsulas/solución oral/parches    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Memantina                                                                                                                                       | Antagonista no competitivo, con poca afinidad, del receptor de NMDA | Involucramiento hepático mínimo | 60 a 80 horas                                     | Tabletas/gotas orales             | Puede causar alucinaciones y empeorar la confusión<br>Los niveles se incrementan con ranitidina y cimetidina                                                                                                                                                                                   |
| <b>Notas:</b> AChE, acetilcolinesterasa; AChR, receptor de acetilcolina; BuChE, butirilcolinesterasa; CYP, citocromo; NMDA, N-Metil-D-aspartato |                                                                     |                                 |                                                   |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

- La evidencia sobre el tratamiento farmacológico para la prevención de la demencia y sobre tratamientos que modifiquen la progresión de la enfermedad es limitada. Algunos estudios observacionales a largo plazo sugieren que el manejo de la enfermedad de Alzheimer con inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina puede estar asociado con un declive más lento de la cognición y la función.

## Fármacos colinérgicos

- No se ha encontrado que los **precursores colinérgicos** (colina y lecitina, una fuente de colina en la dieta) ni un liberador de acetilcolina (linopirdina) sean eficaces en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- Se carece de evidencia sobre los **agonistas colinérgicos**, o bien, éstos han mostrado poca tolerabilidad en las pruebas clínicas.

### *Inhibidores de acetilcolinesterasa*

- Las acciones de los inhibidores de acetilcolinesterasa dependen de terminales nerviosas colinérgicas intactas, por lo que sus efectos se pierden con el progreso de la enfermedad.
- En la tabla 8-2 se presentan detalles de tres inhibidores de acetilcolinesterasa autorizados, **donepezil**, **galantamina** y **rivastigmina**.
- **Evidencia clínica**
  - Metaanálisis de ensayos con control aleatorio sobre la enfermedad de Alzheimer muestran que los tres fármacos son eficaces para los dominios cognitivos, global y funcional; el beneficio conductual de la galantamina es más claro, pero no se ha demostrado para la rivastigmina. Se carece de evidencia relacionada con la prevención de la institucionalización (aunque se ha reportado una tendencia para donepezil).
  - Los beneficios modestos sobre la función cognitiva parecen ser independientes del grado de deterioro cognitivo.
  - Son económicos en comparación con el costo del cuidado del paciente.
  - También parecen ser eficaces para la demencia con cuerpos de Lewy y la derivada de la enfermedad de Parkinson.
  - Existe evidencia limitada que sugiere un posible beneficio en los dominios cognitivo y global en la demencia vascular.
  - No son eficaces para el deterioro cognitivo leve y además causan efectos gastrointestinales adversos.
- **Metrifonato** (no está autorizado y en la actualidad no está disponible)
  - En sus orígenes fue desarrollado para tratar la esquistosomiasis.
  - Fue el primer inhibidor de acetilcolinesterasa cuya eficacia para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se demostró en pruebas con control aleatorio; un metaanálisis encontró que era eficaz en dominios globales, cognitivos y funcionales.

- En general es bien tolerado, los efectos secundarios son sobre todo gastrointestinales y debilidad muscular.
- Tacrina (tetrahidroaminoacridina)
  - Fue el primer inhibidor de acetilcolinesterasa autorizado (en EUA) para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, aunque la autorización se retiró en 2013 por la aparición de fármacos alternativos más seguros (se asocia con hepatotoxicidad y requiere una supervisión continua mediante pruebas de función hepática).
  - Metaanálisis de pruebas con control aleatorio demuestran que es eficaz en los dominios cognitivo y global, aunque el beneficio funcional es incierto.
- Otros inhibidores de acetilcolinesterasa en la enfermedad de Alzheimer:
  - En el decenio de 1980-89 se identificó la **huperzina A** (un inhibidor reversible de acetilcolinesterasa derivado de la hierba china *Huperzia serrata*). Un metaanálisis sugirió que podría tener beneficio en los dominios cognitivo, funcional y global, pero la calidad de la prueba es mala.
  - **Fisostigmina** (un inhibidor reversible de acetilcolinesterasa que se encuentra en las vainas de calabar). La evidencia preliminar demostró su eficacia, pero se tolera mal.
  - **Fenserina** (un inhibidor no competitivo de acetilcolinesterasa con efectos moduladores en la generación de A $\beta$ ). Existe evidencia preliminar de su eficacia.
  - **Ladostigil** (inhibidor de acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa y un inhibidor selectivo de monoaminoxidasa cerebral). En la actualidad se realizan las primeras pruebas clínicas.

## Fármacos glutamatérgicos

### *Memantina*

- Es el primer fármaco glutamatérgico autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En la tabla 8-2 encontrará más detalles.
- Se cree que el antagonismo de los receptores de NMDA subyace a su eficacia en la enfermedad de Alzheimer.
- También es un antagonista no competitivo en los receptores de 5-HT<sub>3</sub> y los receptores nicotínicos de acetilcolina, así como un agonista en los receptores D<sub>2</sub>. Se desconoce su contribución a los efectos clínicos.
- **Evidencia clínica**

- Metaanálisis de pruebas con control aleatorio sobre la enfermedad de Alzheimer muestran que es eficaz en los dominios global y funcional, así como la tendencia a reportar beneficios en la cognición y la conducta.
- El beneficio funcional es mayor en los niveles más severos de la enfermedad.
- La eficacia parece comparable a la del donepezil.
- Se utiliza junto con inhibidores de acetilcolinesterasa; sin embargo, no se ha demostrado que la combinación aumente el beneficio en comparación con la monoterapia.
- La relación costo-rendimiento es menos clara que la de los inhibidores de acetilcolinesterasa.
- Es probable que tenga un pequeño papel en el tratamiento de la demencia vascular; existe cierta evidencia de que genera beneficio cognitivo, aunque no global.
- Los resultados son contradictorios en algunos estudios pequeños sobre su papel en la demencia por cuerpos de Lewy y la demencia por enfermedad de Parkinson; en el segundo caso, un metaanálisis sugirió un beneficio global modesto.

#### *Otros fármacos glutamatérgicos*

- Las pruebas de otros fármacos glutamatérgicos son relativamente escasas; algunas arrojan evidencia conflictiva a favor de D-cicloserina (un agonista parcial en el sitio glicina del receptor NMDA), mientras que en una prueba con control aleatorio se demostró ineficacia de un potenciador de AMPA.

### Fármacos que actúan en otros sistemas

Si bien la patología de la enfermedad de Alzheimer (figura 8-1) y otras demencias ofrece numerosos blancos potenciales para los tratamientos, ninguno de ellos ha demostrado beneficio clínico.

#### □ Vía amiloide

- A pesar del considerable interés e investigación suscitados, hasta la fecha no se ha demostrado que los tratamientos que modifican la vía amiloide produzcan beneficio y en algunos casos han causado daño.
- Los métodos ineficaces incluyen la inmunización activa y pasiva contra los inhibidores de A $\beta$  y  $\beta$ / $\gamma$ -secretasa, el incremento de la eliminación de A $\beta$  con rosiglitazona y la **disminución** de la oligomerización de A $\beta$

con metaloproteína atenuadora de compuestos (MPACs).

- **Proteína Tau:** el glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3) es una enzima responsable de la fosforilación de Tau; en la actualidad se realizan las fases II y III de las pruebas del efecto de inhibidores (entre ellos el azul de metileno) en la enfermedad de Alzheimer.
- Se ha propuesto que los **antioxidantes** impiden los efectos neurotóxicos de A $\beta$  o las consecuencias de la enfermedad cerebrovascular; sin embargo, la limitada evidencia obtenida de pruebas con control aleatorio no ha encontrado que antioxidantes como la vitamina E resulten benéficos en la enfermedad de Alzheimer o el deterioro cognitivo leve. Estudios epidemiológicos sobre el consumo de antioxidantes (incluido el café) han arrojado datos contradictorios sobre si pueden o no disminuir el riesgo de demencia.
- **Inflamación/inmunoterapia**
  - Pruebas con control aleatorio no han demostrado que medicamentos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos beneficien a pacientes con la enfermedad de Alzheimer establecida; existe más bien una tendencia a que las tasas de mortalidad sean más altas con los antiinflamatorios no esteroideos, sobre todo con los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (COX-2).
  - Estudios epidemiológicos sugieren que los antiinflamatorios no esteroideos pueden demorar el inicio de la enfermedad de Alzheimer, las demencias por cualquier causa y el deterioro cognitivo leve.
  - Se cree que la propentofilina (un derivado de xantina que inhibe la recaptación de adenosina y fosfodiesterasa) modifica los procesos inmunológicos, aunque ha mostrado beneficio limitado en la cognición, la función global y la función en la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular.
- **Otros agentes**
  - Revisiones sistemáticas han encontrado que los antihipertensivos disminuyen el riesgo de desarrollar demencia vascular y la progresión de los síntomas.
  - Estudios observacionales han demostrado que las estatinas pueden tener un ligero efecto protector contra el inicio de la enfermedad de Alzheimer o la demencia vascular, pero es probable que esto sea explicado por factores de confusión.
  - Un metaanálisis de pruebas con control aleatorio de mala calidad sobre naftidrofurilo, un vasodilatador, no encontró efecto global en la

demencia, aunque sí algunos beneficios en el desempeño, la conducta, la cognición y el estado de ánimo; se tolera bien.

- Un metaanálisis de pruebas con control aleatorio de selegilina (un inhibidor de monoaminooxidasa- $\beta$ ) detectó mejora en la cognición y función a corto plazo en la enfermedad de Alzheimer, aunque esto no se prolongó más allá de ocho semanas.
- Un metaanálisis sobre la nimodipina, un bloqueador del canal de calcio, encontró beneficio a corto plazo en las escalas de psicopatología global, cognitiva y general, pero no en la función, en la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular y la demencia mixta.
- Una revisión sistemática de estudios relacionados con medicinas naturales encontró que ginkgo biloba puede tener un pequeño efecto en la cognición y la función en la enfermedad de Alzheimer, pero no parece reducir el riesgo de que se presente.
- Evidencia de estudios epidemiológicos sugiere que los ácidos grasos omega-3 pueden reducir el riesgo de sufrir Alzheimer y deterioro cognitivo leve, pero una revisión sistemática de pruebas con control aleatorio encontró que son ineficaces en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En el caso del deterioro cognitivo leve se encontró que producen un pequeño beneficio en la atención y la velocidad del procesamiento, pero no en la memoria y la función ejecutiva.
- No existe evidencia de que la terapia de reemplazo hormonal en las mujeres disminuya el riesgo de demencia.



## SÍNTOMAS CONDUCTUALES Y PSICOLÓGICOS DE LA DEMENCIA

- Los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia se refieren a los indicios no cognitivos que se observan en algunos individuos con dicho mal.
- Más de 90% de las personas con demencia desarrollarán síntomas conductuales y psicológicos en algún punto de su enfermedad, lo que puede incrementar la carga de los cuidadores.
- La presencia de síntomas conductuales y psicológicos también puede precipitar la institucionalización, lo que se asocia con un mayor costo de la atención.

### Tratamientos farmacológicos para los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia

- Dada la constelación de síntomas del estado de ánimo, conducta y percepción alterada, el manejo exitoso de los signos conductuales y psicológicos de la demencia requiere tener conciencia de que las causas suelen ser multifactoriales.
- El único fármaco autorizado para el tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia es la risperidona (ver la sección “Antipsicóticos”).
- La tabla 8-3 describe un enfoque farmacológico dirigido a síntomas conductuales y psicológicos específicos.

| Tabla 8-3. Métodos farmacológicos para síntomas conductuales y psicológicos específicos |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Síntoma objetivo                                                                        | Tratamiento farmacológico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Depresión                                                                               | Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y mirtazapina: poca evidencia de eficacia clínica. Aunque los SSRIs se toleran bastante bien, existe riesgo de sangrado gastrointestinal, en especial con aspirina y antiinflamatorios no esteroideos.<br>Antidepresivos tricíclicos: la evidencia sobre su eficacia es escasa; se evitan debido a efectos secundarios colinérgicos.                       |
| Psicosis                                                                                | Risperidona: es eficaz en el manejo de síntomas psicóticos, la evidencia en apoyo de otros antipsicóticos atípicos es menor; se recomienda cautela debido al mayor riesgo de mortalidad y apoplejía.<br>Antidepresivos: no producen beneficio significativo.<br>Inhibidores de acetilcolinesterasa: muestran cierto beneficio.<br>Rivastigmina: mejora en las alucinaciones en la demencia con cuerpos de Lewy. |
| Agitación                                                                               | Risperidona: eficaz en el manejo de la agitación.<br>Memantina: la evidencia sobre su eficacia es modesta.<br>Trazodona, carbamazepina, valproato: la evidencia sobre su utilidad clínica es muy limitada.<br>Benzodiazepinas: no existe evidencia de que produzcan beneficio significativo; se recomienda cautela debido a que aumentan el riesgo de caídas y a que pueden empeorar el deterioro cognitivo.    |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Apatía               | Inhibidores de acetilcolinesterasa: su eficacia en el manejo de la apatía es modesto.<br>Metilfenidato: la evidencia sobre su posible beneficio es limitada; debe tenerse cautela debido a efectos secundarios como ansiedad y pérdida de peso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Insomnio             | Trazodona: puede mejorar el tiempo total y la eficiencia del sueño.<br>No se ha encontrado beneficio en la melatonina o el ramelteón.<br>Se carece de evidencia respecto a medicamentos de uso común en la clínica (p. ej., antihistaminas, benzodiazepinas y antipsicóticos).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Desinhibición sexual | Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina: pueden reducir la libido y provocar disfunción sexual; suelen ser la primera opción.<br>Antidepresivos tricíclicos: pueden reducir la libido y también empeorar la cognición.<br>Antipsicóticos: el antagonismo con la dopamina y las propiedades antimuscarínicas pueden reducir la libido y la activación, sobre todo con fármacos que elevan la prolactina, como el haloperidol y la risperidona.<br>Debe tenerse cautela con mirtazapina y las benzodiazepinas, ya que ambas pueden ocasionar hipersexualidad.<br>Antiandrógenos: la evidencia sobre el papel de agentes como medroxiprogesterona acetato y ciproterona acetato es limitada; debe tenerse cautela ya que pueden causar hipertensión y daño hepático. |

### Antipsicóticos

- ☐ Durante décadas se han utilizado, no sin polémica, antipsicóticos en la atención de la demencia.
- ☐ El desarrollo y uso de antipsicóticos atípicos reveló un mayor riesgo de eventos cerebrovasculares en la demencia. Se encontró que con la risperidona y la olanzapina la probabilidad de sufrir una apoplejía era tres veces mayor en comparación con el placebo; ahora se cree que este riesgo mayor se aplica a todos los antipsicóticos.
- ☐ Pruebas con control aleatorio han establecido que la olanzapina y la risperidona son eficaces para tratar la agresión y la psicosis en la enfermedad de Alzheimer. La risperidona es el único medicamento autorizado para el tratamiento de corto plazo de la agresión persistente en la Unión Europea y Reino Unido; en EUA ningún fármaco está autorizado para tal fin.
- ☐ Se cuenta con cierta evidencia que apoya la eficacia de quetiapina, clozapina y olanzapina en el tratamiento de síntomas psicóticos en la demencia con cuerpos de Lewy.
- ☐ En la actualidad se enfatiza la necesidad de supervisar y minimizar el uso de antipsicóticos en la demencia (p. ej., la *National Dementia Strategy for England* de 2009).

### Antidepresivos

- El metaanálisis más reciente encontró que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina son ineficaces en el tratamiento de la depresión o la cognición en la enfermedad de Alzheimer, aunque pueden ser de utilidad para la agitación.
- La evidencia relacionada con otros antidepresivos es sumamente limitada, y los estudios sobre el uso de antidepresivos tricíclicos para tratar la depresión en la enfermedad de Alzheimer no han arrojado resultados concluyentes.

#### *Inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina*

- El efecto de los inhibidores de acetilcolinesterasa en los síntomas conductuales y psiquiátricos de la enfermedad de Alzheimer es pequeño y su importancia clínica es incierta.
- Los síntomas psicóticos de la demencia con cuerpos de Lewy (en particular las alucinaciones visuales) parecen responder bien a los inhibidores de la acetilcolinesterasa.
- La memantina puede tener cierta eficacia en la disminución de la agitación.

## TRATAMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO EN OTROS TRASTORNOS

- El deterioro cognitivo se presenta también en condiciones no degenerativas como la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la depresión, y como resultado de trauma encefálico.
- Estas condiciones pueden compartir riesgos y factores neuropatológicos (p. ej., inflamatorios) con trastornos degenerativos como la enfermedad de Alzheimer.
- La **depresión de la tercera edad** suele asociarse con más déficits cognitivos, en particular la disfunción ejecutiva, que la depresión en individuos más jóvenes; la depresión es también un factor de riesgo o precursor de la demencia. La cognición mejora con el tratamiento de la depresión y se carece de evidencia sobre los beneficios de los potenciadores cognitivos.
- En la **esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo**:
  - El tratamiento adyuvante con inhibidores de la acetilcolinesterasa puede resultar benéfico en los síntomas negativos y psiquiátricos generales, pero no mejora la cognición.
  - El modafinilo puede mejorar los síntomas negativos, pero si bien algunas pruebas con una sola dosis han mostrado mejoras en el cambio atencional y la memoria verbal, las pruebas del tratamiento no han evidenciado beneficio cognitivo.
  - Hasta el momento no se han concretado las esperanzas de que los antipsicóticos atípicos pudieran mejorar el funcionamiento cognitivo (p. ej., por sus efectos en los subtipos del receptor de serotonina como los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>6</sub> o 5-HT<sub>7</sub>).
- El deterioro cognitivo se observa en pacientes eutímicos con **trastorno bipolar**. Aunque es importante tratar de minimizar los efectos cognitivos adversos del litio y los anticonvulsivos, se ha estudiado poco lo que provocan los potenciadores cognitivos.
- La **lesión cerebral traumática** puede causar deterioro cognitivo y un ligero incremento en el riesgo de demencia. Los inhibidores de acetilcolinesterasa mejoran de manera modesta la memoria y atención.

# PRINCIPIOS DE LA PRESCRIPCIÓN EN LA DEMENCIA

- Se aplican los principios generales de la prescripción para una población principalmente anciana (ver el capítulo 11).
- Los enfoques no farmacológicos son el pilar para el manejo de la demencia y disminuyen la necesidad de medicación para los síntomas; para éstos es crucial un entorno apropiado y una aproximación centrada en el paciente que ofrezca apoyo y tiempo suficiente para los cuidadores, así como cantidad y entrenamiento adecuados de los integrantes del equipo:
  - Entre las estrategias específicas para tratar el deterioro cognitivo y mantener la función cognitiva se incluyen la estimulación grupal estructurada, apoyos para la memoria, entrenamiento y rehabilitación cognitiva.
  - En el caso de los síntomas conductuales y psiquiátricos de la demencia, las opciones incluyen estimulación multisensorial, música y danza, aromaterapia, terapia animal, terapia de reminiscencias y masaje.
- En Reino Unido, las directrices de NICE recomiendan lo siguiente para el tratamiento farmacológico del deterioro cognitivo:
  - Los tres inhibidores de acetilcolinesterasa autorizados como una opción para la enfermedad de Alzheimer de leve a moderada.
  - Si los inhibidores de acetilcolinesterasa están contraindicados o no son tolerados, la memantina es una opción para los niveles moderado a severo de la enfermedad de Alzheimer.
  - No utilizar inhibidores de acetilcolinesterasa para la demencia vascular o el deterioro cognitivo leve, a menos que se participe en una prueba clínica.
  - El tratamiento debe ser iniciado por especialistas en la atención de la demencia; implica hacer evaluaciones regulares de los dominios cognitivo, global, funcional y conductual, y debe continuar sólo en la medida que resulte benéfico.
- En cuanto al tratamiento farmacológico de los síntomas conductuales y psiquiátricos de la demencia, las recomendaciones de NICE son las siguientes:
  - Los antipsicóticos sólo deberían usarse para síntomas severos de la demencia después de una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios de medicamentos individuales; las dosis iniciales deben ser bajas y la duración del tratamiento debe ser limitada e incluir la

supervisión cuidadosa de los síntomas objetivo y los efectos adversos.

- De fallar las medidas no farmacológicas o los antipsicóticos, los inhibidores de acetilcolinesterasa son una opción para la demencia leve a moderada (excepto la demencia vascular); la memantina es una opción subsecuente.
- En contraste con NICE, otras directrices europeas enfatizan el uso temprano de inhibidores de acetilcolinesterasa en la demencia, así como indicaciones más amplias para la memantina. Las directrices de BAP sobre los medicamentos contra la demencia presentan una revisión útil de la evidencia y la orientación por consenso basada en la evidencia para las diferentes demencias.

## **RECONOCIMIENTO**

Ésta es una actualización y revisión del capítulo de Harry Allen publicado en la tercera edición.

# BIBLIOGRAFÍA

## Directrices

- National Institute for Health and Care Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *NICE Technology Appraisal Guidance* 217. 2011; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta217>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: Supporting people with dementia and their carers in health and social care. *NICE Clinical Guideline* 42. 2011; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg42>.
- O'Brien JT, Burns A, BAP Dementia Consensus Group. Clinical practice with antidementia drugs: A revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharm.* 2010; 25: 997–1019. [http://bap.org.uk/pdfs/Anti-dementia\\_2010\\_BAP.pdf](http://bap.org.uk/pdfs/Anti-dementia_2010_BAP.pdf).
- Waldermar G, Dubois B, Emre M et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol.* 2007; 14: e1–e26.

## Referencias clave

- Aarsland D, Ballard C, Rongve A et al. Clinical trials of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012; 12: 492–501.
- Ballard CG, Waite J, Birks J. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 1: CD003476.
- Choi KH, Wykes T, Kurtz MM. Adjunctive pharmacotherapy for cognitive deficits in schizophrenia: Meta-analytical investigation of efficacy. *Br J Psychiatry.* 2013; 203: 172–178.
- Di Santo SG, Prinelli F, Adorni F et al. A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2013; 35: 349–361.
- Jaturapatporn D, Isaac MG, McCleery J, Tabet N. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2: CD006378.
- Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 3: CD006504.
- Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 9: CD009132.
- Saddichha S, Pandey V. Alzheimer's and non-Alzheimer's dementia: A critical review of pharmacological and nonpharmacological strategies. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2008; 23: 150–161.
- Sepehry AA, Lee PE, Hsiung GY et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors in Alzheimer's disease with comorbid depression: A meta-analysis of depression and cognitive outcomes. *Drugs Aging.* 2012; 29: 793–806.
- Shah K, Qureshi SU, Johnson M et al. Does use of antihypertensive drugs affect the incidence or progression of dementia? A systematic review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2009; 7: 250–261.
- Tucker I. Management of inappropriate sexual behaviours in dementia: A literature review. *Int Psychogeriatr.* 2010; 22: 683–692.
- Wong WB, Lin VW, Boudreau D, Devine EB. Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013; 22: 345–358.



## Otras lecturas

- Banerjee S, Hellier J, Dewey M et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): A randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet*. 2011; 378(9789): 403–411.
- Birks J, López-Arrieta J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; 3: CD000147.
- McKeith I, Dickson D, Emre M et al. Dementia with Lewy Bodies: Diagnosis and management: Third report of the DLB consortium. *Neurology*. 2005; 65: 1863–1872.
- Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – Meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2009; 119: 252–265.
- Tampi RR, Tampi DJ. Efficacy and tolerability of benzodiazepines for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: A systematic review of randomized controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2014; 29: 565–574.
- van de Glind EMM, van Enst WA, van Munster BC et al. Pharmacological treatment of dementia: A scoping review of systematic reviews. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013; 36: 211–228.
- Yi-Chun Y, Wen-Chen O. Mood stabilizers for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: An update review. *Kaohsiung J Med Sci*. 2012; 28: 185–193.



# Capítulo 9

## **Fármacos usados en trastornos de la personalidad y alteraciones conductuales**

Birgit A. Völlm e Ian M. Anderson

- Este capítulo combina dos temas clínicos más bien dispares: el tratamiento farmacológico de los trastornos de personalidad y la tranquilización rápida (TR).
- No obstante, ambos temas tienen factores en común; a saber:
  - La farmacoterapia se dirige, sobre todo, a los síntomas y la conducta más que enfocarse de manera directa en un trastorno subyacente.
  - El tratamiento farmacológico sólo está indicado después de que no han funcionado, o no pueden usarse, métodos psicosociales.
  - Se requiere la consideración cuidadosa de los riesgos y beneficios en situaciones individuales.
  - Se carece de evidencia de alta calidad.

# TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

## Antecedentes

- ☐ La investigación y la evidencia relacionadas con el tratamiento farmacológico de los trastornos de la personalidad son relativamente pobres.
- ☐ A la fecha, las pruebas clínicas en general han estudiado a pocos pacientes, con tratamientos breves (semanas), medidas de resultados incompatibles y tasas altas de abandono.
- ☐ A pesar de la limitada evidencia, es común prescribir medicamentos, a menudo más de uno, a muchos pacientes con el trastorno límite de personalidad.
- ☐ Si bien se ha dado un incremento en la investigación, ésta se ha enfocado en particular en pacientes femeninas ambulatorias que presentan un nivel poco severo del trastorno límite de personalidad.
- ☐ En revisiones recientes, Cochrane resumió la evidencia relacionada con los trastornos límite de la personalidad y antisocial de la personalidad, pero en la actualidad no se cuenta con revisiones sistemáticas de cualquiera de los otros trastornos de personalidad.

## Clasificación de los trastornos de personalidad

- ☐ El sistema de clasificación del **DSM-IV** es el más utilizado en la investigación clínica con sujetos que sufren trastornos de personalidad. En el manual principal **del DSM-V** no cambiaron los criterios de diagnóstico, pero se eliminó la distinción entre trastornos de personalidad y otros trastornos mentales.
- ☐ Para recibir el diagnóstico los individuos tienen que cumplir criterios generales para el trastorno de personalidad, así como criterios específicos para cada uno de los 10 diferentes tipos de problemas de personalidad.
- ☐ Los trastornos se organizan en tres grupos (A, B y C; ver la tabla 9-1).

**Tabla 9-1.** Criterios diagnósticos y tipos de trastornos de personalidad (con base en el DSM-IV/5)

### Diagnóstico

Criterios generales para el trastorno de personalidad

Un patrón duradero de experiencia interna y conducta que se desvía marcadamente de las expectativas culturales del individuo con anormalidades en por lo menos dos de las siguientes áreas: cognición, afectividad (respuesta emocional), funcionamiento intrapersonal y control de impulsos.

El patrón es inflexible y generalizado, estable y de larga duración, empieza en la adolescencia o la adultez temprana y da lugar a una perturbación clínicamente significativa o a un deterioro en el funcionamiento.

No es explicado mejor por otro trastorno mental o físico ni por los efectos fisiológicos de alguna sustancia.

Tipos

*Grupo A:* Trastornos de personalidad rara o excéntrica

Paranoide

Esquizoide

Esquizotípica

*Grupo B:* Trastornos de personalidad dramática-emocional-errática

Antisocial

Límite

Histriónica

Narcisista

*Grupo C:* Trastornos de personalidad ansiosa-temerosa

De evitación

Dependiente

Obsesiva-compulsiva

- El sistema de clasificación presenta problemas importantes que han obstaculizado la investigación tanto clínica como básica:
  - Las categorías diagnósticas tienen características que se traslapan, los individuos a menudo son comórbidos para más de un trastorno de personalidad y también es frecuente la comorbilidad con otros trastornos mentales.
  - Esos dos factores significan que las pruebas clínicas, aun cuando apliquen con cuidado los criterios diagnósticos, de manera inevitable estudian muestras heterogéneas de pacientes.
  - Se ha cuestionado la persistencia como definición central del trastorno de personalidad. Un seguimiento reciente de largo plazo halló que el resultado en el trastorno limítrofe de la personalidad es mucho mejor de lo que se pensaba.
- Varios investigadores han sostenido que la patología de la personalidad se concibe mejor con un enfoque dimensional que con uno categórico. En la revisión reciente del DSM-5 no se aceptaron las propuestas ubicadas en esas líneas, pero en la sección III del DSM-5 se incluyó un modelo alternativo híbrido, dimensional-categórico, con el propósito de alentar mayor investigación.

## Problemas teóricos

- La etiología de los trastornos de personalidad es compleja e incluye factores genéticos, biológicos, ambientales y sociales.
- Por ejemplo, en el trastorno límite de la personalidad:
  - En algunos estudios de gemelos la razón estimada de concordancia monocigótica a dicigótica es de 5:1 (es decir, su magnitud es similar a

la de la esquizofrenia).

- Estudios recientes de neuroimagenología sugieren cambios funcionales y estructurales en las áreas involucradas en el procesamiento de las emociones y el estrés en los lóbulos frontal y temporal.
- Hay una clara asociación con el trauma en la niñez temprana.
- Se han hecho intentos por vincular las dimensiones de las personalidades normal y anormal con sistemas neurotransmisores específicos, con el fin de ofrecer una base para la farmacoterapia. Cloninger y sus colegas propusieron una psicobiología del temperamento (tendencias heredadas) y el carácter (rasgos de personalidad adquiridos del ambiente) que relaciona:
  - **La búsqueda de novedad** (tendencia heredada a la actividad exploratoria y a la excitación intensa en respuesta a estímulos novedosos) con la función dopaminérgica.
  - **La evitación del daño** (tendencia heredada a responder con intensidad a los estímulos aversivos y a evitar el castigo, la novedad y la ausencia de recompensa) con la función serotoninérgica.
  - **La dependencia de la recompensa** (tendencia heredada a responder con intensidad ante la recompensa y a mantener la conducta recompensada) con la función noradrenérgica.
  - Por desgracia, existe poco apoyo empírico para esta idea. No obstante, constituye un marco de referencia útil, un estímulo para la investigación y un incentivo para pensar en la personalidad de forma que trascienda la clasificación puramente descriptiva.
- La farmacoterapia para los individuos con trastornos de personalidad se basa en tres pilares principales:
  - La presunción de un **espectro de enfermedad** con un trastorno mental equivalente (p. ej., antipsicóticos para el espectro que incluye al trastorno de personalidad paranoide y la esquizofrenia; ansiolíticos e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina para el espectro que va del trastorno de personalidad por evitación al trastorno de ansiedad).
  - **Alivio de los síntomas** en lugar de tratamiento para el trastorno central. Es notable, por ejemplo, que en algunos estudios del trastorno límite de personalidad los antipsicóticos pueden tener efectos benéficos que no se limitan a los “síntomas similares a la psicosis”, sino que impactan en el estado de ánimo y la tendencia a la conducta autolesiva.
  - **Bases teóricas** (p. ej., el uso de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina para tratar condiciones en que se supone un nivel bajo de

ésta, como la agresión, la impulsividad y las tendencias suicidas, con base en la presunta neuroquímica de los tipos temperamentales de Cloninger).

## Tratamiento psicológico de los trastornos de personalidad

- Las terapias psicológicas proporcionan el soporte para el tratamiento de los trastornos de personalidad.
- Revisiones sistemáticas enfatizan el uso de formas específicas de psicoterapia para el trastorno límite de personalidad; la terapia conductual dialéctica es la que cuenta con la mejor base de evidencia. Las pruebas con control aleatorio también apoyan el tratamiento basado en la mentalización, la terapia enfocada en la transferencia y la terapia interpersonal; se observa un crecimiento de la base de evidencia que apoya la eficacia de dichos tratamientos.
- En el caso del trastorno antisocial de la personalidad, la mejor base de evidencia corresponde a los enfoques basados en la terapia cognitivo-conductual (TCC).

## Tratamiento farmacológico del trastorno limítrofe de la personalidad (ver la tabla 9-2)

| Tabla 9-2. Fármacos con evidencia de pruebas con control aleatorio que apoyan su uso en trastornos de personalidad |                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Trastorno/síntomas objetivo                                                                                        | Fármaco                                        |
| Trastorno esquizotípico de personalidad                                                                            |                                                |
| Gravedad general del síntoma, síntomas positivos y negativos                                                       | Risperidona <sup>a</sup>                       |
| Síntomas generales de personalidad esquizotípica                                                                   | Risperidona                                    |
| Trastorno limítrofe de personalidad                                                                                |                                                |
| Gravedad general del síntoma                                                                                       | Quetiapina <sup>b</sup>                        |
| Problemas interpersonales                                                                                          | Haloperidol<br>Topiramato<br>Valproato         |
| Impulsividad                                                                                                       | Lamotrigina<br>Topiramato<br>Valproato         |
| Conducta suicida, autolesiva                                                                                       | Flupentixol decanoato<br>Ácidos grasos omega-3 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inestabilidad afectiva                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Aripiprazol<br>Fluvoxamina<br>Lamotrigina<br>Olanzapina <sup>c</sup><br>Valproato               |
| Ira intensa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Aripiprazol<br>Haloperidol<br>Lamotrigina<br>Olanzapina <sup>c</sup><br>Topiramato<br>Valproato |
| Síntomas psicóticos transitorios <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Aripiprazol<br>Olanzapina <sup>c</sup><br>Topiramato                                            |
| Trastorno antisocial de la personalidad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                 |
| Agresión impulsiva                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Fenitoína                                                                                       |
| Trastorno de personalidad por evitación                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                 |
| Gravedad general del síntoma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Moclobemida <sup>d</sup>                                                                        |
| <p>En la actualidad no existen pruebas con control aleatorio que apoyen la efectividad de la farmacoterapia para los síntomas de temor al abandono, alteración de la identidad o sentimientos de vacío.</p> <p><sup>a</sup> Dosis baja de hasta 2 mg al día</p> <p><sup>b</sup> Las dosis más bajas parecen ser mejores que las moderadas</p> <p><sup>c</sup> Puede incrementar la ideación suicida y las conductas autolesivas</p> <p><sup>d</sup> Fobia social comórbida; sólo son eficaces las dosis altas.</p> |                                                                                                 |

- ☐ Los lineamientos de NICE no apoyan en la actualidad el empleo de la farmacoterapia para el trastorno límite de la personalidad o sus síntomas, a excepción del uso de sedantes (antihistaminas) por un lapso breve (hasta una semana) en casos de crisis.
- ☐ Otras directrices y revisiones sistemáticas identifican cierta evidencia que apoya el uso de la farmacoterapia (ver la tabla 9-2).
- ☐ Se observa un crecimiento en la base de evidencia, con el inicio de pruebas con control aleatorio más grande y de mayor calidad, así como menores tasas de abandono y mayor fidelidad diagnóstica. Sin embargo, subsiste la falta de consenso respecto a las medidas de resultados y a la confianza en el análisis de la subescala.
- ☐ La mayoría de los tratamientos farmacológicos no influyen en la gravedad total del trastorno límite de personalidad ni cambian algunos síntomas centrales (sentimientos crónicos de vacío, alteración de la identidad, disociación y evitación del abandono).
- ☐ No obstante, ciertos medicamentos han demostrado tener un efecto positivo en otros síntomas objetivo.



- Los enfoques farmacológicos se centran en tres clases principales de fármacos: antipsicóticos, antidepresivos y “estabilizadores del estado de ánimo”, y diferentes clases de fármacos parecen prometedores para diversos perfiles de síntomas.

#### *Antipsicóticos (ver el capítulo 3)*

- Se dispone de pruebas con control aleatorio contra placebo para antipsicóticos de primera (haloperidol, flupentixol, decanoato, loxapina y tiotixeno) y segunda generaciones (aripiprazol, olanzapina, quetiapina y ziprasidona).
- A excepción de la olanzapina y la quetiapina, las estimaciones del efecto de todos los tratamientos se basan en una única prueba con control aleatorio.
  - Se ha demostrado que el **haloperidol** tiene un efecto positivo en los problemas interpersonales y de ira, pero no en la impulsividad y los síntomas psicóticos.
  - El **flupentixol decanoato** puede disminuir las conductas de automutilación.
  - El **aripiprazol** puede ser eficaz para reducir los síntomas de ira, impulsividad, conductas de automutilación, problemas interpersonales y síntomas psicóticos.
  - La **olanzapina** puede reducir la ira, la inestabilidad afectiva y los síntomas psicóticos, pero no la impulsividad; sin embargo, en comparación con el placebo, también puede aumentar la ideación suicida y la propensión a provocarse daño.
  - La **quetiapina** puede disminuir la gravedad general de los síntomas y la discapacidad; las dosis más pequeñas son más benéficas que las moderadas.
  - La **clozapina** puede ser de utilidad en el trastorno límite de la personalidad severo, pues permite controlar los síntomas psicóticos, la inestabilidad afectiva y la propensión a provocarse daño; empero, la evidencia proviene sólo de reportes de casos y de pequeños estudios de etiqueta abierta.
  - Algunos antipsicóticos parecen tener un efecto positivo en la psicopatología general y asociada, como la depresión y la ansiedad.

#### *Antidepresivos (ver el capítulo 4)*

- Los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), los inhibidores de la monoaminoxidasa (fenelzina) y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (fluoxetina y fluvoxamina) han sido evaluados en pruebas con control aleatorio, pero la evidencia sobre su eficacia ha sido decepcionante.
- En ninguna de esas pruebas se ha encontrado beneficio para los síntomas de la ira, la impulsividad, la ideación suicida, las conductas autolesivas, los problemas interpersonales o la psicosis.
- Una prueba encontró que la fluvoxamina produce mejoría en la inestabilidad afectiva.
- Se ha demostrado que la amitriptilina, pero no los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, disminuye los síntomas depresivos.

#### *“Estabilizadores del estado de ánimo” (ver el capítulo 5)*

- Aunque existen estudios de etiqueta abierta para el litio y la fenitoína, su uso en el trastorno límite de personalidad debe hacerse con extrema precaución debido a su perfil de efectos secundarios.
- En las pruebas con control aleatorio se han encontrado los siguientes efectos importantes:
  - El **valproato** ha sido útil en la reducción de la ira, la impulsividad, la inestabilidad afectiva y los problemas interpersonales, pero no para tratar la impulsividad o la ideación suicida.
  - La **lamotrigina** ha demostrado un efecto positivo en los síntomas de ira, impulsividad e inestabilidad afectiva.
  - El **topiramato** ha probado disminuir la ira, impulsividad, problemas interpersonales y síntomas psicóticos.
  - En pruebas con control adecuado no se encontró que la **carbamazepina** produjera beneficios significativos.

#### *Otros agentes*

- Las benzodiazepinas se utilizan a menudo (o terminan siendo usadas por diversas razones, incluyendo la “autoprescripción”) en pacientes con trastorno de personalidad. Sin embargo:
  - No existe evidencia sustancial de que esta clase de fármacos sea de valor y existe un riesgo teórico de desinhibición.
  - En esos pacientes el riesgo de dependencia puede ser mayor.
  - Por consiguiente, se aplican las consideraciones usuales: limitar la dosis

y la duración del uso, supervisar la tolerancia y el incremento de la dosis (ver el capítulo 6).

- Evidencia obtenida recientemente en pruebas con control aleatorio demostró que los ácidos grasos omega-3 son efectivos en la reducción de tendencias suicidas y síntomas depresivos.

## Tratamiento farmacológico para el trastorno antisocial de personalidad (ver la tabla 9-2)

- Las directrices de NICE no apoyan en la actualidad el empleo de la farmacoterapia para el trastorno antisocial de personalidad o sus síntomas.
- Una revisión de Cochrane reportó evidencia obtenida de una prueba con control aleatorio que apoya el uso de la fenitoína para disminuir la frecuencia e intensidad de la agresión en prisioneros.
- Históricamente se ha empleado litio y carbamazepina para disminuir la impulsividad y la agresión, pero se carece de evidencia de calidad que apoye su eficacia.
- Existe evidencia limitada, obtenida en pruebas con control aleatorio, que sugiere que la nortriptilina y la bromocriptina pueden tener efecto sobre la ansiedad en pacientes con trastorno antisocial de personalidad y dependencia del alcohol.

## Tratamiento farmacológico de otros trastornos de la personalidad (ver la tabla 9-2)

- La evidencia que apoya el uso de la farmacoterapia en otros trastornos de la personalidad es todavía más limitada y en la actualidad no se dispone de directrices al respecto.
- Una prueba con control aleatorio demostró que la risperidona reduce síntomas positivos y negativos, así como su gravedad general, en el trastorno esquizotípico de la personalidad, pero otro estudio no encontró efecto.
- Algunos estudios han demostrado que los antipsicóticos son eficaces para disminuir la conversión a esquizofrenia en aquellos pacientes con “estados mentales en riesgo”, los cuales pueden incluir síntomas del trastorno esquizotípico de la personalidad.
- Un estudio grande con control aleatorio realizado en individuos con

trastorno de personalidad por evitación demostró que dosis altas de moclobemida, en comparación con dosis bajas, tenían un efecto positivo en la mejoría general.

## Principios de la farmacoterapia para el trastorno de personalidad

Es necesario considerar los siguientes factores basados en los principios de la buena práctica clínica:

- ☐ Brindar al paciente una explicación detallada de cualquier farmacoterapia propuesta: analizar los efectos secundarios y acordar con él los objetivos y resultados deseados.
- ☐ Ajustar el medicamento al perfil de síntomas del paciente: ningún fármaco tratará el “trastorno de personalidad”, pero algunos pueden aliviar síntomas específicos.
- ☐ Establecer algunos síntomas objetivo y acordar la manera de evaluarlos (p. ej., una simple escala de calificación).
- ☐ Cuando sea posible, evitar la polifarmacia y evaluar un agente a la vez.
- ☐ Hacer un plan conjunto en el que se especifique el agente y la duración de la prueba. Planificar la frecuencia de las revisiones y bosquejar los pasos siguientes en caso de que el resultado no sea satisfactorio.
- ☐ Descontinuar los medicamentos que han sido probados con una dosis satisfactoria por un tiempo razonable no han dado signo **alguno** de beneficio (6 a 8 semanas es una buena regla práctica). En el caso de descontinuar algún medicamento, disminuir la dosis de forma gradual.
- ☐ Considerar la toxicidad potencial y limitar el tamaño de la prescripción en los pacientes que muestran conducta autolesiva.

## TRANQUILIZACIÓN RÁPIDA (TR)

- La tranquilización rápida es el uso de un medicamento psicotrópico para controlar la agitación y la conducta amenazante o destructiva. Su propósito es calmar o sedar un poco al paciente para disminuir el riesgo y permitir la evaluación psiquiátrica.
- NICE publicó directrices exhaustivas sobre el manejo a corto plazo de la conducta violenta que abarcan una amplia variedad de temas, desde los aspectos ambientales y psicosociales, como la reducción de la intensidad, hasta la capacitación del personal y las revisiones posteriores al incidente. Las directrices actualizadas de NICE, publicadas en 2015, utilizan el término tranquilización rápida para referirse sólo a la medicación administrada por vía parenteral.

### Manejo ambiental y psicológico

- Los primeros pasos en el tratamiento de alteraciones conductuales agudas no involucran el uso de fármacos.
- Deben enfatizarse los esfuerzos por “persuadir” al paciente mientras se presta atención a las cuestiones ambientales y a la seguridad y dignidad del paciente, el personal clínico y otras personas.
- Incluso en la situación más urgente es importante dar la debida consideración a la evaluación: el diagnóstico, los factores, interpersonales y de soporte son todos relevantes.
- Es necesaria la capacitación adecuada de todo el personal.

### Manejo farmacológico

#### *Consideraciones generales*

- Si bien los objetivos de la tranquilización rápida son los síntomas y la conducta y no el trastorno subyacente, en muchos casos se presentará un trastorno psicótico en los servicios psiquiátricos, aunque la manía, el trastorno de personalidad, la intoxicación por drogas y la angustia general pueden ser factores importantes.
- Desde hace poco tiempo se ha enfatizado que el resultado deseado de la tranquilización rápida es que el paciente receptor esté “tranquilo y consciente”, más que “somnoliento”.
- La tranquilización rápida debe darse siempre en el contexto del manejo psicológico y ambiental, y no ser un sustituto de éste.

- ☐ La tranquilización rápida no está exenta de riesgos, cualquiera que sea el agente utilizado, y la seguridad es una consideración primordial. Es necesario sopesar su uso contra el riesgo de no dar un tratamiento adecuado para la alteración conductual.
- ☐ Si las medidas generales no farmacológicas resultan ineficaces o inapropiadas, la primera ruta de elección es entonces la administración oral. Sólo si ésta demuestra ser poco práctica debería considerarse la parenteral.
- ☐ El escalamiento de las situaciones y la historia previa deberían dirigir la elección del momento oportuno para la tranquilización rápida; la administración oral temprana puede hacer innecesaria la administración posterior de fármacos por vía parenteral.
- ☐ Debe registrarse un plan de tratamiento claro que incluya el momento y dosis de la administración posterior de medicamentos.
- ☐ El plan de manejo debe revisarse de manera regular y por lo menos cada 24 horas.
- ☐ Siempre que sea posible, deben determinarse y respetarse los deseos del paciente, incluyendo los documentados en declaraciones anticipadas.

### *Elección de medicamentos para la tranquilización rápida*

- ☐ La elección del agente o agentes se centra en los antipsicóticos, las benzodiazepinas o ambos (en la tabla 9-3 se encuentran los fármacos que suelen usarse en la tranquilización rápida y comentarios sobre medicamentos individuales).

| Tabla 9-3. Fármacos de uso actual para la tranquilización rápida |      |               |                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------|------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fármaco                                                          | Oral | Parenteral    | Comentarios y precauciones                                                                                                                                                            |
| <i>Antipsicóticos<sup>a</sup></i>                                |      |               |                                                                                                                                                                                       |
| Aripiprazol                                                      | +    | +             | Vigilar la sedación si se combina con BDZ                                                                                                                                             |
| Clorpromazina                                                    | +    | No utilizar   | Poca evidencia de PCA. No es recomendado por NICE por preocupaciones cardíacas e hipotensión.                                                                                         |
| Haloperidol <sup>b</sup>                                         | +    | +             | Precaución en pacientes que no han recibido antipsicóticos y con otros antipsicóticos. Se recomienda ECG. Usar con anticolinérgicos. De ser necesario puede combinarse con lorazepam. |
| Olanzapina                                                       | +    | + Sólo uso IM | No se administre por vía IM en el lapso de una hora después de la administración intramuscular de lorazepam, por preocupaciones de depresión cardiorrespiratoria.                     |
| Risperidona                                                      | +    | ND            |                                                                                                                                                                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |             |               |                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Ziprasidona</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | +           | +             | Más efectos cardíacos que el haloperidol. No está disponible en Europa.                                                                                     |
| <i>Acetato de zuclopentixol (acufase)</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | ND          | + Sólo IM     | No utilizar en pacientes que no hayan recibido antipsicóticos; usar sólo en caso de inyección IM repetida, alteración prolongada, buena respuesta previa.   |
| <i>Benzodiazepinas</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |             |               |                                                                                                                                                             |
| Diazepam                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | +           | + Sólo uso IV | No se recomienda de manera rutinaria.                                                                                                                       |
| Lorazepam <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | +           | +             | Diluir con igual volumen de solución salina o agua. No mezclar en la misma jeringa como antipsicótico.                                                      |
| Midazolam                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | No utilizar | +             | Limitado por una vida media muy corta (2 a 3 horas). Puede darse por vía bucal. Evidencia no concluyente sobre su eficacia en comparación con alternativas. |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |             |               |                                                                                                                                                             |
| <i>Otros</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |             |               |                                                                                                                                                             |
| <i>Prometazina<sup>b</sup></i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | +           | +             | Antihistamina. Se utilizó de manera segura con haloperidol en PCA grandes y puede disminuir los EPSE.                                                       |
| <i>Paraldehído</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | No utilizar | + Sólo uso IM | Se usa sólo de manera excepcional. Evitar el más breve contacto con jeringas de plástico (disuelve el plástico).                                            |
| <p>Consultar el Formulario Nacional Británico y las directrices locales y de NICE para conocer dosis y uso en situaciones clínicas.</p> <p>+, disponible; BDZ, benzodiazepina; EPSE, efectos secundarios extrapiramidales; IM, intramuscular; IV, intravenosa; ND, no disponible; PCA, prueba con control aleatorio.</p> <p><sup>a</sup> Los antipsicóticos se asocian con mayor riesgo de apoplejía en pacientes con demencia.</p> <p><sup>b</sup> Recomendado por NICE (2015) para uso parenteral.</p> |             |               |                                                                                                                                                             |

- ☐ Las preparaciones líquidas o tabletas solubles son útiles para asegurar la absorción en los casos en que los medicamentos se administran por vía oral.
- ☐ Un antipsicótico es una elección razonable si también es un tratamiento apropiado para un trastorno psicótico subyacente; de otro modo, debe considerarse el lorazepam.
- ☐ La combinación de haloperidol y lorazepam suele usarse en situaciones clínicas más graves, pese a la poca evidencia de que la administración individual de cualquiera de esos medicamentos resulte benéfica.
- ☐ En general es poca la evidencia obtenida de pruebas de calidad que apoya la eficacia y seguridad de los fármacos usados en la tranquilización rápida. Dos revisiones de Cochrane compararon las benzodiazepinas y el haloperidol con otros medicamentos para la agresión o agitación inducidas por psicosis:
  - Aunque no se detectaron diferencias significativas en la eficacia de las

benzodiazepinas, los antipsicóticos y su combinación, la administración individual de benzodiazepinas provoca menos efectos secundarios extrapiramidales, mientras que la combinación tiene mayor efecto sedante.

- El haloperidol, el aripiprazol, la olanzapina, la risperidona y la ziprasidona tienen eficacia similar, pero el haloperidol ocasiona más efectos secundarios extrapiramidales que el resto.
- En comparación con el haloperidol, la olanzapina es más sedante y la ziprasidona provoca más efectos cardíacos adversos.
- La combinación de haloperidol y prometazina (un fármaco antihistamínico y antimuscarínico) parece ser más eficaz que la administración separada de lorazepam o haloperidol y tener menos efectos secundarios extrapiramidales que el último.

#### ☐ Administración parenteral

- Abundan los lineamientos sobre la administración parenteral. Una revisión reciente de 45 directrices de organizaciones nacionales de servicios de salud en Reino Unido halló que los fármacos más recomendados para uso intramuscular eran lorazepam, haloperidol y olanzapina, pero también incluyeron a otras benzodiazepinas, antipsicóticos, prometazina y paraldehído.
- Se presta particular atención a los efectos cardíacos y secundarios extrapiramidales como limitaciones importantes de los antipsicóticos, en particular si se administran por vía intravenosa (es cuestionable que esto esté siempre justificado). En particular, el haloperidol se asocia con efectos cardíacos y el riesgo de efectos secundarios extrapiramidales (si se usa en combinación con un fármaco anticolinérgico), por lo que debe considerarse recurrir a un fármaco de segunda generación, como olanzapina o aripiprazol.
- La preocupación principal respecto a la administración parenteral de las benzodiazepinas es la depresión respiratoria (en especial si se han tomado otros fármacos sedantes). En la actualidad parece que una opción más segura y práctica es la aplicación intramuscular de lorazepam. La desinhibición inducida por benzodiazepinas luce poco probable en una situación aguda, pero es una posible razón por la que la combinación de haloperidol con midazolam parece ser menos eficiente que otros fármacos en una prueba con control aleatorio.
- El tratamiento parenteral sólo debería aplicarse si es posible realizar una cuidadosa observación y supervisión, si existen instalaciones para



reanimación y si se cuenta con flumazenil (antagonista de las benzodiazepinas) cuando se usa lorazepam.

- En la actualización de sus directrices publicada en 2015, NICE recomienda el uso individual de lorazepam o de haloperidol con prometazina por vía intramuscular. Debería usarse lorazepam si el paciente no ha recibido antes antipsicóticos, si no se ha practicado un ECG o si existe evidencia de enfermedad cardiovascular.
- ☐ No es inusual que se usen dosis elevadas de medicamentos, ya sea con conocimiento o de manera inadvertida. Cuando sea necesario usar dosis elevadas de antipsicóticos es conveniente buscar orientación sobre su prescripción (p. ej., la declaración por consenso del *Royal College of Psychiatrists*; ver la sección “Directrices”).
- ☐ El manejo de la alteración conductual va más allá de la fase aguda. Es tan importante planear el manejo regular del tratamiento farmacológico como abordar el impacto que éste tiene en el paciente y el personal.

## **RECONOCIMIENTO**

Ésta es una actualización y revisión del capítulo elaborado por Ian C. Reid y publicado en la tercera edición.

# BIBLIOGRAFÍA

## Directrices

- National Institute for Health and Care Excellence. Violence and aggression: Shortterm management in mental health, health and community settings. *NICE guideline* 10. 2015; <http://www.nice.org.uk/guidance/ng10>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Antisocial personality disorder: Treatment, management and prevention. *NICE Clinical Guideline* 77. 2009; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg77>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Borderline personality disorder: Treatment and management. *NICE Clinical Guideline* 78. 2009; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg78>.
- Royal College of Psychiatrists. Consensus statement on high-dose antipsychotic medication. *Council Report CR190*. 2014; <http://www.rcpsych.ac.uk/usefulresources/publications/collegereports/cr/cr190.aspx>.

## Referencias clave

- Bateman AW, Tyrer P. Personality Disorder: No Longer a Diagnosis of Exclusion: PolicyImplementation Guidance for the Development of Services for People with Personality Disorder. Department of Health. 2003; <http://www.publications.doh.gov.uk/mentalhealth/personalitydisorder.htm>.
- Gibbon S, Duggan C, Stoffers JM et al. Psychological interventions for antisocial personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(6): CD007668.
- Gillies D, Sampson S, Beck A, Rathbone J. Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(4): CD003079.
- Khalifa N, Duggan C, Lieb K, Stoffers JM, Huband N, Völlm B, Ferriter M. Pharmacological interventions for antisocial personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(8): CD007667.
- Koenigsberg HW, Reynolds D, Goodman M et al. Risperidone in the treatment of schizotypal personality disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64: 628–634.
- Powney MJ, Adams CE, Jones H. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(11): CD009377.
- Stoffers JM, Völlm B, Rücker G, Timmer A, Huband N, Lieb K. Pharmacological interventions for borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(6): CD005653.
- Stoffers JM, Völlm B, Rücker G, Timmer A, Huband, N, Lieb K. Psychological interventions for borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(8): CD005652.

## Lecturas adicionales

- Ahmed U, Jones H, Adams CE. Chlorpromazine for psychosis induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(4): CD007445.
- American Psychiatric Association. Personality disorders. American Psychiatric Publishing. 2013; <http://www.dsm5.org/Documents/Personality%20Disorders%20Fact%20Sheet.pdf>.
- Baker-Glenn E, Steels M, Evans C. Use of psychotropic medication among psychiatric outpatients with personality disorder. *Psychiatrist*. 2010; 34: 83–86.
- Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*. 1993; 50: 975–990.
- Innes J, Sehti F. Current rapid tranquillisation documents in the UK: A review of the drugs recommended, the routes of administration and clinical parameters influencing their use. *J*

- Psychiatr Intensive Care*. 2013; 9:110–118.
- Jayakody K, Gibson RC, Kumar A, Gunadasa S. Zuclopenthixol acetate for acute schizophrenia and similar serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(4): CD000525.
- McAllister-Williams RH, Ferrier IN. Rapid tranquillisation: Time for a reappraisal of options for parenteral therapy. *Br J Psychiatry*. 2002; 180: 485–489.
- Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 12th edn. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd., 2015.
- Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Silk KR. The longitudinal course of borderline psychopathology: 6-year prospective follow-up of the phenomenology of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 274–283.



## Capítulo 10

# **Tratamientos farmacológicos para trastornos de niños y adolescentes**

David R. Coghil

## ANTECEDENTES

- Cambios en las regulaciones en EUA y la Unión Europea dieron lugar a un incremento en las pruebas clínicas sobre la salud mental de niños y adolescentes, aunque todavía sucede que, para muchos trastornos, la investigación se ha visto rebasada por el aumento en el uso de medicamentos.
- La consecuencia de lo anterior es la relativa carencia de una base empírica que fundamente la toma de decisiones relacionadas con la prescripción.
- Esto es importante toda vez que los niños no son “adultos en miniatura”.
  - Es casi seguro que su cerebro en desarrollo reaccione de manera diferente a los medicamentos psicoactivos.
  - Las diferencias en el metabolismo hacen probable que exhiban perfiles de efectos secundarios distintos a los observados en los adultos.

# TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

- El diagnóstico del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH):
  - El DSM-5 requiere un inicio temprano, niveles generalizados y extremos de conducta **inatenta, impulsiva e hiperactiva** que dé lugar a un **deterioro** y **discapacidad** importantes en diversos escenarios y que no es explicada por otros trastornos.
  - El CIE-10 restringe el diagnóstico de **trastorno hipercinético** a quienes presentan una modalidad del TDAH que es más severa, generalizada y que genera más deterioro.
- Epidemiología:
  - La prevalencia alcanza 5% (trastorno hipercinético alrededor de 1.5%) y es de 2 a 3 veces más probable en niños que en niñas.
  - Presenta una elevada comorbilidad, en especial con el trastorno oposicionista desafiante y con desórdenes de conducta.
- En muchos lugares del mundo (entre los que se encuentran EUA y Reino Unido) el trastorno se diagnostica en exceso, pero paradójicamente sólo se identifica y se trata de forma correcta a una pequeña proporción de quienes lo presentan.
- Curso y resultado:
  - Es una condición crónica que se extiende a la adolescencia y la adultez.
  - Cuando no se trata suele asociarse con dificultades educativas y laborales, problemas en las relaciones, más accidentes, abuso de sustancias y delincuencia.
  - Evidencia reciente indica que el tratamiento disminuye los síntomas, mejora la calidad de vida y reduce los deterioros funcionales.

## Antecedentes científicos

Aunque no se entiende del todo la etiología del TDAH, cada vez es mayor la evidencia que apoya una base biológica del mismo.

### *Estudios genéticos*

- Se calcula que la heredabilidad del TDAH es mayor a 0.7.
- Genética molecular:
  - Se ha reproducido la evidencia que implica a los genes de la dopamina



(D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, el transportador de dopamina).

- Se cuenta con evidencia preliminar que implica a los receptores D<sub>1</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, a la enzima DA-β-hidroxilasa y a la proteína asociada a sinaptosoma 25 (SNAP-25, involucrada en la regulación de la liberación de neurotransmisor).
- Es poligénica con una pequeña contribución de cada gen (razones de probabilidad 1.2 a 1.9).

#### *Factores ambientales*

- Existe evidencia de que contribuyen al riesgo de desarrollar TDAH de:
  - Factores prenatales y perinatales (p. ej., alcohol, nicotina, bajo peso al nacer, complicaciones obstétricas y, quizá, la exposición intrauterina al valproato).
  - Contaminantes ambientales como plomo, bifenilos policlorados (PSB) y mercurio.

#### *Imagenología cerebral y electrofisiología*

- Se han demostrado anomalías estructurales y funcionales en muchas regiones del cerebro, entre ellas las áreas corticales frontales, temporales y parietales, los ganglios basales, las áreas callosas y el cerebelo.
- Las anomalías son evidentes en una etapa temprana del desarrollo, no son progresivas y no parecen ser consecuencia del tratamiento con estimulantes.

#### *Neuropsicología*

- Se cuenta con estudios que demuestran déficits en funciones cognitivas de orden superior que incluyen la memoria de trabajo, la inhibición y procesos motivacionales, así como aspectos más básicos de la cognición, como la memoria espacial, la regulación temporal y la percepción del tiempo.

#### *Neurotransmisores*

- Existe evidencia convergente de una alteración de catecolaminas que proviene de:
  - Modelos animales.
  - Hallazgos de genética molecular.
  - Estudios de imagenología funcional.
  - La eficacia del tratamiento con estimulantes (efectos dopaminérgicos) y

fármacos noradrenérgicos.

## Manejo del TDAH

- ☐ Por lo regular está indicada la intervención multimodal que debe enfocarse en los síntomas centrales del TDAH y problemas asociados o comórbidos.
- ☐ Debe tenerse acceso a intervenciones psicológicas y educativas, con medicamentos y dieta, y su uso debe ser dirigido por un plan de tratamiento individualizado.
- ☐ Los tratamientos no farmacológicos incluyen:
  - **Medidas psicoeducativas:** la educación y el consejo deben ser universales y ser la base de cualquier tratamiento ofrecido.
  - **Entrenamiento de los padres e intervenciones conductuales familiares:** se dispone de muchos enfoques y manuales de tratamiento basados en la evidencia. Su eficacia ha sido demostrada en pruebas con control aleatorio individuales, aunque ha sido cuestionada por metaanálisis recientes.
  - **Intervenciones conductuales (en preescolar o en la escuela):** son eficaces en la disminución de la conducta hiperactiva y en la promoción del ajuste social; ningún esquema ha demostrado ser superior a otros.

## Tratamientos farmacológicos

### *Fármacos estimulantes*

- ☐ Se han utilizado desde 1937 para tratar los síntomas del TDAH.
- ☐ Los estimulantes cuyo uso está autorizado en EUA son **metilfenidato**, **dexanfetamina** y **lisdexanfetamina**.
- ☐ En EUA también está autorizado el uso de **sales mixtas de anfetamina** (Adderall®, que contiene 25% de levoanfetamina y 75% de dextroanfetamina), **dexmetilfenidato** (el D-isómero del metilfenidato) y la **metanfetamina**.
- ☐ Mecanismo de acción (ver también el capítulo 1):
  - Metilfenidato es un bloqueador del transportador de dopamina.
  - Dexanfetamina bloquea al transportador de dopamina y estimula la liberación sináptica de dopamina.
  - Lisdexanfetamina es un profármaco de dexanfetamina.
  - Tanto el metilfenidato como la dexanfetamina aumentan los niveles de

dopamina en el núcleo *accumbens*, por lo que tienen potencial de abuso (ver el capítulo 7). Sin embargo, la mejor evidencia disponible sugiere que el tratamiento del TDAH con estimulantes no incrementa, y de hecho puede disminuir, la probabilidad del abuso posterior de sustancias.

- Los efectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y clínicos de las preparaciones de liberación inmediata de metilfenidato y dexanfetamina son muy similares:
  - Vida media corta ( $t_{1/2}$  = 3 horas), rápido inicio de acción ( $t_{\max}$  = 1.5 horas) y duración breve de la acción (de 3 a 4 horas).
  - Requiere dosis múltiples diarias (2 o 3 veces al día).
  - Según estudios comparativos, la duración de la acción de Adderall parece ser mayor que la del metilfenidato de liberación inmediata.
- Las preparaciones de metilfenidato de liberación prolongada aumentan la duración de la acción a entre 8 y 12 horas. Las diversas preparaciones contienen proporciones distintas de metilfenidato de liberación inmediata y prolongada, lo que ofrece diferentes perfiles de biodisponibilidad durante el día.
- Adderall XR es una preparación de liberación prolongada que se basa en la tecnología de cuentas, cuyo diseño le permite conservar su eficacia durante más de 12 horas.
- Lisdexanfetamina permanece inactiva hasta que se hidroliza en dexanfetamina. Esto ocurre casi por completo después de la absorción en los glóbulos rojos y da lugar a una duración aproximada de la acción de 13 horas, por lo que sólo se requiere que se administre una vez al día.
- Eficacia:
  - La eficacia a corto plazo para disminuir los síntomas principales del TDAH quedó establecida en un gran número de pruebas con control aleatorio y metaanálisis (con un tamaño promedio del efecto de alrededor de 1.0). Tanto metilfenidato como dexanfetamina son eficaces en cerca de 70% de los casos; aproximadamente 95% de los pacientes tienen una respuesta significativa en términos clínicos a uno u otro fármaco.
  - La eficacia de Adderall en relación con la del metilfenidato de liberación inmediata parece ser pequeña, pero estadísticamente significativa.
  - Su efecto es muy rápido y eso permite observar una respuesta después de la primera toma, aunque se requiere de titulación para establecer la

dosis más eficaz.

- La evidencia relacionada con la eficacia a largo plazo es débil, toda vez que no existen pruebas sobre el tratamiento del TDAH con estimulantes.

☐ Efectos adversos:

- **Más comunes:** disminución del apetito e insomnio, elevación de la presión sanguínea (es probable que todos estos efectos se relacionen con la dosis).
- **Menos comunes:** depresión, irritabilidad e incremento de los tics.
- **Raros:** erupciones y reacciones alérgicas, discrasias sanguíneas y hepatotoxicidad; también es posible que se presenten eventos cardiovasculares graves.

☐ Se recomienda la supervisión de estatura, peso, pulso y presión sanguínea.

☐ Interacciones con fármacos (vea la tabla 10-1).

| Tabla 10-1. Interacciones de fármacos seleccionados con fármacos estimulantes              |                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acción/efecto                                                                              | Fármaco/clase del fármaco                                                                                                                          |
| Inhibición del metabolismo/incremento de la concentración en plasma del fármaco mencionado | Antidepresivos tricíclicos<br>Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina<br>Algunos anticonvulsivos (fenobarbital, fenitoína, primidona) |
| Disminución del efecto terapéutico del fármaco mencionado                                  | Antipsicóticos<br>Bloqueadores de neuronas adrenérgicas (acción antihipertensiva)                                                                  |
| Hipertensión                                                                               | Inhibidores de la monoaminaoxidasa<br>Oxitocina<br>Doxapram                                                                                        |
| Aumento de la concentración en plasma del metilfenidato                                    | Algunos anticonvulsivos (fenobarbital, fenitoína, primidona)                                                                                       |
| Muerte repentina (no se ha demostrado el vínculo causal)                                   | Clonidina                                                                                                                                          |

### Atomoxetina

- ☐ El uso de atomoxetina está autorizado en la Unión Europea y en EUA.
- ☐ Es un inhibidor altamente específico de la recaptura de noradrenalina.
- ☐ Afecta las funciones dopaminérgica y noradrenérgica, y es posible que sus efectos clínicos estén asociados con ambos efectos.
- ☐ No altera los niveles de dopamina en el núcleo *accumbens*, por lo que es

poco probable que se asocie con potencial de abuso.

- Es metabolizado por CYP2D6 hepáticas, pero no se ha reportado asociación entre un estatus pobre del metabolizador y el incremento en los eventos adversos.

□ Eficacia:

- Pruebas con control aleatorio publicadas (todas ellas patrocinadas por la industria) reportaron que la atomoxetina es superior al placebo en la disminución de los síntomas principales del TDAH en todas las edades (tamaño promedio del efecto: 0.7).
- Es difícil interpretar las pruebas con control aleatorio que compararon la atomoxetina con estimulantes debido al diseño de los estudios; sin embargo, los estimulantes parecen tener el efecto más grande.
- Aunque la vida media de la atomoxetina en plasma es breve (alrededor de cuatro horas), la duración de los efectos conductuales es mayor a lo que se predice, con efectos que se mantienen durante el día con una dosis diaria.
- Los efectos pueden verse temprano, pero en algunos pacientes siguen aumentando durante varias semanas; los efectos máximos parecen requerir de varios meses.

□ Efectos adversos:

- Los más comunes son disminución del apetito, vómito, náusea, mareos, astenia y dispepsia.
- Es posible que aumente el riesgo de convulsiones.
- Un mayor riesgo de pensamientos suicidas se ha detectado en estudios de corto plazo realizados en niños con TDAH, pero no en los elaborados con adultos.

□ Indicaciones:

- Por lo regular se considera el tratamiento con estimulantes después de que no hay respuesta o no puede tolerarse la atomoxetina.
- Puede considerarse como tratamiento de elección en los casos en que haya coexistencia con abuso de sustancias, la necesidad de controlar los síntomas de noche o temprano por la mañana, o bien, el deseo de evitar los estimulantes.

### *Guanfacina y clonidina*

- El uso de las preparaciones de liberación prolongada de guanfacina y clonidina está autorizado en EUA; en Europa se realizan en la actualidad estudios con una preparación de guanfacina.

- Ambas son agonistas de adrenoreceptores  $\alpha_2$  que en un inicio se desarrollaron como antihipertensivos.
- Eficacia: un metaanálisis de 11 pruebas con clonidina encontró un tamaño del efecto moderado de 0.58.
- Efectos adversos:
  - Más comunes: somnolencia, cansancio, problemas para dormir, baja presión sanguínea, náusea, dolor estomacal y mareos.
  - Menos comunes: desmayos debidos al ritmo cardiaco bajo e hipotensión.
- Aunque ambas son eficaces administradas de forma independiente, es probable que en la clínica se utilicen como tratamientos complementarios de preparaciones estimulantes.

### *Modafinil*

- Su uso está autorizado para mejorar el estado de alerta en pacientes con somnolencia excesiva asociada con narcolepsia, apnea obstructiva del sueño y trastornos del sueño por cambios en los turnos de trabajo.
  - Los planes para autorizar su uso en el tratamiento del TDAH se detuvieron después de que aparecieron reportes de reacciones dermatológicas raras pero de gravedad (entre las que se sospecha están el eritema multiforme y el síndrome de Steven-Johnson).
  - Promueve un estado de alerta distinto al de las anfetaminas; algunos lo consideran un potenciador cognitivo.
- El mecanismo de acción no está claro e incluye la posible inhibición del transportador de dopamina, activación de neuronas que contienen orexina, liberación de histamina y alteración de glutamato: equilibrio neuronal GABA. Otros mecanismos propuestos son:
  - Acción en los sitios del cerebro que participan en el estado de alerta “normal”, entre los que se encuentra el hipotálamo, sin excitación generalizada del sistema nervioso central.
  - Mejora de las vías hipotálamo-corticales que provocan el mantenimiento de la actividad cortical prefrontal involucrada en funciones ejecutivas de orden superior, coordinación motora-sensorial y conductas dirigidas a metas.
- Tres pruebas con control aleatorio financiadas por la industria farmacéutica demostraron su eficacia en el tratamiento del TDAH (tamaño promedio del efecto de 0.7).
- **Principales efectos secundarios:** insomnio, dolor de cabeza, pérdida de

- apetito y dolor abdominal.
- Bajo potencial de abuso.

#### *Antidepresivos tricíclicos (ver el capítulo 4)*

- Antes eran recomendados en Reino Unido como tercera opción de tratamiento para el TDAH, pero su uso es menos frecuente desde la introducción de la atomoxetina.
- Los antidepresivos tricíclicos se asocian con una gran variedad de efectos secundarios, son tóxicos en caso de sobredosis y deben ser usados con extrema cautela en niños y adolescentes.
- En lo que respecta a su eficacia, una revisión sistemática concluyó que:
  - Los estudios que comparan los estimulantes con antidepresivos tricíclicos tienen muchas limitaciones.
  - La desipramina es más eficaz que el placebo (en Reino Unido se retiró del mercado por preocupaciones sobre su cardiotoxicidad).
  - La evidencia relacionada con la imipramina es insuficiente y los resultados son contradictorios.

### Problemas con la prescripción y orientación clínica para el tratamiento del TDAH

- A pesar de la continua controversia entre el público y en los medios, existe poca evidencia de que los estimulantes o la atomoxetina den lugar a resultados negativos a largo plazo (en la actualidad se realizan estudios para determinar con más certeza esta posibilidad).
- La gran variación en la respuesta de los individuos a los estimulantes requiere una cuidadosa titulación de la dosis con el propósito de lograr un equilibrio entre la disminución de síntomas y los efectos secundarios.
- Las preparaciones de estimulantes de acción más prolongada, que evitan la necesidad de tomar medicamentos tres veces al día (incluso en la escuela), parecen reducir la falta de adherencia al tratamiento, el estigma y la restricción de las actividades.
- Emplear medicamentos para tratar el TDAH es una decisión individual, pero es poco probable que en los casos más severos (p. ej., el trastorno hiperactivo del CIE-10) sean suficientes las medidas no farmacológicas por sí solas.
- En Reino Unido las directrices de NICE recomiendan metilfenidato como primera opción de tratamiento para el TDAH (la *Scottish*

*Intercollegiate Guidelines Network* también sugiere dextanfetamina), lisdexanfetamina y atomoxetina para quienes no logran una respuesta óptima. Tanto el inicio como el manejo de la prescripción deben estar a cargo de un especialista y la atención debe ser compartida con el médico de cabecera.

- El influyente Estudio de Tratamiento Multimodal del TDAH (*MTA study*) demostró la superioridad de un paquete de medicación cuidadosamente manejado y estructurado sobre el manejo conductual y el tratamiento farmacológico no estructurado basado en la comunidad. Los componentes incluían un régimen más intensivo de medicación, titulación inicial de la dosis en ciego, consejo de apoyo, materiales de lectura y consultas mensuales para ajustes de la dosis.



## TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

- En el DSM-5 se integran los distintos aspectos del autismo en un solo diagnóstico de trastorno del espectro autista (TEA), cuyos rasgos centrales son déficits en el funcionamiento social y comunicativo con intereses, actividades y conductas repetitivas.
- Si bien su compleja etiología se entiende poco, existe evidencia de una disminución de serotonina y una alteración en la neurotransmisión de dopamina.
- Las propuestas educativas y conductuales siguen siendo el pilar del tratamiento para niños y adolescentes con el trastorno del espectro autista.

### Tratamientos farmacológicos para el trastorno del espectro autista

- No se dispone de tratamientos farmacológicos efectivos para tratar los principales síntomas del trastorno del espectro autista.
- Los medicamentos pueden desempeñar un papel adyuvante para condiciones específicas como la hiperactividad, la agresión, el retraimiento y las conductas repetitivas, ritualizadas, estereotipadas o autolesivas.

#### *Antipsicóticos (ver el capítulo 3)*

- Los críticos sugieren que los antipsicóticos se usan como una “camisa de fuerza química”, pero, sobre todo en el caso de los antipsicóticos atípicos, esta afirmación no se sustenta en la evidencia.

#### **Antipsicóticos típicos**

- El haloperidol es el medicamento más estudiado en el autismo.
- Evidencia obtenida en pruebas con control aleatorio demuestra que estos fármacos disminuyen, en efecto, una gran variedad de conductas inadaptadas (entre las que se encuentran la hiperactividad, el retraimiento, la agresión, los berrinches, los estereotipos y la labilidad del estado de ánimo) y facilitan la capacidad para relacionarse y el aprendizaje discriminativo.
- Sin embargo, los efectos adversos son frecuentes e incapacitantes:
  - En el corto plazo pueden provocar sedación excesiva y son comunes los

efectos secundarios extrapiramidales.

- Alrededor de una tercera parte de los niños sufren discinesias por abandono y cerca de 10% de ellos presentan discinesia tardía.
- A pesar de su eficacia demostrada, los efectos adversos limitan bastante el uso del haloperidol para tratar el autismo.

### **Antipsicóticos atípicos**

- En EUA está autorizado el uso de risperidona y aripiprazol para el tratamiento de la irritabilidad y la agresión en el trastorno del espectro autista.
- Se ha demostrado que (con independencia de eventos adversos comunes, como somnolencia y fatiga) estos fármacos son eficaces para manejar:
  - Agresión e irritabilidad: el tamaño del efecto para la risperidona alcanza alrededor de 1.2 y va de 0.6 a 0.9 para aripiprazol usado en dosis bajas (los datos de pruebas con control aleatorio también apoyan la eficacia de olanzapina y quetiapina).
  - Berrinches, agresión y conducta autolesiva.
  - Disminución de las estereotipias y conductas repetitivas.
- Efectos adversos:
  - Relativamente comunes: mayor apetito y aumento de peso, fatiga, somnolencia, mareos y babear.
  - Los efectos secundarios extrapiramidales no son comunes, pero se dan con más frecuencia que en los adultos.

### *Otros medicamentos*

- **Metilfenidato, atomoxetina:** su uso en el tratamiento de los síntomas del TDAH (el trastorno suele ser comórbido) es apoyado por directrices clínicas.
- **Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRIs):** según la experiencia clínica, pueden aliviar los síntomas de ansiedad, pero se carece de datos sólidos.
- **Fluvoxamina:** los datos son conflictivos. Una prueba con control aleatorio encontró que disminuye la conducta y los pensamientos repetitivos, el comportamiento inadaptado y la agresión, y que además mejora algunos aspectos de la relación social, en particular el uso del lenguaje. Otra prueba con control aleatorio no reportó que tuviera beneficio en comparación con el placebo.
- **Fluoxetina, clomipramina, valproato:** se ha reportado que producen

una disminución significativa en términos estadísticos, pero sin importancia clínica, en estereotipias y conductas repetitivas.

## TRASTORNOS DEPRESIVOS (VER EL CAPÍTULO 4)

### Antidepresivos

- Los antidepresivos han sido tema de extremo escrutinio, ya que se ha cuestionado tanto su seguridad como su eficacia.

#### *Antidepresivos tricíclicos*

- Los antidepresivos tricíclicos no parecen ser eficaces y no deberían ser usados en el tratamiento de la depresión de niños prepúberes.
- Existe evidencia marginal que apoya el uso de los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de la depresión en adolescentes, pero es probable que, en el mejor de los casos, los beneficios sean moderados.
- Los efectos secundarios y la toxicidad en caso de sobredosis significan que su uso exige extrema cautela.

### Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y otros medicamentos serotoninérgicos

- En EUA y la Unión Europea está autorizado el empleo de la fluoxetina para el tratamiento de la depresión en niños mayores de ocho años; en EUA se permite también el uso de escitalopram en niños mayores de 12 años.
- La eficacia es menos clara en niños y adolescentes que en adultos.
  - **Fluoxetina:** pruebas con control aleatorio sistemáticamente positivas.
  - **Sertralina, citalopram, escitalopram:** resultados mixtos.
  - **Paroxetina, venlafaxina, nefazodona, mirtazapina:** resultados negativos.
- El tamaño del efecto es menor que en los adultos, con efectos del placebo más grandes. Un metaanálisis de pruebas con control aleatorio de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina encontró una razón de probabilidad de la respuesta acumulada contra el placebo de 1.57 para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (la razón de probabilidad fue de 2.39 para la fluoxetina, el único fármaco que demostró beneficio de forma individual). Otro estudio reportó que el número necesario para tratar (NNT) era de 14 para niños menores de 12 años y de 8 para los adolescentes.
- No obstante, dos importantes estudios, financiados con fondos públicos,

demonstraron la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina al compararlos con la terapia cognitivo-conductual, cuya funcionalidad resultó menos evidente y todavía no está claro que el hecho de agregarla al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina mejore el resultado.

- Las autoridades reguladoras de Reino Unido y de EUA advierten acerca de un mayor riesgo de pensamientos y conductas suicidas en pacientes menores de 18 años (cerca de 4% contra 2% del placebo); sin embargo, no se ha demostrado que el riesgo de completar el suicidio sea mayor.

## Orientación clínica

- La psicoterapia, en particular las terapias cognitivo-conductual (TCC) e interpersonal (TIP), son eficaces y por lo general se recomiendan como primera opción de tratamiento para la depresión en niños y adolescentes.
- Los antidepresivos están indicados para trastornos depresivos moderados a severos en adolescentes para los que no son prácticas las intervenciones psicosociales o en quienes la depresión no responde a una prueba adecuada de psicoterapia de al menos tres meses.
- El beneficio clínico de los antidepresivos es menos seguro para niños menores de 12 años.
- No deben ocuparse como única intervención y sólo se debe iniciar su uso después de consultar con el especialista.
- En la práctica, alrededor de 60% de los jóvenes con depresión reaccionarán de modo adecuado al tratamiento inicial con un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina. Para muchos pacientes que no responden al primer tratamiento puede resultar benéfico cambiar a otro inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina o, en su caso, agregar terapia cognitivo-conductual.
- Las directrices de NICE (2015) para el tratamiento de la depresión en niños y jóvenes recomiendan:
  - Considerar la combinación de fluoxetina y terapia psicológica como tratamiento inicial para la depresión moderada a severa en jóvenes (de 12 a 18 años), como alternativa a la terapia psicológica sola.
  - Utilizar la fluoxetina como primera opción de tratamiento en casos de depresión moderada o severa que no responde a la intervención psicológica luego de 4 a 6 sesiones.
  - Considerar con cautela el empleo de fluoxetina para tratar depresión moderada a severa en niños menores (de 5 a 11 años) que no han

respondido a una terapia psicológica específica después de 4 a 6 sesiones.

- En caso de que la fluoxetina no sea efectiva o no se tolere, se recomiendan sertralina y citalopram como segunda opción.
- Para tratar la depresión psicótica se recomienda considerar la adición de antipsicóticos atípicos.
- Continuar con los antidepresivos por lo menos seis meses después de la remisión.
- No deben prescribirse paroxetina, venlafaxina ni antidepresivos tricíclicos.

## EPISODIOS MANIACOS Y TRASTORNO BIPOLAR (VER EL CAPÍTULO 5)

- El diagnóstico de episodios maniacos y trastorno bipolar en poblaciones infantiles y adolescentes genera desacuerdos e incertidumbre. Aunque en Reino Unido todavía es raro diagnosticar trastorno bipolar, en EUA es mucho más común y a menudo se diagnostica como trastorno bipolar II o trastorno bipolar no especificado.
- La naturaleza de los pacientes incluidos en las pruebas clínicas, e incluso el hecho de que los clínicos consideren que presentan el trastorno bipolar, resulta incierta, lo que dificulta tanto la interpretación de la base de evidencia como su traducción a la práctica clínica.
- No obstante, es difícil tratar sin medicamentos los “verdaderos” episodios maniacos en niños y adolescentes.
- En la Unión Europea el único medicamento autorizado para el tratamiento agudo de la manía en adolescentes con el trastorno bipolar I es aripiprazol. En EUA se autoriza el uso de aripiprazol, risperidona, quetiapina y olanzapina para el manejo de la manía en adolescentes, y de litio para su tratamiento y prevención.
- Una revisión sistemática y metaanálisis de tratamiento farmacológico de la manía en niños y adolescentes encontró una razón total de probabilidad significativa de 2.23.
  - Esto podría ser explicado, sobre todo, por los antipsicóticos atípicos, ya que pruebas con control aleatorio han arrojado evidencia positiva para aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona.
  - El efecto de topiramato y oxcarbazepina fue menor, mientras que el valproato resultó ineficaz.
- Las directrices clínicas de NICE (2014) para el trastorno bipolar recomiendan el uso de aripiprazol para la manía en adolescentes y sugieren también que se consideren las recomendaciones para adultos (ver el capítulo 5). El valproato debe evitarse en chicas con potencial reproductivo (ver el capítulo 11).

## TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO (VER EL CAPÍTULO 6)

- Si bien las terapias cognitivo-conductual y de exposición con impedimento de la respuesta siguen siendo los tratamientos de elección para el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) de inicio temprano, también se cuenta con una sólida base de evidencia en apoyo del uso de medicamentos.
- Se ha demostrado que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina son efectivos para el trastorno obsesivo compulsivo pediátrico. El empleo de sertralina y fluvoxamina en niños y adolescentes está autorizado en la Unión Europea y en EUA, país donde también está permitido el uso de fluoxetina y clomipramina.
- Aunque la clomipramina es eficaz, su utilidad en la práctica clínica se ve limitada por problemas de seguridad.
- El tratamiento de largo plazo es bien tolerado y resulta eficaz para el mantenimiento de los avances, los cuales siguen viéndose de manera continua por más de un año.
- De discontinuarse el tratamiento puede haber recaída en los síntomas obsesivos; se sugiere intentar la suspensión entre un año y un año y medio después de la resolución de los síntomas, y reiniciarlo si reaparecen síntomas importantes.
- El trastorno obsesivo compulsivo pediátrico no responde tan bien como el observado en adultos a algunos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. Un curso de tratamiento tiene como resultado que entre 20 y 25% de las personas queden libres de síntomas; entre 20 y 50% presenten alguna mejoría, y alrededor de 25% no muestren avances.



## TRASTORNOS DE ANSIEDAD (VER EL CAPÍTULO 6)

- ☐ Recurrir a tratamientos farmacológicos para manejar la ansiedad en niños y adolescentes es polémico; muchos clínicos sostienen que sólo deberían emplearse intervenciones psicosociales.
- ☐ No obstante, las tasas de éxito para la terapia cognitivo-conductual son de 70 a 80%, por lo que una proporción importante de niños requerirá de intervención más extensa.

### Antidepresivos

- ☐ Ningún antidepresivo está autorizado en este grupo de edad para tal indicación.
- ☐ Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina son la primera opción de tratamiento farmacológico para los trastornos de ansiedad en niños y adolescentes.
- ☐ Pruebas con control aleatorio de corto plazo han reportado que fluvoxamina, fluoxetina, sertralina, paroxetina y venlafaxina son eficaces en el tratamiento del trastorno pediátrico de ansiedad generalizada con un número necesario para tratar (NNT) acumulado de cuatro en niños y dos en adolescentes, y con tamaños del efecto que van de 0.5 a 1.5.
- ☐ Pruebas con control aleatorio sobre el uso de antidepresivos tricíclicos en la ansiedad pediátrica no han mostrado una clara eficacia. Esto, aunado a sus efectos adversos, significa que no están indicados para dichos trastornos.

### Benzodiazepinas

- ☐ Aunque por lo general son eficaces, los eventos adversos y el riesgo de tolerancia hacen evidente que sólo se consideren cuando hayan fracasado otros métodos farmacológicos y que sólo se prescriban por periodos muy cortos.

### Buspirona

- ☐ Varios estudios de etiqueta abierta sugieren que la eficacia de la buspirona es comparable a la de las benzodiazepinas en los trastornos de ansiedad en la niñez, con menos eventos adversos. Sin embargo, se carece de datos controlados.

# BIBLIOGRAFÍA

## Directrices

- Bolea-Alamanac B, Nutt DJ, Adamou M. et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: Update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2014; 28: 179–203. [http://bap.org.uk/pdfs/ADHD\\_Guidelines.pdf](http://bap.org.uk/pdfs/ADHD_Guidelines.pdf).
- National Institute for Health and Care Excellence. Depression in children and young people: Identification and management in primary, community and secondary care. *NICE Clinical Guideline* 28. 2015; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg28>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. *NICE clinical guideline* 72. 2008; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg72>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Aripiprazole for treating moderate to severe manic episodes in adolescents with bipolar I disorder. *NICE Technology Appraisal Guidance* 292. 2013; [http://www.nice.org.uk/guidance/TA\\_292](http://www.nice.org.uk/guidance/TA_292).
- National Institute for Health and Care Excellence. Autism: The management and support of children and young people on the autism spectrum. *NICE Clinical Guideline* 170. 2013; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg170>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: The assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care. *NICE Clinical Guideline* 185. 2014; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185>.

## Referencias clave

- Banaschewski T, Coghill D, Santosh P et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders: A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2006; 15: 476–495.
- Brent D, Emslie G, Clarke G et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: The TORDIA randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299: 901–913.
- Bridge JA, Iyengar S, Salary CB et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: A metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2007; 297: 1683–1696.
- Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T et al. Current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry.* 2013; 54: 227–246.
- Emslie GJ, Mayes T, Porta G et al. Treatment of resistant depression in adolescents (TORDIA): Week 24 outcomes. *Am J Psychiatry.* 2010; 167: 782–791.
- Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using metaanalysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2010; 19: 353–364.
- Goodyer I, Dubicka B, Wilkinson P et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression: Randomised controlled trial. *BMJ.* 2007;335: 142.
- Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007; 46: 989–1002.
- Liu HY, Potter MP, Woodworth KY et al. Pharmacologic treatments for pediatric bipolar disorder: A review and metaanalysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011; 50: 749–762.
- March J, Silva S, Petrycki S et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS)

- randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292: 807–820.
- McDougle CJ, Scahill L, Aman MG et al. Risperidone for the core symptom domains of autism: Results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 1142–1148.
- Usala T, Clavenna A, Zuddas A et al. Randomised controlled trials of selective serotonin reuptake inhibitors in treating depression in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharm*. 2008; 18: 62–73.
- Watson HJ, Rees CS. Meta-analysis of randomized, controlled treatment trials for pediatric obsessive–compulsive disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008; 49: 489–498.

## Otras lecturas

- Coghill D, Bonnar S, Duke S et al. *Child and Adolescent Psychiatry* (Oxford Specialist Handbooks in Psychiatry). Oxford, UK: Oxford University Press, 2009.
- Coghill D, Sinita E. Pharmacology for ADHD, Tourette syndrome and autism spectrum disorder. In Huline-Dickens S (Ed.). *Clinical Topics in Child and Adolescent Psychiatry*. London, UK: RCPsych Publications, 2014; pp. 74–93.
- Hazell P, Mirzaie M. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 6: CD002317.
- McVoy M, Findling R (Eds.). *Clinical Manual of Child and Adolescent Psychopharmacology*. Arlington, TX: American Psychiatric Publishing, 2012.
- Royal Pharmaceutical Society of Great Britain and British Medical Association. *British National Formulary for Children: 2014–2015*. London, UK: BMJ Group, Pharmaceutical Press, RCPCH, 2014.
- Sinita E, Coghill D. Pharmacology for anxiety and obsessive compulsive disorders, affective disorders and schizophrenia. In Huline-Dickens S (Ed.). *Clinical Topics in Child and Adolescent Psychiatry*. London, UK: RCPsych Publications, 2014; pp. 94–111.
- Swanson J, Arnold LE, Kraemer H et al. Evidence, interpretation, and qualification from multiple reports of long-term outcomes in the Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA). Part I: Executive summary. *J Atten Disord*. 2008; 12: 4–14.
- Swanson J, Arnold LE, Kraemer H et al. Evidence, interpretation, and qualification from multiple reports of long-term outcomes in the Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA). Part II: Supporting details. *J Atten Disord*. 2008; 12: 15–43.



# Capítulo 11

## **La prescripción en la práctica clínica**

Peter M. Haddad y Angelika Wieck

## INTRODUCCIÓN

- El incremento en la prevalencia de los trastornos depresivos y de ansiedad en pacientes con enfermedades crónicas, así como el mayor riesgo que corren las personas con trastornos psiquiátricos de presentar enfermedad física (p. ej., diabetes y enfermedad cardiovascular), significan que los profesionales de todas las ramas de la medicina deben ser capaces de prescribir y supervisar fármacos psicotrópicos.
- Por otro lado, cada vez es más común que las enfermedades psiquiátricas se traten en escenarios médicos generales e incluso que personal no médico haga prescripciones para su tratamiento, lo que supone una considerable posibilidad de aplicar el conocimiento de los principios básicos de la prescripción y el manejo de los efectos adversos.
- Los principios de la prescripción que se describen en este capítulo se aplican a la mayoría de las situaciones, pero en especial a los casos en que se necesita atención especial, como el manejo de los ancianos y las personas con enfermedades físicas. Además, dada su importancia y las dificultades particulares, se analiza de manera específica la prescripción en el embarazo y la lactancia.
- Aunque la descripción de los diversos efectos adversos escapa al propósito de este apartado, en los capítulos relevantes de este libro, así como en otros artículos y textos, se proporciona información más detallada.

## FASES DEL TRATAMIENTO

- En general, el tratamiento farmacológico de la mayor parte de los trastornos psiquiátricos puede dividirse en agudo y a largo plazo; sin embargo, en la práctica la distinción puede no ser tan clara.
- **Tratamiento agudo**
  - La meta es la resolución total de la enfermedad (el alivio sintomático completo y la recuperación funcional), aunque no es inusual la remisión incompleta.
  - El tratamiento agudo no tiene una duración fija, por lo que a menudo se confunde con el tratamiento a largo plazo.
  - El manejo de la remisión incompleta varía de acuerdo con la historia de la enfermedad y las metas de la prescripción, y va de la secuenciación del tratamiento a la continuación del tratamiento actual y el trabajo con las mejoras obtenidas.
  - Asumir el enfoque de un tratamiento agudo crónico puede no ser útil en condiciones fluctuantes o cuando hay recaídas recurrentes de las enfermedades crónicas, en cuyo caso puede ser mejor basarse en el impacto sobre el curso general de la enfermedad.
- El **tratamiento a largo plazo** incluye:
  - **Continuación del tratamiento**, que consiste en la administración del medicamento por un tiempo limitado después del tratamiento agudo para prevenir las recaídas. Aunque la duración varía según las condiciones, suele prolongarse, por lo menos, entre 6 y 12 meses.
  - El **tratamiento de mantenimiento** suele administrarse por periodos más largos o de manera indefinida. Incluye el tratamiento para prevenir las recaídas (profilaxis) en trastornos recurrentes con remisión completa entre episodios, para mejorar el curso de la enfermedad disminuyendo al mínimo la gravedad de los síntomas residuales, así como la gravedad y frecuencia de episodios de la enfermedad completa.
  - De ser posible, durante el tratamiento de largo plazo la posología de los fármacos debe corresponder a la dosis del tratamiento eficaz; el antiguo concepto de una “dosis menor de mantenimiento” carece de una base de evidencia y es riesgoso.
- Es importante explicarle al paciente la fase del tratamiento y decidir con él su manejo, ya que:
  - El tratamiento que es tolerado en el corto plazo puede no ser aceptable a largo plazo (p. ej., los efectos secundarios sexuales o el aumento de

peso).

- Para los pacientes puede ser difícil adaptarse a las implicaciones del tratamiento de largo plazo, en especial si la remisión es completa, ya que esto requiere aceptar la necesidad del manejo continuo de la enfermedad y del riesgo de recaída.
- ☐ En todos los casos es necesario planear con el paciente la suspensión del tratamiento luego de evaluar el riesgo de recaída o de recurrencia (para su manejo, vea el principio 10 en la siguiente sección).



# DIEZ PRINCIPIOS DE LA BUENA PRESCRIPCIÓN PSIQUIÁTRICA

## Principio 1: Garantizar que los beneficios superan los riesgos

- Los beneficios de que un paciente tome un medicamento deben superar los riesgos de:
  - **No recibir tratamiento o permanecer en observación.** Por ejemplo, en pacientes con síntomas depresivos leves de inicio reciente se observa una tasa elevada de mejoría espontánea.
  - **Efectos adversos y seguridad**, no sólo en el corto sino en el largo plazo (p. ej., el aumento de peso con mirtazapina y efectos sexuales secundarios con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). El tratamiento sólo debe ser iniciado con el conocimiento de que incluye una fase aguda y una de continuación (ver la sección anterior); por consiguiente, la duración mínima que se planea para el tratamiento de episodios de ansiedad, depresivos y psicóticos fluctúa entre 9 y 18 meses.
  - **Tratamientos alternativos**, que incluyen no sólo medicamentos alternativos sino también tratamientos psicológicos que van desde intervenciones psicosociales de baja intensidad hasta psicoterapia de alta intensidad. En el caso de muchos trastornos no psicóticos, los tratamientos psicológicos son tan eficaces como los fármacos y pueden ser la primera opción (p. ej., en algunos trastornos de ansiedad o ante una condición médica que aumente el riesgo de los fármacos). Además, suelen tener la ventaja de prevenir las recaídas (p. ej., la terapia cognitivo-conductual para la depresión). Sin embargo, el acceso a las intervenciones psicológicas puede ser más difícil, su inicio y completamiento suelen ser bajos, los costos pueden ser más elevados y es difícil garantizar su calidad.
- Para determinar el equilibrio entre riesgo y beneficio del tratamiento farmacológico es preciso contar con un conocimiento profundo de la base de evidencia para diferentes tratamientos, incluyendo las dosis correctas y las interacciones. Se requiere, además, la evaluación precisa del paciente, que incluya la historia médica, los medicamentos que consume en la actualidad, tanto los recetados como los que se adquieren sin receta (incluyendo los remedios herbales), así como un buen juicio clínico.

- ☐ Los medicamentos ineficaces deben discontinuarse.
- ☐ En la tabla 11-1 se resumen algunos factores que deben considerarse en la prescripción.

**Tabla 11-1.** Factores a considerar para hacer prescripciones de manera segura

*Edad del paciente*

Los ancianos, los niños y los adolescentes son más vulnerables a muchos efectos secundarios. En esos grupos deben usarse dosis menores y titulaciones más lentas.

*¿La paciente está embarazada o es probable que se embarace? De ser así*

Busque consejo de un experto.

Considere la historia previa de tratamiento farmacológico de la madre.

Evite los teratógenos conocidos (p. ej., litio, valproato, carbamazepina).

Elija un medicamento para el que exista evidencia de que es seguro en el embarazo.

Considere efectos adversos en el feto y el recién nacido distintos a la teratogénesis (p. ej., los efectos nocivos del valproato en el CI).

Si existen planes para continuar la lactancia materna durante el tratamiento, considere el riesgo para el recién nacido.

Considere los riesgos para la madre y el niño nonato de no dar tratamiento farmacológico para la enfermedad psiquiátrica.

*¿Coexisten otros trastornos médicos? En particular considere<sup>a</sup>*

Enfermedad cardiovascular.

Epilepsia.

Daño renal.

Daño hepático.

Enfermedad respiratoria.

Trastornos gastrointestinales.

Demencia y enfermedad cerebrovascular.

*¿Existe potencial de interacciones farmacológicas?<sup>a,b</sup>*

Con otros medicamentos prescritos.

Con medicamentos de venta sin receta.

Con alcohol.

Con drogas ilícitas.

*¿El paciente está en riesgo de sufrir sobredosis?*

Considere la prescripción de un fármaco menos tóxico.

Considere la posibilidad de administrarlo en cantidades limitadas.

Considere pedir a un familiar que administre el medicamento (si el paciente está de acuerdo).

*¿Existe una historia de alergias al fármaco o efectos secundarios graves del medicamento?*

De ser así, evite esos fármacos u otros similares.

*Fuente:* adaptado de Haddad, P.M., *Medicine*, 2012, 40: 674.

<sup>a</sup> La comorbilidad y las interacciones farmacodinámicas con medicamentos prescritos al mismo tiempo aumentan la susceptibilidad a efectos adversos y demandan la disminución de las dosis o la evitación de ciertos fármacos.

<sup>b</sup> Las interacciones farmacocinéticas con medicamentos prescritos al mismo tiempo pueden requerir la disminución de la dosis.

## Principio 2: Involucrar al paciente en las decisiones sobre el tratamiento

- ☐ Cuando sea posible, las decisiones sobre la medicación deben ser tomadas en conjunto por el clínico y el paciente. Esto incluye a pacientes con capacidad limitada o en custodia por las leyes de salud mental.
- ☐ El clínico necesita:
  - Proporcionar al paciente información sobre su enfermedad.
  - Analizar con él las diferentes opciones de tratamiento, incluyendo los beneficios y los efectos adversos potenciales.
  - Escucharlo, confirmar y abordar sus propósitos, preocupaciones e ideas erróneas sobre el tratamiento.
- ☐ Si bien es esencial alentar la participación en la toma compartida de decisiones, esto no significa que deba hacerse lo que el paciente desea (p. ej., si ello pudiera ser peligroso o ineficaz) y no invalida la responsabilidad profesional por la decisión.

## Principio 3: Cuando sea posible, prescribir dentro de lo autorizado

- ☐ De manera general, los medicamentos pueden prescribirse como:
  - **Autorizados**, cuando se utilizan en el marco de lo autorizado para su comercialización en el país involucrado.
  - **No autorizados**, cuando en el país involucrado no está aprobada, en ningún caso, la comercialización de un fármaco.
  - **Para indicaciones distintas a las autorizadas**, cuando a un fármaco aprobado para ciertas indicaciones se le da un uso distinto (para el Consejo Médico General de Reino Unido, esta situación cae en la categoría de uso no autorizado).
- ☐ En el caso de los medicamentos autorizados, la evaluación consideró que cuando se prescriben para las condiciones aprobadas existe un equilibrio favorable entre riesgos y beneficios para las indicaciones, dosis y población de pacientes señalados.
- ☐ En los casos en que suelen encontrarse situaciones complejas, resistencia al tratamiento y poblaciones especiales, es común hacer prescripciones con fines distintos a los autorizados para su comercialización.
- ☐ Aunque es menos común, la prescripción no autorizada, que requiere importación especial al país, puede ser necesaria (p. ej., para un visitante extranjero que toma un medicamento autorizado en su país).

- Los cuatro tipos principales de prescripción para fines distintos a los autorizados se refieren al uso de un medicamento fuera de su:
  - Indicación.
  - Grupo de edad o género.
  - Dosis.
  - Duración.
- La prescripción para fines distintos a los autorizados puede ser apropiada o inapropiada:
  - La adhesión estricta a los fines para los que el medicamento fue aprobado puede limitar las opciones del paciente, disminuir la posibilidad de resultados clínicos óptimos y negar al enfermo un tratamiento apoyado por una base empírica razonable.
  - Pero sin una reflexión adecuada, la prescripción para fines distintos a los autorizados puede ser ineficaz y peligrosa.
- A los médicos se les permite prescribir fármacos no autorizados o para fines distintos a los autorizados si éstos son necesarios para cumplir las necesidades médicas del paciente. Sin embargo,
  - Sólo deben hacerlo en su área de experiencia.
  - Debe existir una base empírica que apoye su uso.
  - Asumen una mayor responsabilidad que incluye vigilar la atención y garantizar la supervisión y seguimiento.
  - Como regla, los pacientes deben dar su consentimiento informado, el cual debe documentarse en las notas junto con las razones para prescribir un medicamento para fines distintos a los autorizados. La prescripción de fármacos alternativos de la misma clase para un trastorno para el que no están autorizados, cuando sí lo están otros fármacos de la clase (p. ej., los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina), es una cuestión incierta.
- Las autorizaciones para un fármaco pueden variar entre países; es posible que las dosis aprobadas de un medicamento cambien según las diversas indicaciones y las autorizaciones pueden ser modificadas con el tiempo. En este caso se recomienda consultar la guía local de prescripción, por ejemplo, el Formulario Nacional Británico en Reino Unido.

Principio 4: Asegurar que la medicación forma parte de un plan general de tratamiento

- Combinar siempre la medicación con supervisión y estrategias psicosociales.
- Éstas incluyen lo siguiente:
  - Supervisar, en los casos en que sea posible, el progreso con escalas estandarizadas (p. ej., el Inventario de Depresión de Beck [BDI], el Cuestionario de Salud del Paciente-9 [PHQ-9]) o los síntomas objetivo.
  - Brindar educación y consejo acerca de las actividades diarias; identificar y evitar o resolver las condiciones de estrés; afrontar conductas inadaptadas como el consumo de alcohol o sustancias; fomentar el ejercicio y una dieta saludable.
  - Ofrecer tratamientos psicológicos de baja o alta intensidad.
  - Brindar atención comunitaria, apoyo de asistentes o trabajadores sociales.

## Principio 5: Empezar con una dosis baja y aumentarla gradualmente

- No es posible predecir la dosis con que responderá un paciente individual, y para muchos fármacos modernos no existe una clara eficacia dosis-respuesta en el rango de sus prescripciones autorizadas (p. ej., los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina).
- Por el contrario, los efectos secundarios por lo general se relacionan con la dosis.
- La adaptación a muchos efectos secundarios ocurre a lo largo de días o semanas, por lo que el aumento gradual de la dosis a menudo disminuye su frecuencia y severidad.
- Debe considerarse programar el horario de las dosis de modo que el impacto de los efectos adversos sea mínimo (p. ej., dar los medicamentos más sedantes por la noche y los que producen alerta por la mañana).
- Debe contemplarse empezar con dosis muy bajas en poblaciones particularmente propensas a efectos adversos del fármaco, incluyendo:
  - Niños o ancianos.
  - La existencia de condiciones médicas, en especial el daño hepático o renal.
  - Una pobre tolerancia previa o probable (p. ej., el trastorno de pánico con los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina).
  - Interacciones potenciales con otros fármacos o trastornos (p. ej., la epilepsia).

- Sin embargo, es importante que este principio no deje a un paciente, de forma inadvertida, con una dosis del medicamento inferior a la dosis terapéutica.

## Principio 6: Asegurar la duración suficiente de la prueba terapéutica

- Es común que deban transcurrir varias semanas entre el inicio de la dosis terapéutica aceptada de un medicamento y la observación de una respuesta evidente en términos clínicos.
- La respuesta puede desarrollarse con el paso del tiempo, por lo que, de considerarse la modificación del tratamiento, es importante evaluar la trayectoria de la mejoría.
- Seguimiento y supervisión regulares. Las directrices de NICE recomiendan evaluaciones estandarizadas de síntomas de la depresión, pues se asocian con una mejor respuesta al tratamiento, aunque son pocos los clínicos que las realizan.
- En el caso de los ancianos y de la falta previa de respuesta, puede ser conveniente un tratamiento más prolongado.

## Principio 7: Hacer un manejo apropiado de los efectos adversos

- Los efectos adversos pueden provocar sufrimiento, dañar la calidad de vida, estigmatizar a los pacientes, dar lugar al abandono del tratamiento y, en algunos casos, pueden ser médicamente graves.
- El manejo de los efectos adversos involucra:
  - Antes del inicio del tratamiento, analizar con el paciente los efectos secundarios comunes y otros que, aunque raros, son graves.
  - Hacer pruebas sistemáticas para la detección de efectos adversos durante el tratamiento.
  - En el caso de detectar efectos adversos, ofrecer un manejo apropiado.
- Al parecer, es menos probable que los pacientes a quienes se advierte de efectos secundarios potenciales suspendan de manera unilateral el medicamento en caso de que éstos se presenten.
- Es necesario hacer esfuerzos sistemáticos para obtener del paciente la información sobre los efectos adversos en lugar de esperar a que la ofrezca de forma voluntaria. Los instrumentos para tal fin pueden

aplicarse o, de preferencia, ser llenados por el paciente (p. ej., mientras espera en la consulta). La Supervisión Sistemática de Eventos Adversos Relacionados con el Tratamiento (SMARTS) es uno de los instrumentos para la evaluación de efectos secundarios de antipsicóticos (tabla 11-2).

| <b>Tabla 11-2.</b> Cuestionario para la Supervisión Sistemática de Eventos Adversos Relacionados con el Tratamiento (SMARTS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><i>Instrucciones</i></p> <p>El objetivo de este instrumento es corroborar que está recibiendo el mejor tratamiento y verificar si presenta cualquier problema que pudiera ser consecuencia de tomar sus medicamentos.</p> <p>Por favor, encierre en un círculo cualquiera de las siguientes condiciones que le molesten, para que su médico o enfermera pueda analizarlos con usted.</p> <p><i>A usted le aquejan:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ¿Dificultades en el movimiento, como temblores, rigidez o dolores musculares?</li> <li>2. ¿Cambios en su peso o apetito?</li> <li>3. ¿Problemas en su vida sexual?</li> <li>4. ¿Cambios en sus periodos o en sus senos?</li> <li>5. ¿Mareos o jaquecas leves?</li> <li>6. ¿Cansancio o somnolencia?</li> <li>7. ¿Inquietud o nerviosismo?</li> <li>8. ¿Constipación, diarrea, náusea, problemas estomacales o boca seca?</li> <li>9. ¿Dificultades para pasar agua o beber agua con mucha frecuencia?</li> <li>10. ¿Problemas con su concentración o memoria?</li> <li>11. ¿Sensación de ansiedad o depresión?</li> <li>12. ¿Cualquier otro problema que usted crea que puede estar relacionado con sus medicamentos?</li> </ol> <p>Por favor, menciónelo _____</p> |
| <p><i>Fuente:</i> Haddad, P.M. <i>et al.</i>, <i>Ther. Adv. Psychopharmacol.</i>, 2014a, 4: 15.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

- ☐ A menudo es conveniente supervisar los efectos de medicamentos específicos, lo que incluye hacer pruebas de sangre (p. ej., para litio) y evaluaciones de salud física (p. ej., para antipsicóticos) (ver los capítulos relevantes).
- ☐ El manejo de los efectos adversos requiere que sean considerados con el paciente y ponderados contra los beneficios del medicamento, para así tomar la acción apropiada, la cual incluye:
  - Consuelo y tiempo, en especial para efectos transitorios leves (p. ej., la náusea temprana con los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina).
  - Consejo sobre los síntomas o el estilo de vida (p. ej., recomendaciones sobre la dieta para el aumento de peso).
  - Cambio en los horarios o dosis de los fármacos.
  - Suspensión o cambio de medicamentos.

- Una acción menos común es añadir otro fármaco para contrarrestar el efecto (p. ej., sildenafil para la disfunción sexual, anticolinérgicos para efectos secundarios extrapiramidales).
- Rara vez se requiere una intervención urgente para eventos adversos graves (p. ej., envenenamiento por litio, reacciones alérgicas severas).

## Principio 8: Evitar la polifarmacia innecesaria

- ☐ La polifarmacia se refiere aquí a la combinación de fármacos para el tratamiento del mismo trastorno. (Nota: Consumir múltiples medicamentos para patologías distintas conlleva riesgos similares).
- ☐ Los eventos adversos son más probables cuando se usan varios medicamentos y las interacciones pueden ser impredecibles.
- ☐ Rara vez se indica la combinación de medicamentos de la misma clase farmacológica, excepto durante el periodo de suspensión gradual por el cambio de medicamentos.
- ☐ La combinación de medicamentos puede ser racional cuando sus acciones farmacológicas son complementarias, aunque la carga de efectos secundarios suele ser mayor. Los ejemplos incluyen:
  - Aumentar quetiapina a los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina para tratar la depresión en los casos en que exista buena evidencia de pruebas con control aleatorio.
  - Agregar un segundo antipsicótico a la clozapina cuando se observe una pobre respuesta en la esquizofrenia resistente al tratamiento.
- ☐ Si se añade un segundo medicamento para contrarrestar un efecto adverso:
  - Se necesita una justificación sólida para no cambiar el fármaco si ambos pertenecen a la misma clase general (p. ej., aripiprazol para disminuir la elevación de prolactina ocasionada por otro antipsicótico).
  - Si los medicamentos pertenecen a clases distintas se requiere una cuidadosa ponderación de riesgos y beneficios (p. ej., fármacos antimuscarínicos para los efectos secundarios extrapiramidales provocados por antipsicóticos).
- ☐ La polifarmacia requiere pericia farmacológica y debería ser supervisada por un especialista.

## Principio 9: Supervisar con regularidad el apego al tratamiento



- Las revisiones sugieren que más de la mitad de los pacientes tienen poco o nulo apego a su tratamiento.
- La falta de apego al tratamiento suele ocultarse y puede dar lugar a un mal resultado, por ejemplo, la recaída y el regreso al hospital en el caso de la esquizofrenia.
- Es probable que muchos de los principios de la prescripción adecuada revisados antes mejoren el apego al tratamiento.
- Es importante supervisar con regularidad y de manera no crítica el apego al tratamiento, a fin de orientarlo y evitar que se tomen decisiones inapropiadas en la prescripción.
- Es conveniente explorar la posibilidad de que la falta de apego al tratamiento sea la causa de la pobre respuesta al mismo.

## Principio 10: Suspender la medicación de manera gradual

- Cuando los medicamentos psiquiátricos se suspenden después de haber sido consumidos por lo menos durante algunas semanas, la disminución gradual del fármaco durante varias semanas disminuye la probabilidad de que se presenten síntomas por la interrupción del tratamiento.
- Los síntomas relacionados con la interrupción del tratamiento pueden entenderse en términos de la adaptación (fisiológica y farmacológica) y el rebote que sigue a la suspensión de un fármaco; estos síntomas no sólo se presentan con los psicotrópicos, sino con muchos otros medicamentos.
- Los síntomas provocados por la interrupción del tratamiento se distinguen de los síntomas de abstinencia relacionados con la adicción por la ausencia de otras características del síndrome de adicción (deseos intensos, aumento o tolerancia de la dosis previa, conductas para mantener los suministros, entre otros). La adicción se da con algunos fármacos como las benzodiazepinas (ver el capítulo 6), pero es muy rara en el caso de antidepresivos y antipsicóticos. En el capítulo 4 se hace una revisión de los síntomas de interrupción de los antidepresivos.
- Entre las situaciones en que está indicada la interrupción abrupta de un medicamento se encuentran las siguientes:
  - Efectos adversos severos o medicamento graves (p. ej., envenenamiento por litio), pero es necesario supervisar con cuidado el “rebote” de la enfermedad.
  - El cambio de un medicamento a otro de la misma clase o con efectos farmacológicos similares.
  - Sólo después de una breve exposición al fármaco (menos de unas pocas

semanas).

- ☐ Después de la interrupción completa de todos los fármacos hay que considerar el riesgo de recaída y la necesidad de supervisar y asesorar al paciente al respecto.

## PRESCRIPCIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

- La enfermedad mental es común en el embarazo y afecta por lo menos a una de cada 10 mujeres. Aunque en muchos casos resulta apropiado administrar tratamientos no farmacológicos, las mujeres con enfermedades más graves o complejas suelen requerir medicación psicotrópica continua.
- El parto es un poderoso desencadenante de recurrencia o reinicio de enfermedades graves (en particular de episodios maníacos o psicóticos); las mujeres se presentan a menudo en la sala de emergencias psiquiátricas y requieren tratamiento urgente.
- Cada vez es mayor la evidencia de que la falta de tratamiento de la enfermedad mental de la madre puede tener efectos adversos en los resultados obstétricos y del bebé.
- Entre las dificultades particulares de la prescripción para este grupo de pacientes se encuentran las preocupaciones por los efectos en el feto, la falta de evidencia y la no autorización de los fármacos. Las mujeres embarazadas con enfermedades mentales complejas o graves deben ser atendidas por un psiquiatra (es factible que sea por un especialista en psiquiatría perinatal) tan pronto como sea posible después de identificar el embarazo.

### Mujeres en edad reproductiva

- Dada la frecuencia de embarazos no planeados, convendría hablar de planificación familiar con todas las mujeres en edad reproductiva que padecen una enfermedad mental. Deberían ser informadas acerca de los efectos que pueden tener en el feto los medicamentos psicotrópicos recetados, así como las posibles consecuencias que para su enfermedad traerían la maternidad y el hecho de no tomar los medicamentos.
- No debe ofrecerse valproato ni carbamazepina para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Las mujeres que planean concebir y sufren una enfermedad mental grave o compleja deberían recibir consejo antes del embarazo, de ser posible, por un psiquiatra perinatal. Las consideraciones son las mismas que se describen en la siguiente sección.

### Embarazo

La decisión de continuar la medicación psicotrópica durante el embarazo debe basarse en la historia de la enfermedad, las consecuencias probables, la respuesta al tratamiento pasado, las circunstancias sociales y personales, y la actitud informada de la paciente hacia el riesgo de suspender o continuar con determinados fármacos.

### *Elección de la medicación*

- Los principios más importantes son los siguientes:
  - Evitar fármacos con riesgos elevados de teratogenicidad y otros resultados adversos para el niño.
  - Basar la elección en la historia previa de efectividad y tolerancia de diferentes medicamentos para la paciente individual.
- Estabilizadores del estado de ánimo y litio
  - Salvo en circunstancias excepcionales, el valproato debe suspenderse sin importar la etapa del embarazo (ver el capítulo 5), pues triplica la tasa de malformaciones congénitas importantes y aumenta la probabilidad de que los hijos presenten deterioro intelectual y trastorno del espectro autista.
  - La carbamazepina debe evitarse debido a la limitada evidencia de su eficacia y a la gravedad potencial de los defectos del tubo neural.
  - En el mejor de los casos, dosis elevadas de ácido fólico previenen sólo en parte la toxicidad que para el feto conllevan el valproato y la carbamazepina.
  - El riesgo de malformaciones cardiovasculares asociadas con el litio es menor de lo que se había sugerido en principio, pero, de presentarse, las anomalías pueden ser graves. El litio sólo debería usarse en el primer trimestre del embarazo si no es probable que otros medicamentos sean eficaces.
  - De acuerdo con datos limitados, la lamotrigina no parece plantear un riesgo reproductivo importante.
- Antidepresivos
  - La exposición a antidepresivos al inicio del embarazo se asocia con un pequeño incremento en el riesgo de malformaciones congénitas importantes (sobre todo cardiovasculares), aunque la causalidad no está clara. La paroxetina es el fármaco que de manera más sistemática se asocia a dicho riesgo, por lo que debe evitarse.
  - La administración al final del embarazo de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (y quizá de los inhibidores de la recaptura de

noradrenalina) aumenta alrededor de 2.5 veces el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido, pero el incremento se da a partir de una tasa base muy baja (alrededor de 1 o 2 por cada 1 000).

- La mayoría de los antidepresivos administrados al final del embarazo triplican la incidencia del “síndrome de pobre adaptación neonatal” (que incluye inquietud, tono muscular pobre, sufrimiento respiratorio, hipoglicemia, baja puntuación Apgar y, en casos graves, convulsiones); los síntomas suelen ser leves y transitorios.
- No está clara la asociación causal entre el trastorno del espectro autista en los hijos y la exposición intrauterina a inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.
- En los casos en que se requiere iniciar la administración de antidepresivos en el embarazo, la opción preferida suelen ser los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina; se tiene menos información sobre la seguridad de los antidepresivos tricíclicos en la reproducción.

#### ☐ Antipsicóticos

- Cuando se toman durante el embarazo se asocian con un pequeño incremento en el riesgo de defectos cardiovasculares (del séptum, en particular), aunque se mantiene la incertidumbre respecto a la causalidad, importancia clínica y diferencias entre fármacos.
- Se asocian con la duplicación en la incidencia de diabetes gestacional, pero no queda claro si esto es un efecto directo de la medicación.
- Es común que deba continuarse la administración de antipsicóticos en mujeres con esquizofrenia debido al alto riesgo de recaída; en aquellas con trastorno bipolar los antipsicóticos representan una alternativa a los estabilizadores del estado de ánimo.

#### ☐ Benzodiazepinas

- Su consumo al final del embarazo se asocia con morbilidad neonatal, incluyendo síntomas de abstinencia, y con el “síndrome del bebé hipotónico”.
- Sólo deberían emplearse para el manejo a corto plazo de agitación y ansiedad severas.

- ☐ Siempre que sea posible debe evitarse la **coprescripción de psicotrópicos** debido a que se desconocen los riesgos para el feto.

*Posología durante el embarazo*

- Aunque es común que los clínicos reduzcan la dosis de la medicación en el embarazo para disminuir el riesgo para el feto, debe evitarse una dosis inferior a la terapéutica debido a que:
  - Incrementa el riesgo de recurrencia o deterioro.
  - Se desconocen los beneficios para el feto.
- Los cambios farmacocinéticos inducidos por el embarazo significan que:
  - El litio necesita una estrecha supervisión, sobre todo en el último mes de gestación, durante el parto y al inicio del periodo posnatal, para evitar una dosis insuficiente y toxicidad para la madre y el bebé. Los cambios en la eliminación renal significan que debe evitarse el agotamiento del sodio.
  - Es necesario vigilar de cerca las concentraciones de lamotrigina durante la gestación y las primeras semanas posnatales debido al mayor (pero muy variable) metabolismo durante el embarazo.

## Lactancia

- La lactancia exclusiva por lo general es alentada durante los primeros seis meses después del nacimiento debido a los importantes beneficios que tiene para el bebé.
- La mayoría de los fármacos tomados en dosis terapéuticas son compatibles con la lactancia.
- Las excepciones son:
  - Clozapina.
  - Litio.
  - Carbamazepina.
  - Benzodiazepinas con vidas medias largas.
- Debe informarse a las madres que la cantidad de fármaco que reciben los bebés en la lactancia por lo general es mucho menor a la que reciben durante el embarazo, pero que se mantiene la incertidumbre acerca de los efectos adversos potenciales, por lo que deben vigilar la aparición de éstos en su hijo.
- Se carece de información acerca de la seguridad de la lactancia cuando la madre consume varios medicamentos psicotrópicos, por lo que las decisiones sobre el tratamiento deben tomarse sobre una base individual.

# BIBLIOGRAFÍA

## Directrices

- General Medical Council. Good practice in prescribing and managing medicines and devices. 2013; [http://www.gmc-uk.org/Prescribing\\_guidance.pdf\\_59055247.pdf](http://www.gmc-uk.org/Prescribing_guidance.pdf_59055247.pdf).
- National Institute for Health and Care Excellence. Medicines adherence: Involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. *NICE Clinical Guideline* 76. 2009; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg76>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal and postnatal mental health: Clinical management and service guidance. *NICE Clinical Guideline* 192. 2014; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg192>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: Management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. *NICE Clinical Guideline* 63. 2008; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg63>.
- Royal College of Psychiatrists. Use of licensed medicines for unlicensed applications in psychiatric practice. College Report CR142. 2007; <http://www.rcpsych.ac.uk/files/pdfversion/cr142.pdf>.

## Referencias clave

- American Academy of Paediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012; 129: e827– e841.
- Baldwin DS, Kosky N. Off-label prescribing in psychiatric practice. *Adv Psychiat Treat*. 2007; 13: 414–422.
- Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv*. 1998; 49: 196–201.
- Demyttenaere K, Albert A, Mesters P et al. What happens with adverse events during 6 months of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors? *J Clin Psychiatry*. 2005; 66: 859–863.
- Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L et al. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: Is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74: e293 –e308.
- Haddad PM. Ten principles of good psychiatric prescribing. *Medicine*. 2012; 40:674– 675.
- Haddad PM, Anderson IM. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. *Adv Psychiat Treat*. 2007; 13: 447–457.
- Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: Challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2014; 5: 43–62.
- Haddad PM, Fleischhacker WW, Peuskens J et al. SMARTS (Systematic Monitoring of Adverse events Related to TreatmentS): The development of a pragmatic patient-completed checklist to assess antipsychotic drug side effects. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014; 4: 15–21.
- Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: Differential risk and clinical implications. *CNS Drugs*. 2007; 21: 911–936.
- Källén B, Borg N, Reis M. The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals*. 2013; 6: 1221–1286.
- Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 12th edn. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd., 2015.
- Wieck A. The use of anti-epileptic medication in women with affective disorders in early and late pregnancy and during breastfeeding. *Curr Womens Health Rev*. 2011;7: 50–57.
- Zimmerman M, Posternak M, Friedman M et al. Which factors influence psychiatrists' selection of antidepressants? *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 1285–1289.

## Otras lecturas

- Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L et al. The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: A systematic review and metaanalysis. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74: e309–e320.
- Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L et al. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: Systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2014; 348: f6932.
- Meador KJ, Loring DW. Prenatal valproate exposure is associated with autism spectrum disorder and childhood autism. *J Pediatr*. 2013; 163: 924.
- McKnight RF, Adida M, Budge K et al. Lithium toxicity profile: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379(9817): 721–728.





## Capítulo 12

# **Metodología del ensayo clínico**

Stephen M. Lawrie y R. Hamish McAllister-Williams

## INTRODUCCIÓN

- En general, un “ensayo clínico” se define como cualquier tipo de estudio diseñado para identificar los efectos de una intervención terapéutica particular.
- La tabla 10-1 presenta algunas definiciones de la terminología empleada en los ensayos.

## HISTORIA

- Es probable que los ensayos clínicos de cualquier tipo sean tan antiguos como la civilización.
- Suele acreditarse a James Lind, un médico escocés del siglo XVIII, por haber realizado la primera prueba controlada sobre el efecto de la vitamina C en el tratamiento del escorbuto.
- Los trabajos a los que fueron adjudicados los primeros premios Nobel en el campo de la psiquiatría, la “terapia para la malaria” de Wagner-Jauregg en 1927 y la lobotomía prefrontal de Moniz en 1949, demostraron ser ineficaz y abusivo, respectivamente.
- La regla de oro de la experimentación médica, el ensayo con control aleatorio (ECA), se usó por primera vez para evaluar los efectos de los medicamentos contra la tuberculosis en un trabajo financiado por el Consejo de Investigación Médica que se publicó en 1948.
- Existe un interés creciente por el diseño de ensayos naturalistas válidos o pragmáticos que permitan identificar la efectividad de los tratamientos en la práctica clínica cotidiana.

# DESARROLLO DE FÁRMACOS

- ☐ Es posible desarrollar nuevos fármacos mediante:
  - El aislamiento de los ingredientes activos en compuestos naturales.
  - La modificación de la química de otros fármacos.
  - La extensión teórica del conocimiento de la ciencia básica.
- ☐ Sólo uno de cada 10 000 productos potenciales llega al mercado, lo que a menudo se lleva 10 años o más y muchos millones de libras. Dada la duración limitada de la patente (en Reino Unido 20 años desde el momento en que se sintetizó el compuesto), las compañías farmacéuticas suelen adoptar estrategias agresivas de mercadeo para recuperar sus costos y entregar beneficios a sus accionistas.
- ☐ Antes de que un nuevo medicamento pase por las cuatro fases del desarrollo de fármacos en seres humanos (tabla 12-1), se prueba primero en animales para verificar los resultados deseados y la ausencia de efectos inesperados.

| Tabla 12-1. Fases del desarrollo de fármacos |                                                                 |                                                            |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                                              | Cuestión abordada                                               | Métodos principales                                        |
| Preclínica                                   | Farmacología y toxicología                                      | Estudios bioquímicos y animales                            |
| Fase I                                       | Farmacología humana básica                                      | Abiertos/No controlados                                    |
| Fase II                                      | Eficacia en enfermedades                                        | Ensayos controlados/Pequeños ensayos con control aleatorio |
| Fase III                                     | Eficacia y eficacia comparada (para la aprobación regulatoria)  | Ensayos con control aleatorio                              |
| Fase IV                                      | Problemas en la práctica clínica/Comparación con otros fármacos | Estudios observacionales/Ensayos con control aleatorio     |

- ☐ En los ensayos de la **fase 1** se identifican los parámetros farmacológicos básicos en voluntarios humanos, por ejemplo, la farmacocinética, los efectos adversos y la tolerancia.
  - Por lo regular son abiertos o no controlados.
  - Los efectos adversos suelen medirse de forma tanto subjetiva como objetiva (p. ej., ritmo cardíaco, presión sanguínea, desempeño neuropsicológico, EEG).

- Por lo general requieren 24 horas de observación clínica y suelen excluir a jóvenes, mujeres y ancianos porque se desconocen los efectos en seres humanos; sin embargo, un fármaco que es seguro en hombres adultos puede no serlo en niños, mujeres y personas mayores.
- Dado que los estudios no son controlados, algunos de los efectos serán producto del placebo.
- Los ensayos de la **fase II** identifican si un determinado fármaco funciona en diversas condiciones.
  - Suelen incluir un “control con placebo”, por lo que algunos pacientes reciben placebo.
  - En los “estudios de gradación de dosis” cada grupo de pacientes recibe una cantidad particular del medicamento para identificar la toma óptima.
- Los ensayos de la **fase III**, llamados también “comparativos”, tratan de identificar los efectos de un nuevo fármaco haciendo referencia a los medicamentos que suelen emplearse en la práctica clínica.
  - Por lo regular se aleatorizan de modo que una proporción de pacientes reciba placebo (otros tipos de ensayos pueden ser aleatorizados o, en su caso, controlados, pero es poco común que se utilicen en los estudios para el desarrollo de fármacos; ver el siguiente texto).
  - Tienden a ser más grandes que los estudios de fase II.
  - Su principal objetivo es satisfacer las autorizaciones reglamentarias y obtener una licencia de producto.
- Los ensayos clínicos de la **fase IV** consisten en diversos métodos de vigilancia (ver el siguiente texto) utilizados para identificar la frecuencia de los efectos adversos graves o inesperados de un medicamento después de que éste recibió autorización y se introdujo en la práctica clínica regular.
  - Se asemejan a las auditorías (en que se compara el desempeño con un estándar) y a los estudios naturalistas de resultados (tabla 12-3).

**Tabla 12-3.** Algunos términos de uso común para describir tipos de ensayos

| Término                                                                               | Significado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Controlado                                                                            | El grupo que recibe el tratamiento investigado se compara con otro al que se da un manejo diferente (p. ej., placebo, ninguno o lista de espera, otro tratamiento de eficacia conocida). Por lo común se aplica a ensayos prospectivos (es decir, ambos grupos se estudian en paralelo), más que a ensayos retrospectivos (o sea, utilizar un grupo de control histórico que se trató en un momento previo). |
| Controlado con placebo                                                                | Uno de los “brazos” del ensayo se compara con una condición placebo. Suele ser una condición necesaria para obtener la autorización de un fármaco.                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Aleatorizado                                                                          | La asignación a los diferentes “brazos” de tratamiento del estudio se hace al azar para disminuir al mínimo el sesgo por la selección de pacientes para tratamientos particulares.                                                                                                                                                                                                                           |
| Abierto                                                                               | Tanto el clínico como el paciente saben que se administra un tratamiento para una indicación dada. Los estudios abiertos por lo general no son controlados. (Nota: En la práctica clínica esto suele ser equivalente a realizar una prueba terapéutica para una indicación no autorizada).                                                                                                                   |
| Ciego simple                                                                          | Por lo regular indica que se informa a los clínicos que hacen la evaluación, pero no a los pacientes, cuál es el tratamiento administrado. <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Doble ciego                                                                           | No se informa sobre el tratamiento administrado ni al paciente ni al clínico que hace la evaluación. <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Triple ciego                                                                          | Se usa en los casos en que participan por separado clínicos tratantes y asesores, los cuales, junto con el paciente, son ciegos al tratamiento asignado. <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                        |
| Naturalista/Pragmático                                                                | Pruebas realizadas en la práctica clínica usual en que existe equilibrio entre una metodología rigurosa y la posibilidad de aplicación en el “mundo real”.                                                                                                                                                                                                                                                   |
| No inferioridad                                                                       | Pruebas con potencia estadística que les permite detectar entre dos fármacos activos una diferencia preespecificada que se juzga clínicamente significativa.                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <sup>a</sup> En la práctica no suele verificarse o aclararse si el ciego tiene éxito. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

# DISEÑO O VALORACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO (TABLA 12-2)

**Tabla 12-2.** Preguntas relacionadas con el diseño o valoración de un ensayo clínico

1. ¿Cuál es el propósito o hipótesis del estudio?
2. ¿Qué pacientes están siendo estudiados?
3. ¿Qué intervención se está estudiando?
4. ¿Qué tipo de ensayo clínico es el adecuado?
5. ¿La aleatorización se llevó a cabo de manera apropiada?
6. ¿Qué resultados deben medirse y cómo?
7. ¿Se usaron las pruebas estadísticas pertinentes?

Si bien los ensayos clínicos han sido, por tradición, terreno de expertos, cada vez es mayor el reconocimiento de la necesidad, y su exigencia, de que pacientes y público participen tanto en el diseño y la conducción de pruebas como en la implementación de sus resultados.

## Propósito o hipótesis del estudio

- ☐ Cualquier estudio tiene mayor posibilidad de responder a una sola pregunta específica que a varios objetivos menos centrados. Tal pregunta debe ser:
  - Relevante en términos clínicos (es decir, la respuesta debe ayudar a tomar decisiones terapéuticas).
  - Éticamente aceptable (ver la sección “Consideraciones éticas”).
  - No haber sido ya resuelta (p. ej., en un estudio grande, en una revisión sistemática de buena calidad o en un metaanálisis).

## Naturaleza de los pacientes estudiados

- ☐ Se estipula en los criterios de inclusión y exclusión.
- ☐ Existe una disputa teórica entre la conveniencia de reclutar un grupo “puro” muy bien seleccionado o uno heterogéneo no seleccionado. El primero disminuye la varianza de los datos y, por ende, puede producir resultados más confiables, pero los hallazgos quizá no sean representativos de toda la población de pacientes. El segundo puede ser más válido, pero también implica la posibilidad de que sea difícil identificar un efecto dado.
- ☐ En la práctica, criterios de inclusión más amplios y exclusiones mínimas



favorecen el reclutamiento.

- ☐ Muchos estudios psiquiátricos excluyen a individuos que presentan abuso de sustancias u otros trastornos comórbidos, criterio que comprende a alrededor de la mitad de todos los pacientes que se ven en la clínica. Esto:
  - Deja incertidumbre sobre la eficacia del medicamento en el grupo comórbido.
  - Tal vez sobreestima los beneficios de cualquier tratamiento en la práctica (porque la falta de adhesión al tratamiento o, en su caso, la falta de eficacia, es mayor en los pacientes comórbidos).
- ☐ La práctica usual de excluir a pacientes <16 a 18 y >60 a 65 años de edad significa que a menudo estas personas deben ser tratadas sin información de ensayos clínicos y sin licencia.
- ☐ Por lo general, por razones éticas no es posible incluir en los ensayos clínicos a pacientes detenidos de forma involuntaria. Eso significa que los individuos con padecimientos más graves pueden ser tratados sin que se cuente con evidencia específica para ellos (aunque la eficacia del tratamiento para trastornos específicos no depende, por supuesto, de la condición legal).
- ☐ El escenario en que se lleva a cabo el ensayo determina el tipo de paciente al que se aplicarán los resultados (pacientes hospitalizados, ambulatorios o, en su caso, personas que se encuentran en atención primaria).

## Intervención estudiada

- ☐ Considera el tipo, fórmula, dosis, programa de dosificación y vía de administración del medicamento.
- ☐ **Dosificación fija en comparación con dosificación flexible**
  - Aunque por lo regular es más fácil interpretar los resultados de los ensayos con dosis fija, éstos son diferentes al uso habitual de un fármaco en la práctica clínica, por lo que muchos pacientes recibirán dosis no óptimas.
  - Los resultados de la dosificación flexible (ajustar la dosis a un paciente particular) son más representativos clínicamente, pero pueden ser difíciles si el clínico responsable es ciego al tratamiento administrado.
- ☐ Qué otros medicamentos, si acaso, se permiten para los pacientes participantes. Por ejemplo, las pruebas con antipsicóticos suelen aceptar fármacos anticolinérgicos para efectos secundarios extrapiramidales y

medicamentos de “rescate” para alteraciones conductuales.

#### □ Comparadores

- Es deseable contrastar con un placebo para establecer la eficacia y con un comparador activo para constatar si el estudio es capaz de demostrar un efecto del tratamiento.
- Es necesario considerar si la elección y dosis de cualquier comparador son apropiadas para los propósitos del estudio.

#### □ Duración

- Los ensayos más eficaces han sido cortos (seis semanas o menos) por la sencilla razón de que es más fácil hacerlos (figura 12-1). Los ensayos más largos se han vuelto más comunes (p. ej., en el caso de la depresión y los trastornos de ansiedad).

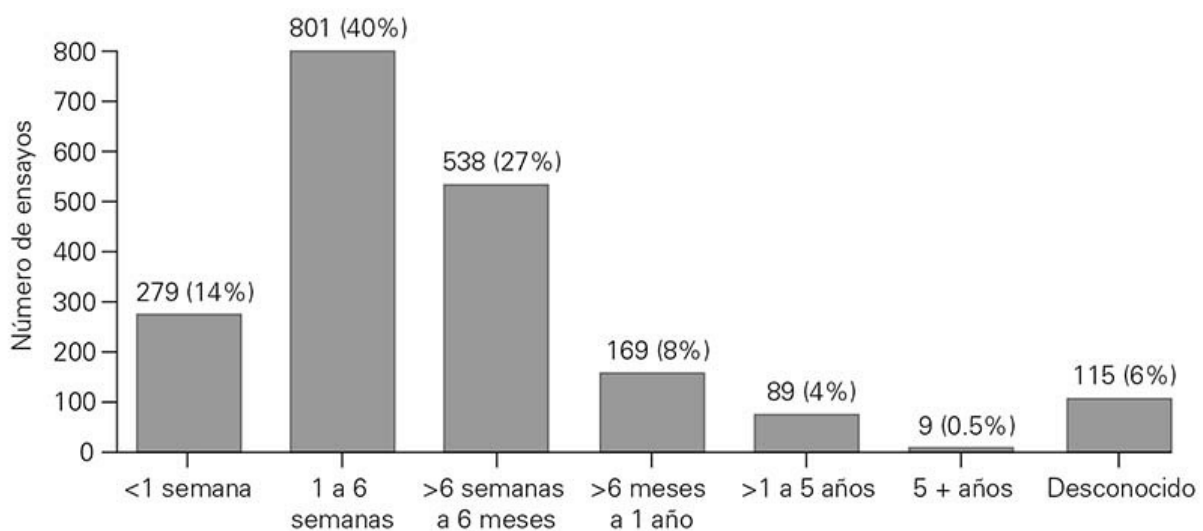


**Figura 12-1.** Duración de los primeros 2 000 ensayos clínicos en esquizofrenia. (Reproducida con autorización de Thornley, B. y Adams, C. *BMJ*, 1998; 317: 1181.)

- Los ensayos largos son costosos y conllevan riesgo de abandono por la gran cantidad de personas. Entre más deserciones, menos confiables son los resultados del ensayo (pero es difícil evitar el abandono en muchos estudios psiquiátricos).

- En condiciones ideales la práctica clínica debería basarse en ensayos clínicos de larga duración, en particular si se recomienda que los pacientes consuman un fármaco durante un año o más. Sin embargo, es necesario ponderar la probabilidad de tasas de abandono más altas y la dificultad de mantener el tratamiento asignado (p. ej., contra el placebo), lo cual puede comprometer la validez del estudio.

## Tipos de ensayos clínicos (tabla 12-3)

### ☐ Ensayos no controlados

- Pueden indicar si un tratamiento funciona y el perfil de efectos adversos.
- No obstante, sin un grupo de control no es posible excluir los efectos placebo o no específicos.

### ☐ Ensayos controlados

- Permiten la evaluación contra un placebo o un tratamiento preexistente.
- Pueden disminuir o controlar los efectos placebo.
- La ausencia de aleatorización los hace susceptibles al sesgo de selección (consciente o inconsciente). Los pacientes que reciben un nuevo tratamiento suelen estar menos enfermos o, en su caso, tener un mejor pronóstico. Sin aleatorización los beneficios de los nuevos medicamentos suelen sobreestimarse en 30 a 40%.

### ☐ Los ensayos con control aleatorio se idearon para medir la eficacia del fármaco y es probable que ofrezcan la mayor precisión. Aunque miden cómo funciona un medicamento en condiciones ideales, no están exentos de problemas, por lo que enfoques alternativos pueden ser suficientes u óptimos dependiendo de la pregunta clínica específica.

- La aleatorización aumenta la calidad científica o “validez interna” de un ensayo (ver la sección “Aleatorización”).
- Por lo regular, la evaluación del resultado es “ciega” (ver la sección “Resultados y medición” y la tabla 12-3).
- No obstante, existen problemas con la “validez externa”, esto es, los pacientes que son capaces de dar su consentimiento informado y que están dispuestos a ser aleatorizados tienden a diferir de muchos participantes potenciales. Esto limita su representatividad y disminuye la posibilidad de generalizar los resultados.
- El establecimiento de la eficacia de un fármaco requiere de ensayos con control aleatorio diseñados para demostrar un efecto mayor al del placebo (con suficiente potencia estadística).
- La potencia de los ensayos con control aleatorio en que se contrasta el medicamento con comparadores por lo general es insuficiente para demostrar una diferencia, por lo que las afirmaciones de igual eficacia deben tratarse con cautela. Esto dio lugar al desarrollo de estudios de **no inferioridad** con potencia estadística suficiente para detectar una diferencia predefinida entre fármacos que se cree que es de importancia

clínica (ver el apartado “Cálculo de la potencia”).

- Los **ensayos pragmáticos (o naturalistas)** miden la eficacia clínica (qué tan bien funciona un fármaco en la práctica clínica usual). Su uso en la psiquiatría es cada vez mayor:
  - Suelen tener más validez externa, pero menos validez interna, que los ensayos con control aleatorio.
  - Los grupos de pacientes son representativos, las intervenciones son factibles de manera rutinaria, las medidas de resultados tienen relevancia clínica y por lo regular se permiten otros tratamientos según las indicaciones clínicas.
  - La aleatorización inicial del grupo enfatiza la evaluación.
- Ensayos de preferencia del paciente
  - Son un tipo específico de ensayo pragmático.
  - Los pacientes que no están dispuestos a ser aleatorizados reciben el tratamiento que prefieren, son seguidos durante éste y sus resultados se comparan con los de los individuos aleatorizados.
- Ensayos cruzados
  - Todos los pacientes reciben dos (o más) intervenciones de manera sucesiva, de modo que los dos grupos toman primero un tratamiento diferente.
  - Son útiles en enfermedades relativamente raras en que la pequeña cantidad de pacientes no permite un ensayo con control aleatorio.
  - Sin embargo, es difícil asegurar que la duración del ensayo sea lo bastante larga para ver efectos terapéuticos y lo bastante corta para evitar las fluctuaciones naturales que causen confusión en el ensayo.
  - Estos ensayos implican el riesgo de que los efectos del primer periodo de tratamiento sean acarreados al segundo, así como el potencial de interacciones entre fármacos.
  - Los “periodos de suspensión” en que no se administra ningún fármaco introducen nuevas dificultades por el cese repentino de tratamientos potencialmente eficaces.
- Ensayos N de 1
  - Son ensayos cruzados en que un paciente recibe dos tratamientos. Pueden ser útiles si no se sabe qué tratamiento los beneficia.
  - Requieren consentimiento del paciente y cooperación de la farmacia del hospital.
- Auditorías y estudios de resultados naturalistas
  - Aunque por lo general no se consideran ensayos clínicos, son similares

a los “ensayos” de la fase IV.

- Proporcionan información valiosa sobre la efectividad, pero no son controlados, por lo que su validez interna es reducida, incluso si se usa a los pacientes como su propio “control histórico” (se les llama **estudios de imagen en el espejo** cuando se comparan los periodos previo y posterior a una intervención).

## Aleatorización

- ☐ La aleatorización tiene dos propósitos principales:
  - Distribuir de manera uniforme los factores de confusión conocidos y desconocidos (p. ej., edad, sexo, factores del pronóstico) que afectan el resultado.
  - Evitar el sesgo de selección (que depende de la asignación encubierta).
- ☐ El éxito de la aleatorización se relaciona de manera inversa con la posibilidad de encontrar un efecto del tratamiento (en una revisión, 58% de los estudios aleatorizados en que la asignación pudo verse comprometida encontraron un beneficio del nuevo tratamiento, contra 9% de los ensayos aleatorizados con un encubrimiento adecuado de la asignación).
- ☐ Asignación encubierta en la aleatorización
  - Es diferente del ciego (tabla 12-3).
  - Requiere un programa impredecible de aleatorización (es decir, sin fechas de nacimiento o día de admisión en el hospital); de otro modo, sería posible que los investigadores, de manera consciente o inconsciente, trastocaran la aleatorización.
- ☐ La aleatorización consta de:
  - Asignación al azar (el lanzamiento de una moneda es una manera aceptable de generar el programa).
  - La asignación al tratamiento sólo se revela después de obtener el consentimiento para participar (de preferencia por una persona independiente).
  - Los métodos incluyen el uso de sobres sellados opacos y una central telefónica de asignación.
- ☐ La aleatorización puede contemplar métodos que aseguren el balanceo de los grupos en términos de la cantidad o, en su caso, características de los pacientes.
  - “Bloques” (de cuatro, seis, etc., o de números variables) que aseguren que, en general, los grupos incluyen cantidades iguales.

- “Estratificado” para garantizar el equilibrio de posibles factores de pronóstico (p. ej., edad, sexo, duración de la enfermedad); esto requiere un programa de aleatorización para cada estrato.
  - “Minimización”, consistente en que la asignación subsecuente de los pacientes se hace de modo que se minimicen las diferencias en las variables importantes; requiere un sistema computarizado.
- ☐ Los ensayos agrupados son aquellos en que los sujetos son aleatorizados en grupos; son más comunes para aspectos más amplios de los servicios de salud que para un tratamiento particular (p. ej., un estudio hecho por el grupo de práctica sobre los efectos de la educación en los médicos generales). La principal desventaja de este enfoque es que la unidad de aleatorización debe ser la unidad de análisis, lo que demanda muchos individuos para obtener la potencia adecuada.

## Resultados y medición

- ☐ Los resultados deben ser válidos, confiables y relevantes para los propósitos del estudio.
- ☐ Cada vez se hace mayor énfasis en que los resultados también sean relevantes para la experiencia del paciente.
- ☐ No obstante, las medidas de resultados en las pruebas del tratamiento farmacológico han cambiado poco a lo largo de los años, lo que en parte se debe a la necesidad de que los ensayos comerciales cumplan las condiciones requeridas por las autoridades regulatorias para la autorización del producto.
- ☐ Los resultados clínicos pueden medirse de manera categórica (p. ej., recuperado o no recuperado) o continua (p. ej., escalas de gravedad de los síntomas).
- ☐ Los resultados categóricos
  - Son más sencillos de entender y pueden ser los que tengan mayor significado clínico.
  - Pueden ser determinados a partir de puntos de corte en escalas de evaluación u otros instrumentos (p. ej., la medición de la respuesta como un porcentaje de la disminución de la gravedad de los síntomas).
  - Requieren de estadísticos no paramétricos.
- ☐ Los resultados
  - Deben preespecificarse como primarios (de manera ideal, uno) y secundarios (que pueden ser muchos).
  - Por lo general son puntuaciones sobre la gravedad de los síntomas, pero

pueden incluir efectos adversos, deserciones y medidas de calidad de vida.

- Las medidas múltiples del resultado aumentan el hallazgo de diferencias significativas por azar, a menos que se hagan ajustes estadísticos.

#### ☐ Escalas de calificación

- Si se utilizan escalas calificadas por el observador, éstas deben ser confiables (cuando son calificadas por dos o más observadores) y sensibles al cambio.
- En la psiquiatría existen demasiadas escalas de calificación, lo que dificulta la comparación entre ensayos.
- Es más probable que se reporten efectos significativos en términos estadísticos cuando los investigadores utilizan escalas elaboradas por ellos mismos que cuando emplean instrumentos estándar.
- El uso de cuestionarios calificados por el propio sujeto es cada vez más común porque evitan el sesgo del observador. Sin embargo, eso no significa la eliminación de los errores de medición relacionados con el participante.
- Existe interés en emplear medidas de resultados reportadas por el paciente que se ajusten mejor a su experiencia y prioridades.

#### ☐ Ciego

- Pretende disminuir el sesgo y los efectos del placebo (tabla 12-3).
- Rara vez es del todo exitoso (la respuesta o los efectos secundarios pueden revelar cuál fue el tratamiento administrado), sobre todo si la medida del resultado primario es “suave” (subjetiva) en lugar de “dura” (p. ej., la muerte o la admisión en el hospital).
- Asesores independientes de los resultados pueden mitigar esos problemas en cierto grado.
- Puede no ser posible para los participantes que reciben ciertos tratamientos (p. ej., tratamientos psicológicos).
- El éxito del ciego puede estimarse preguntando a los participantes o asesores qué tratamiento piensan que recibieron. Sin embargo, la interpretación puede complicarse porque los participantes suelen igualar el éxito con el tratamiento activo cuando hubo un beneficio importante y no porque el ciego fuera roto.

## Cuestiones estadísticas

#### ☐ Tamaño del efecto, significancia e importancia



- Debe tenerse el cuidado de distinguir entre **significancia estadística** e **importancia clínica**. (Nota: A menudo se habla de “significancia clínica”, pero es mejor evitar la expresión porque tiende a mezclar los dos significados.)
- La importancia clínica se relaciona con la magnitud que tiene en la práctica el **tamaño del efecto** (p. ej., ¿la ventaja del fármaco sobre el placebo es lo bastante grande para ser clínicamente relevante?).
- El tamaño del efecto necesario para alcanzar la importancia clínica puede determinarse de modo arbitrario (p. ej., en el caso de la depresión, las directrices de NICE de 2004 definieron que debería ser de tres puntos de la Escala de Evaluación de la Depresión de Hamilton para la primera opción del tratamiento antidepresivo sobre el placebo; este criterio se abandonó en la actualización de las directrices de NICE hecha en 2009 por ser demasiado rígido, pero se “arraigó” y se reitera con frecuencia).
- Entre más pequeño sea el tamaño del efecto, más grande debe ser la muestra para que sea posible detectar un efecto significativo en términos estadísticos (ver el apartado “Cálculo de la potencia”). Es necesario tener cuidado con muestras grandes en las que se presentan hallazgos estadísticamente significativos, pero clínicamente irrelevantes. (Nota: Por sí mismo, el tamaño del valor de P no indica el tamaño del efecto ni la importancia clínica.)
- Se ha dicho que la realización de grandes estudios pragmáticos es la única forma de evaluar el tamaño del efecto de una intervención, debido a las grandes (y crecientes) tasas de respuesta al placebo en los ensayos con control aleatorio, así como a la elevada selección de los pacientes inscritos. Los ensayos con control aleatorio pueden indicar diferencia estadística, más que la importancia clínica.

#### □ Cálculo de potencia

- Se requiere para determinar la cantidad de participantes necesarios para detectar un hallazgo dado a un nivel específico de significancia estadística. Esto precisa una medida definida del resultado primario, en la que se estime la cantidad de personas que logran un resultado categórico o una diferencia promedio posible sobre una medida continua, dada su varianza probable.
- Es común proponer una potencia de 90% (80% suele ser aceptable) para detectar un tamaño del efecto dado con una diferencia de  $P < 0.05$ , aunque es válido especificar diferentes valores. El cálculo puede



hacerse por medio de distintos métodos, como tablas, paquetes estadísticos computarizados y calculadoras basadas en internet.

□ Tamaño del ensayo

- La mayor parte de los primeros ensayos con control aleatorio sobre depresión o esquizofrenia incluían menos de 60 participantes (figura 12-2). Esto suele ser inadecuado para identificar diferencias significativas entre un tratamiento activo y el placebo, pero depende del tamaño del efecto.

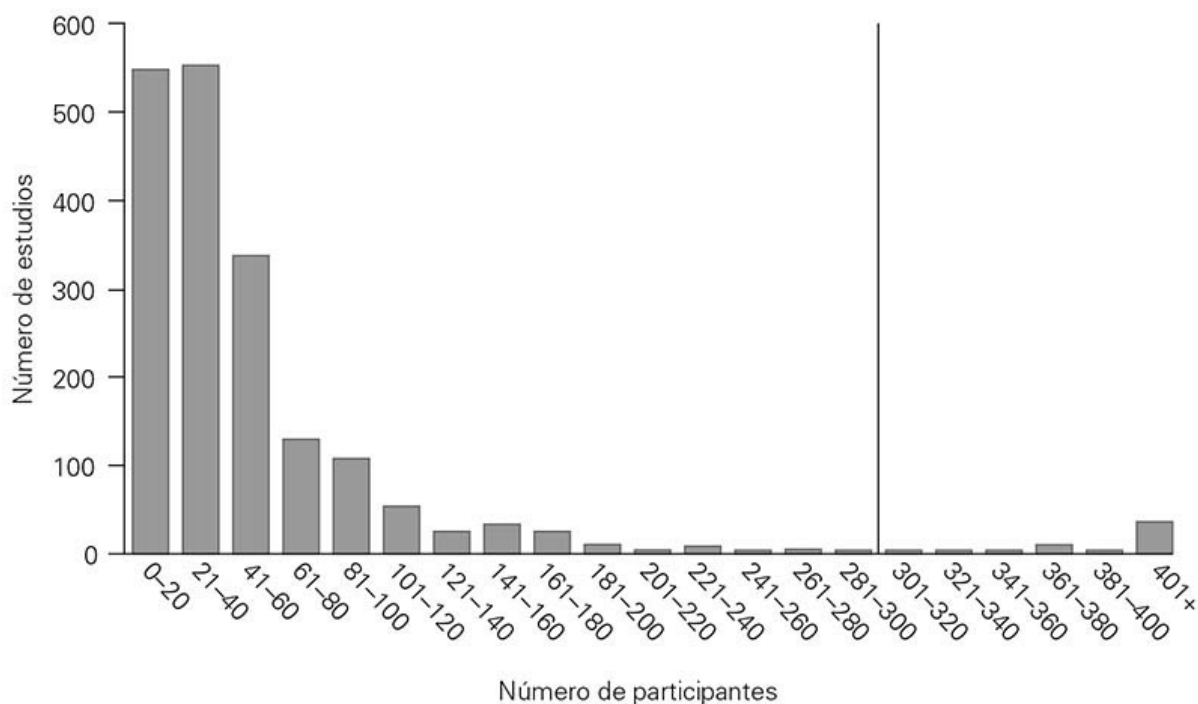


**Figura 12-2.** El tamaño de los primeros 2 000 ensayos controlados sobre esquizofrenia. La línea indica la cantidad de pacientes requeridos para encontrar una diferencia de 20% entre tratamientos con potencia estándar. (Reproducida con autorización de Thornley, B. y Adams, C. *BMJ*, 1998; 317: 1181.)

- Los ensayos que comparan dos agentes activos requieren grupos mucho más grandes, toda vez que la diferencia suele ser más pequeña.
- La medición de los resultados suele ser más precisa en los ensayos más grandes porque hay mayor probabilidad de que los pacientes sean representativos, se reduce el error de medición y suelen estar mejor planeados y organizados.
- La mejor manera de responder preguntas terapéuticas importantes es realizando ensayos muy grandes que incluyan a miles de pacientes, aunque existe el riesgo de encontrar diferencias pequeñas y

clínicamente insignificantes.

#### □ Datos perdidos

- En todos los ensayos clínicos existen datos perdidos. Dos aspectos importantes son la cantidad (la aplicabilidad del ensayo se ve limitada si dicha cantidad es grande) y la forma en que se perdieron.
- **Perdidos por completo al azar (PCA)** significa que la probabilidad de que los datos se hayan perdido no se relaciona con ninguna variable del estudio y no da lugar a sesgo.
- **Perdidos al azar (PA)** significa que los datos perdidos dependen de las variables observadas en el estudio (p. ej., gravedad, edad, sexo), pero no de los valores de los datos faltantes. Esta situación es común y puede ser explicada por la covariación de los valores observados y, de ser predecible, es posible abordarla en el diseño del estudio (p. ej., estratificación).
- **Perdidos no al azar (PNA)** significa que el hecho de que los datos se pierdan o no depende de sus valores, lo cual sesgará los resultados.

#### □ Tipos de análisis

- Las pruebas estadísticas que se necesiten dependen de las propiedades de los datos.
- Si bien la potencia estadística de las medidas continuas es mayor que la de las categóricas, estas últimas pueden tener ventajas cuando se enfrentan deserciones del ensayo (ver el siguiente texto).
- El análisis de quienes concluyen el estudio incluye sólo a quienes permanecen al finalizar el ensayo. Sobreestima los efectos del tratamiento y en general debe evitarse.
- El análisis con **intención de tratar (IT)** examina a todos los participantes aleatorizados, incluyendo a los que abandonaron el ensayo. Con medidas categóricas puede asumirse de manera conservadora que los desertores tuvieron un mal resultado. Esto puede subestimar o sobreestimar la eficacia y es difícil de interpretar si la tasa de abandono es alta o si las tasas difieren entre tratamientos.
- El análisis de la **última observación registrada (UOR)** ha sido el enfoque estándar con una medición continua que utiliza como final la última medida disponible, pero este análisis está siendo sustituido por formas alternativas de enfrentarse a los datos faltantes. La última observación registrada puede ser **intención de tratar** si incluye los datos de línea base; también puede incluir sólo a los sujetos que completaron cierto periodo de tratamiento (p. ej., dos semanas). Puede

sobreestimar o subestimar la eficacia.

- Se han utilizado análisis de **imputación múltiple o basados en la probabilidad** para lograr una mejor estimación del resultado que el enfoque tradicional de **última observación registrada**. El **modelo de efectos mixtos de medidas repetidas (MEMMR)**, que se basa en la probabilidad, modela el curso temporal de los datos perdidos en lugar de arrastrar el último valor sin cambio. Puede disminuir tanto las subestimaciones como las sobreestimaciones del efecto del tratamiento que se observan con el análisis de la última observación registrada.
- Es deseable que los análisis de la intención de tratar hagan suposiciones plausibles acerca de los datos perdidos (ver el texto anterior) e incluyan análisis de sensibilidad de los alejamientos de esas suposiciones.

#### □ Análisis problemáticos

- El éxito de la aleatorización no debe probarse mediante la comparación de las variables descriptivas, pues algunas mostrarán diferencias por azar.
- Definir subgrupos de pacientes según quiénes respondieron particularmente bien o mal al tratamiento y considerarlos para indicar que ciertos grupos deben recibir medicación particular. La excepción es la existencia de una hipótesis especificada *a priori*. El análisis *post hoc* del subgrupo es aceptable si se presentó con claridad como exploratorio, es decir, para la prueba futura de hipótesis.
- **Prueba de hipótesis múltiples.** Es probable que una comparación estadística de cada 20 resulte significativa con  $P < 0.05$  sólo por azar. Esto es aceptable si existen hipótesis preespecificadas, pero debe hacerse una corrección por pruebas múltiples. Las pruebas exploratorias (dragado de datos) son aceptables si se plantean como tales con claridad.

#### □ Metaanálisis

- Los ensayos individuales con control aleatorio son propensos a sesgo, variación al azar y errores del tipo II. Los **metaanálisis** agrupan los resultados de estudios individuales para incrementar la potencia.
- Debe ser parte de una revisión sistemática que trata de reunir todos los estudios relevantes para evitar el sesgo de selección; no obstante, persiste la posibilidad de sesgo en las publicaciones, toda vez que es posible que no se publiquen resultados negativos de ensayos con control aleatorio, en especial si son pequeños.
- Cada vez son más populares nuevos métodos que incluyen

**megaanálisis** (que utilizan datos de pacientes individuales de diferentes estudios) y metaanálisis en red o con **métodos mixtos** (que combinan estudios comparativos y no comparativos).

- Debe recordarse que hay grandes variaciones en la calidad y los métodos de selección del estudio, así como en la extracción de datos y la combinación posterior, lo que tiene gran influencia en las conclusiones y la validez de los resultados. Existen ejemplos de que un ensayo con control aleatorio riguroso y suficientemente grande anuló los resultados de un metaanálisis.
- Los proyectos médicos basados en la evidencia, como la Colaboración Cochrane, pretenden mejorar el registro de los ensayos clínicos y la síntesis de los resultados (<http://www.cochrane.org>).

## EFFECTOS NO ESPECÍFICOS

- Es inevitable que los estudios sean confundidos por efectos no específicos que dan lugar a mejoría en ausencia de cualquier acción farmacológica concreta del medicamento estudiado.
- Las tasas de respuesta al placebo pueden ser muy altas (por lo general de 30 a 40% en estudios de ocho semanas con antidepresivos o antipsicóticos).
- En el caso de la depresión, las tasas de respuesta al placebo muestran una correlación positiva con el año de publicación del estudio, es decir, van a la alza. Es probable que esto ocurra con otros trastornos, lo que tal vez se relacione con la creciente inclusión de pacientes cuya enfermedad es más moderada (ver el siguiente texto).
- Esto puede dar lugar a:
  - La suposición incorrecta de eficacia en ensayos no controlados.
  - La suposición incorrecta de ineficacia en estudios con poca potencia debido a errores estadísticos del tipo II (“falsos negativos”).
  - El cuestionamiento de la importancia clínica, incluso si se alcanza la significancia estadística, toda vez que una tasa alta de respuesta al placebo suele dar lugar a tamaños menores del efecto (en comparación con el placebo).
- Existen tres componentes principales de la respuesta no específica: efectos de medición, efectos placebo y recuperación espontánea.
- Efectos de medición
  - Cuando se elige una población por una característica ubicada por arriba del corte (p. ej., cierta puntuación en una escala de evaluación psiquiátrica  $>x$ ), la segunda medición tenderá a ser menor por el simple hecho de que la confiabilidad de la medición es imperfecta (lo que se conoce como **regresión a la media**).
  - **Expectativas del observador:** los valores de la evaluación pueden elevarse para incluir a pacientes en un ensayo; las evaluaciones subsecuentes pueden ser más exactas o disminuir por la expectativa de mejoría. Esto llega a dar lugar a sesgo si se conoce la asignación al tratamiento y las expectativas difieren entre los brazos de éste.
  - **Características de la demanda del participante:** el deseo de satisfacer las expectativas del asesor puede influir en los valores de la evaluación. Esto puede producir sesgo si se conoce la asignación al tratamiento. En el caso de los manejos psicológicos, es inevitable conocer el tratamiento.

- Efectos placebo (efectos genuinos, pero no específicos, del tratamiento)
  - En los ensayos con control aleatorio los pacientes asignados al grupo placebo reciben visitas y apoyo de manera regular, lo que constituye un tratamiento por derecho propio.
  - Las expectativas del paciente (y del médico o investigador) llegan a implicar un proceso de curación no farmacológico. Este factor puede ser más potente en los pacientes menos enfermos y en los más motivados (p. ej., quienes fueron reclutados por medio de anuncios).
  - Los efectos placebo son intrínsecos a los tratamientos psicológicos y algunos sostienen que no es apropiado separarlos de los efectos específicos. Sin embargo, esto vuelve problemáticas las comparaciones (en especial las indirectas) del tamaño del efecto de intervenciones farmacológicas y psicológicas en ensayos con control aleatorio.
- Recuperación espontánea
  - Refleja la historia natural del trastorno. Es probable que sea mayor en los pacientes cuya enfermedad es leve y su duración ha sido corta.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

- Las cuestiones éticas se aplican a todas las etapas de cualquier ensayo. En este caso se recurre a la Declaración de Helsinki (7ª revisión; ver Directrices).
- Planeación del ensayo
  - El ensayo tiene que abordar una cuestión no resuelta.
  - Debe emplear métodos que puedan proporcionar una respuesta útil; por ejemplo, que su potencia sea suficiente.
  - Un problema específico ha sido la conveniencia ética de emplear un control por placebo en condiciones como la esquizofrenia y la depresión, cuando los tratamientos estándar son eficaces.
  - Debe prestarse atención al tratamiento que se ofrece al término del ensayo, sobre todo si los pacientes han recibido placebo.
  - Se requiere que la aprobación ética, con información y consentimiento del paciente, sea un aspecto importante de la aplicación.
  - Cuando el ensayo implica medicamentos cuyo uso no está autorizado para una indicación particular, es necesario que la aprobación de las autoridades regulatorias (la MHRA en el caso de Reino Unido) se apegue a normas que cumplan las Directivas de la Unión Europea sobre la Buena Práctica Clínica en Ensayos Clínicos (2001) (ver Directrices).
- Consentimiento
  - Se requiere del consentimiento plenamente informado y, por lo regular, por escrito; los participantes deben apreciar por completo la naturaleza del ensayo y sus riesgos y beneficios potenciales.
  - Esto puede resultar un problema particular en psiquiatría, por ejemplo, en los casos de demencia y psicosis. El deterioro cognitivo puede manejarse mediante procedimientos de consentimiento informado estructurados de forma apropiada.
  - El consentimiento de un tercero puede ser una práctica adecuada en caso de que el participante no pueda o no tenga la capacidad para consentir, pero carece de fuerza legal y puede disminuir la participación.
- Conducción del ensayo
  - En este caso aplican las directrices de la buena práctica clínica (BPC), por ejemplo, la orientación de la MHRA y las directivas de la Unión Europea.
  - Por lo general no se permite el pago o inducción, pero puede darse una

compensación, por ejemplo, viajes y viáticos. Los voluntarios sanos también pueden recibir una compensación por los inconvenientes o incomodidad.

- En el caso de efectos adversos puede ser necesario contar con un seguro o acuerdo de indemnización.
  - Los datos de la investigación son confidenciales y deben almacenarse de manera anónima y segura.
- ☐ El fraude en los análisis o la presentación de los resultados de un ensayo es una falta ética y puede ser engañoso o peligroso.
- ☐ Las estructuras y procedimientos éticos están en evolución continua y es importante mantenerlos actualizados. En Reino Unido, los Comités de Ética son responsables en materia legal ante la Autoridad de Investigación sobre la Salud (<http://www.hra.nhs.uk/>) y se cuenta con un sistema unificado de aplicación, basado en internet. Sigue el debate acerca del equilibrio de la protección de los sujetos de la investigación y las crecientes restricciones y burocracia que la desalientan.



# VIGILANCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN/FASE IV DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

En la tabla 12-4 se muestran algunos efectos adversos importantes que se detectaron después de la comercialización de un medicamento.

| Tabla 12-4. Algunos efectos adversos importantes detectados durante la vigilancia posterior a la comercialización                                                                                                                                    |             |                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Año                                                                                                                                                                                                                                                  | Fármaco     | Efecto adverso                                                        |
| 1961                                                                                                                                                                                                                                                 | Talidomida  | Focomelia*                                                            |
| 1963                                                                                                                                                                                                                                                 | MAOIs       | Reacciones (hipertensivas) al queso                                   |
| 1976                                                                                                                                                                                                                                                 | Clozapina   | Agranulocitosis <sup>b</sup>                                          |
| 1979-1990                                                                                                                                                                                                                                            | Mianserina  | Discrasia sanguínea <sup>b</sup>                                      |
| 1983                                                                                                                                                                                                                                                 | Cimetidina  | Reacciones de hipertensión y síndrome de Guillain-Barré <sup>a</sup>  |
| 1986                                                                                                                                                                                                                                                 | Nomifensine | Anemia hemolítica <sup>a</sup>                                        |
| 1990                                                                                                                                                                                                                                                 | Pimozida    | Arritmias ventriculares <sup>b</sup>                                  |
| 1993                                                                                                                                                                                                                                                 | Remoxiprida | Anemia aplástica <sup>a</sup>                                         |
| 1998                                                                                                                                                                                                                                                 | Sertindol   | Posibilidad de muerte (cardiaca) súbita <sup>a</sup>                  |
| 1999                                                                                                                                                                                                                                                 | Vigabatrina | Defectos en el campo visual <sup>b</sup>                              |
| 2001                                                                                                                                                                                                                                                 | Droperidol  | Prolongación de QT en el ECG <sup>a</sup>                             |
| 2001 (2005)                                                                                                                                                                                                                                          | Tioridazina | Prolongación de QT en el ECG <sup>b</sup> (Reino Unido <sup>a</sup> ) |
| 2003                                                                                                                                                                                                                                                 | Nefazodona  | Toxicidad hepática <sup>a</sup> (EUA <sup>b</sup> )                   |
| 2008                                                                                                                                                                                                                                                 | Rimonabant  | Depresión y suicidio <sup>a</sup>                                     |
| <sup>a</sup> Dio lugar a que el producto fuera retirado del mercado (o a un uso bastante restringido).<br><sup>b</sup> Dio lugar al establecimiento de requisitos de supervisión apropiada (y por lo regular también a la restricción de su empleo). |             |                                                                       |

## Reporte voluntario

- ☐ Depende de las habilidades de observación y la meticulosidad de los clínicos individuales.
- ☐ Algunos países poseen sistemas nacionales de reporte. En Reino Unido la MHRA alienta la notificación de posibles reacciones adversas por parte de profesionales y pacientes, en especial para los nuevos productos

(señalados con “triángulos negros”), haciendo uso del Esquema de la Tarjeta Amarilla (<https://yellowcard.mhra.gov.uk/>).

- Los centros nacionales pueden enviar dicha información al Centro de Colaboración para la Supervisión Internacional de Fármacos de la Organización Mundial de la Salud.
- El método
  - Es económico y ha identificado efectos adversos que dieron lugar a que ciertos productos, como la remoxiprida, fueran retirados del mercado.
  - Tal vez subestima efectos adversos graves y es inadecuado como herramienta epidemiológica.

## Vigilancia intensiva

- Una vigilancia más intensiva es costosa y por lo general se restringe a pacientes hospitalizados.
- Algunos ejemplos incluyen el Programa Colaborativo de Vigilancia de Medicamentos de Boston (<http://www.bu.edu/bcdsp>) y la Unidad de Monitoreo de Medicamentos de Tayside (*Tayside Medicines Monitoring Unit*, MEMO) en Reino Unido (<http://www.dundee.ac.uk/memo/>).

## Estudios retrospectivos

- Son más costosos, pero mucho más informativos que los simples sistemas voluntarios.
- Las desventajas son el sesgo por selección y la no disponibilidad de información.
- **Los ejemplos incluyen:**
  - Estudios de caso simples con control.
  - Sistemas preexistentes de almacenamiento de datos, como los correspondientes a la Oficina de Censos y Encuestas de Población (OPCS, por sus siglas en inglés).
  - Las bases de datos de investigación de la práctica clínica de Reino Unido (informaron del incremento en el riesgo de tromboembolismo venoso provocado por medicamentos antipsicóticos).
- Las bases de datos pueden relacionarse por computadora; por ejemplo, personas expuestas a un producto en particular o admitidas en un hospital por un determinado problema. La vinculación de un registro nacional de receptores de clozapina con registros nacionales de mortalidad encontró que dicho fármaco aumentaba el riesgo de padecer embolismo pulmonar

fatal y trastornos respiratorios, pero disminuía el peligro de suicidio.

## Estudios prospectivos

- Son los más confiables, pero también los más costosos.
- **Algunos ejemplos son:**
  - Llevar el registro de las prescripciones de un nuevo producto salido al mercado para facilitar la supervisión.
  - Supervisión de pacientes que reciben un producto establecido; por ejemplo, realizar pruebas sanguíneas en consumidores de clozapina.
  - En Reino Unido la supervisión de eventos de prescripción (SEP), que evolucionó a la supervisión de eventos de prescripción modificada (SEP-M), pretende hacer una evaluación prospectiva de eventos ocurridos en 1 000 pacientes a quienes se recetó un medicamento. Los datos de la prescripción se asocian con cuestionarios enviados a médicos generales, quienes registran datos demográficos, medicamentos, información de la prescripción, eventos clínicos y embarazo. Esto está siendo ampliado a un esquema de supervisión de eventos en cohortes especializadas, en un inicio para la asenapina.

## CONCLUSIONES

- Los pacientes deben ser protegidos de investigadores inescrupulosos o entusiastas en exceso, pero los ensayos son necesarios para establecer la eficacia y efectividad de los nuevos tratamientos.
- El ensayo “explicativo” con control aleatorio proporcionó una base científica adecuada a la terapéutica clínica, pero mide la eficacia, más que la efectividad.
- Los ensayos clínicos pragmáticos y los estudios psiquiátricos en centros múltiples todavía se encuentran en una fase inicial, pero han recibido muchos elogios por la determinación de la efectividad en la práctica clínica.
- Los ensayos aislados pueden utilizarse para probar de forma práctica cualquier cosa, por lo que es necesario que los resultados se reproduzcan de manera independiente.
- Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis hacen una síntesis confiable de la evidencia disponible, pero no son mejores que la evidencia que incluyen.
- Los psiquiatras han confiado en exceso en la industria farmacéutica para evaluar los nuevos productos, por lo que es necesario que realicen grandes ensayos de manera independiente. No obstante, el financiamiento de dichos estudios es problemático.

# BIBLIOGRAFÍA

## Directrices

- European Union Directive 2001/20/EC on Good Clinical Practice in Clinical Trials (see [http://www.mhra.gov.uk/for details and current consultation on their implementation](http://www.mhra.gov.uk/for%20details%20and%20current%20consultation%20on%20their%20implementation)).
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Good clinical practice for clinical trials. 2014; <https://www.gov.uk/good-clinical-practice-for-clinical-trials>.
- World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (7th revision). 2013; <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.

## Referencias clave

- Carpenter WT Jr, Gold JM, Lahti AC et al. Decisional capacity for informed consent in schizophrenia research. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57: 533–538.
- Chalmers TC, Celano P, Sacks HS, Smith H Jr. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *N Engl J Med*. 1983; 309: 1358–1361.
- Even C, Siobud-Dorocant E, Dardennes RM. Critical approach to antidepressant trials. Blindness protection is necessary, feasible and measurable. *Br J Psychiatry*. 2000; 177: 47–51.
- Louis TA, Lavori PW, Bailar JCD, Polansky M. Crossover and self-controlled designs in clinical research. *N Engl J Med*. 1984; 310: 24–31.
- Marshall M, Lockwood A, Bradley C et al. Unpublished rating scales: A major source of bias in randomised controlled trials of treatments for schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2000; 176: 249–252.
- Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*. 1995; 273: 408–412.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010; 340: 698–702.
- Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ*. 1998; 317: 1181–1184.
- Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology*. 1997; 8: 671–677.
- White IR, Horton NJ, Carpenter J, Pocock SJ. Strategy for intention to treat analysis in randomised trials with missing outcome data. *BMJ*. 2011; 342: 910–912.
- Wood L, Egger M, Gluud LL et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: Metaepidemiological study. *BMJ*. 2008; 336: 601–605.
- Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: A case-control study. *Lancet*. 2000; 356: 1219–1223.

## Otras lecturas

- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: Definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000; 356: 1255–1259.
- Everitt B, Wessely S. *Clinical Trials in Psychiatry*. Oxford, UK: Oxford University Press, 2004.
- Friedman LM, Furberg, CD, DeMets DL. *Fundamentals of Clinical Trials*. New York: Springer, 2010.
- Guyatt G, Sackett D, Taylor DW et al. Determining optimal therapy—Randomized trials in

individual patients. *N Engl J Med*. 1986; 314: 889–892.

Lawrie SM, McIntosh AM, Rao S. *Critical Appraisal for Psychiatry*. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone, 2000.

McIntosh AM, Sharpe M, Lawrie SM. Research methods statistics and evidencebased practice. In *Companion to Psychiatric Studies*, Johnstone EC, Cunningham Owens D, Lawrie SM, McIntosh AM and Sharpe M (eds.) 8th edn. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone, 2010; pp 157–198.



## Apéndice 1<sup>\*</sup>

# **Farmacobiología del estrés y del trastorno de estrés postraumático (TEPT)**

Hugo Sánchez Castillo<sup>1</sup>, Diana Berenice Paz Trejo<sup>2</sup>,  
Kenji B. Valencia Flores<sup>3</sup> y Pavel Zárate González<sup>4</sup>



## INTRODUCCIÓN

- México fue clasificado en 2016 por el *International Institute for Strategic Studies* (IISS, que publica la Encuesta Anual de Conflictos Armados) como el segundo país con mayor número de muertes por conflictos armados. Estos resultados ubican a México entre las 10 naciones más letales del mundo (<http://www.iiss.org/en/publications/acs>).
- El hecho de que México esté en esa lista lo sitúa como uno de los países con alto estrés, y al no estar en guerra significa que sus conflictos internos se distribuyen a lo largo de su territorio.
- Las condiciones de violencia son diferentes a las de países en guerra (narcotráfico, pugnas entre grupos delictivos, autodefensas, robos con violencia, violaciones, etc.), por lo que el estudio y las aproximaciones terapéuticas y farmacológicas deben estar relacionados con las condiciones particulares que producen las respuestas de estrés.

## ESTRÉS Y TRASTORNOS RELACIONADOS

- El concepto “estrés” denota la relación que existe entre estímulos aversivos que perturban gravemente la homeostasis del organismo y las respuestas fisiológicas y conductuales de éste ante la estimulación nociva.
- Sin embargo, si el sistema se está activando de manera constante, sin que haya recuperación, se pueden comenzar a producir alteraciones tales como disminución de la memoria y concentración, disminución del rendimiento, alta activación fisiológica, agotamiento, insomnio, aumento del consumo de sustancias, entre otras.
- Se sabe que el estrés es uno de los padecimientos más comunes de la sociedad actual. De forma natural el estrés permite la sobrevivencia y la correcta adaptación en situaciones que pueden poner en riesgo al individuo, su prole, territorio o especie, lo que implica que es necesario para una mejor adaptación al medio.
- Los cambios fisiológicos asociados al estrés incluyen:
  - Disposición de energía con la finalidad de mantener las funciones de los músculos y del sistema nervioso central (SNC).
  - Incremento de los recursos atencionales hacia el estímulo estresor.
  - Incremento de las tasas cardíaca y respiratoria.
  - Redistribución del flujo sanguíneo hacia los músculos y el SNC.
  - Modulación del sistema inmunológico.
  - Modulación a la baja de la respuesta sexual reproductiva.
  - Pérdida del control de esfínteres.
  - Decremento de la ingesta y del apetito.
- Por lo general, el estrés ha sido relacionado con la sobreactivación del eje hipotálamo pituitario adrenal (HPA), sobre el cual se ha descrito que activa el sistema neuroendocrino con el fin de favorecer un estado de adaptación al estrés y mantener los sistemas de regulación fisiológica después del evento estresante, para así garantizar la sobrevivencia.
- Cuando el estrés alcanza tal magnitud que rebasa por completo los mecanismos adaptativos propios del sujeto y no le permite dar respuestas adecuadas, se necesita atención farmacológica y psicológica.
- En estos casos, además de los síntomas citados suelen aparecer trastornos como ansiedad, depresión, abuso de sustancias y trastorno de estrés postraumático (TEPT o PTSD, por sus siglas en inglés).
- Alrededor del 15% de los individuos que sufren un evento traumático no logra recuperarse y desarrolla TEPT. Se ha descrito que en el TEPT hay

persistencia de los siguientes grupos de síntomas (no todos tienen que estar presentes):

- 1) Los asociados con el recuerdo del evento traumático (recuerdos, pensamientos intrusivos, pesadillas).
  - 2) Hiperactivación (hiperexcitación, insomnio, agitación, irritabilidad, impulsividad e ira).
  - 3) Evitación de los estímulos asociados con el evento traumático (personas, lugares, objetos, actividades), así como un esfuerzo para evadir pensamientos y sentimientos relacionados con el evento traumático.
  - 4) Alteraciones negativas en el pensamiento y el estado de ánimo asociadas con el evento traumático. El individuo también tiene creencias negativas persistentes acerca de sí mismo, de los demás o del mundo.
- Además, los pacientes diagnosticados con TEPT también pueden presentar síntomas disociativos, tales como:
- 1) Despersonalización: experiencias persistentes o recurrentes de sentirse separado de sí mismo, con sensaciones de irrealidad del cuerpo o del tiempo que se mueve con lentitud.
  - 2) Desrealización: experiencias persistentes o recurrentes de irrealidad del entorno.

## **EFFECTOS NEUROQUÍMICOS Y HORMONALES DEL ESTRÉS EN EL SNC**

- El estado disfuncional del eje HPA ha sido asociado con varios desórdenes psiquiátricos y psicomotores.
- A nivel del hipotálamo el factor liberador de corticotropinas (CRF, por sus siglas en inglés) es liberado en respuesta al estrés, lo que da como resultado la activación del HPA y el consecuente incremento de cortisol.
- El CRF actúa por medio de los receptores acoplados a proteínas G CRF-1 y CRF-2. Se ha descrito que altos niveles de CRF en el momento de la experiencia traumática facilitan la codificación de la memoria traumática y mantienen duraderos los efectos de la ansiedad mediante la estimulación de los receptores.
- El cortisol media sus efectos a través de los receptores de glucocorticoides y de mineralocorticoides. Aunque de forma primaria el estrés ha sido relacionado con la liberación de cortisol y la estimulación de sus receptores, también se han descrito neuromoduladores que se han vinculado con la respuesta de estrés y el TEPT (ver figura A1-1).

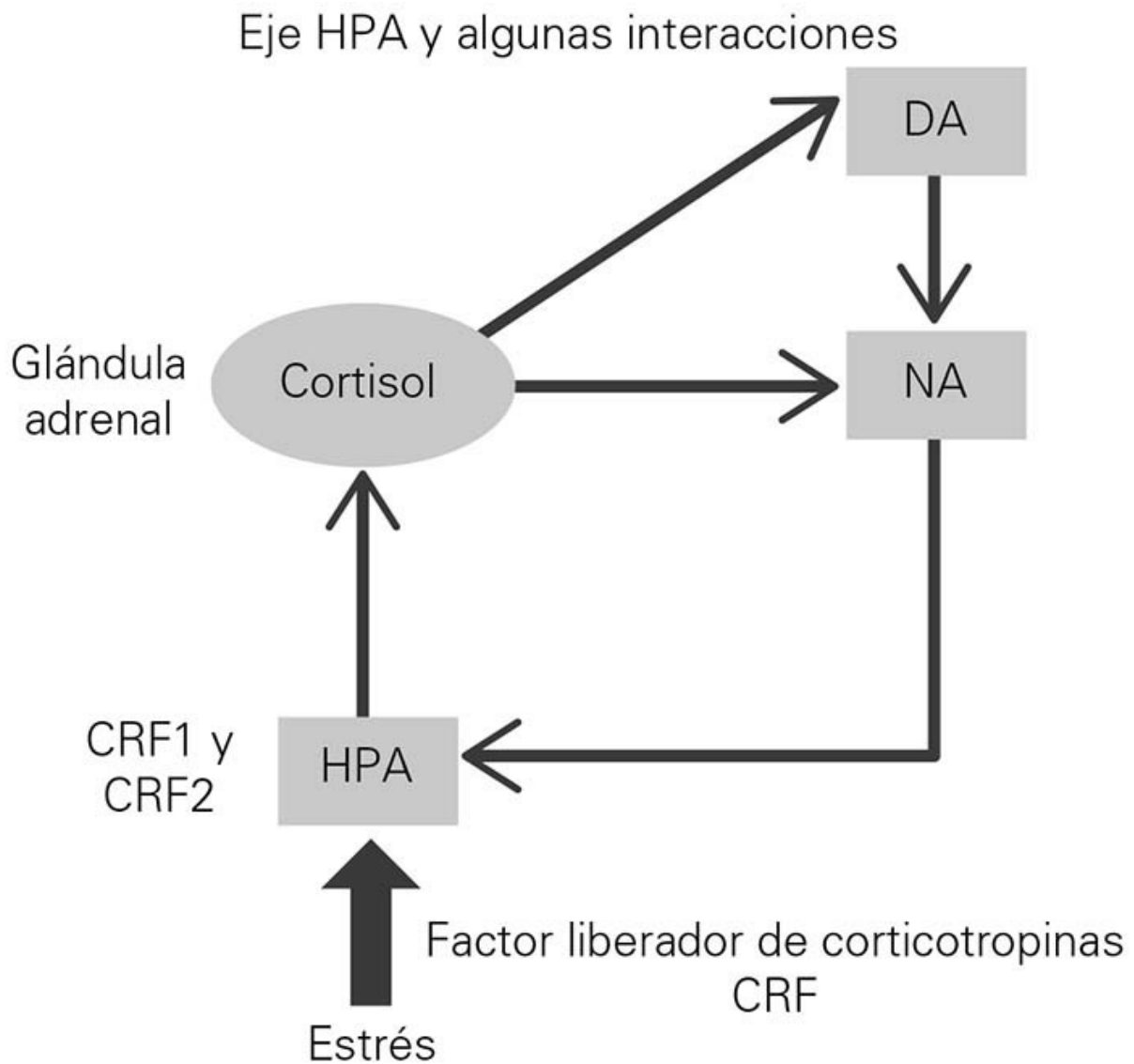


**Figura A1-1.** Eje HPA, posterior a la activación por algún estímulo estresante se observa la activación de los receptores del factor liberador de corticotropinas (CRF1 y CRF2) para poder liberar al cortisol y la subsecuente activación de sistemas de dopamina (DA) y noradrenalina (NA) (Sánchez Castillo et al. 2014).

- Tal es el caso de la noradrenalina (NA), la dopamina (DA) y serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT). Las neuronas noradrenérgicas y dopaminérgicas del tallo cerebral cambian la tasa de disparo de acuerdo con la relevancia de los eventos en el medio.
- En particular, las células noradrenérgicas tienen, durante las condiciones de no-estrés, una tasa fásica de disparo pronunciada hacia los estímulos relevantes, mientras que ante estímulos estresantes presentan un cambio tónico alto de disparo con desregulación fásica. Esto implica que disparan a estímulos relevantes durante la alerta, pero además también

disparan a los irrelevantes en condiciones de fatiga o estrés.

- Se ha descrito que la función que relaciona los niveles de noradrenalina (NA) y la memoria de trabajo tiene forma de “U” invertida. Esto es posible porque la NA engarza diferentes tipos de receptores con distintos niveles de liberación de NA.
- La NA ostenta alta afinidad por los receptores adrenérgicos alfa-2 y baja afinidad por los alfa-1 y los beta adrenérgicos. Se ha mostrado que los niveles de NA que son liberados durante la alerta, en condiciones no estresantes, están relacionados con la activación de los receptores alfa-2.
- Altos niveles de NA liberados en condiciones de estrés impiden la función de la corteza prefrontal (CPF) y están vinculados con la estimulación de los receptores de baja afinidad alfa-1 y beta-1. Esto implica que tanto la depleción de NA como el bloqueo de los receptores alfa-2 producen déficits en la memoria de trabajo, mientras que la estimulación de los receptores postsinápticos alfa-2 en la CPF la mejora.
- A nivel celular se comprobó que el bloqueo del receptor alfa-2 reduce la tasa de disparo de la CPF, mientras que su estimulación la incrementa. Por el contrario, altos niveles de estimulación del receptor alfa-1 en la CPF suprimen la tasa de disparo y afectan la memoria de trabajo.
- Los déficits mostrados pueden ser revertidos con antagonistas alfa-1 administrados de forma sistémica o directa en la CPF. Estos estudios han sido validados en humanos ya que la administración del antagonista alfa-1, prazosin, mejora algunos déficits cognitivos en el TEPT.
- En el caso de las células dopaminérgicas, se ha descrito hace poco que incrementan su tasa de disparo cuando hay estímulos aversivos y es posible que estos cambios afecten el funcionamiento de la CPF durante los episodios de estrés.
- Estos dos sistemas (NA y DA) incrementan su función en la CPF durante los episodios de estrés (ver figura A1-2).

### Modelo de afectaciones en la corteza prefrontal inducidas por el estrés

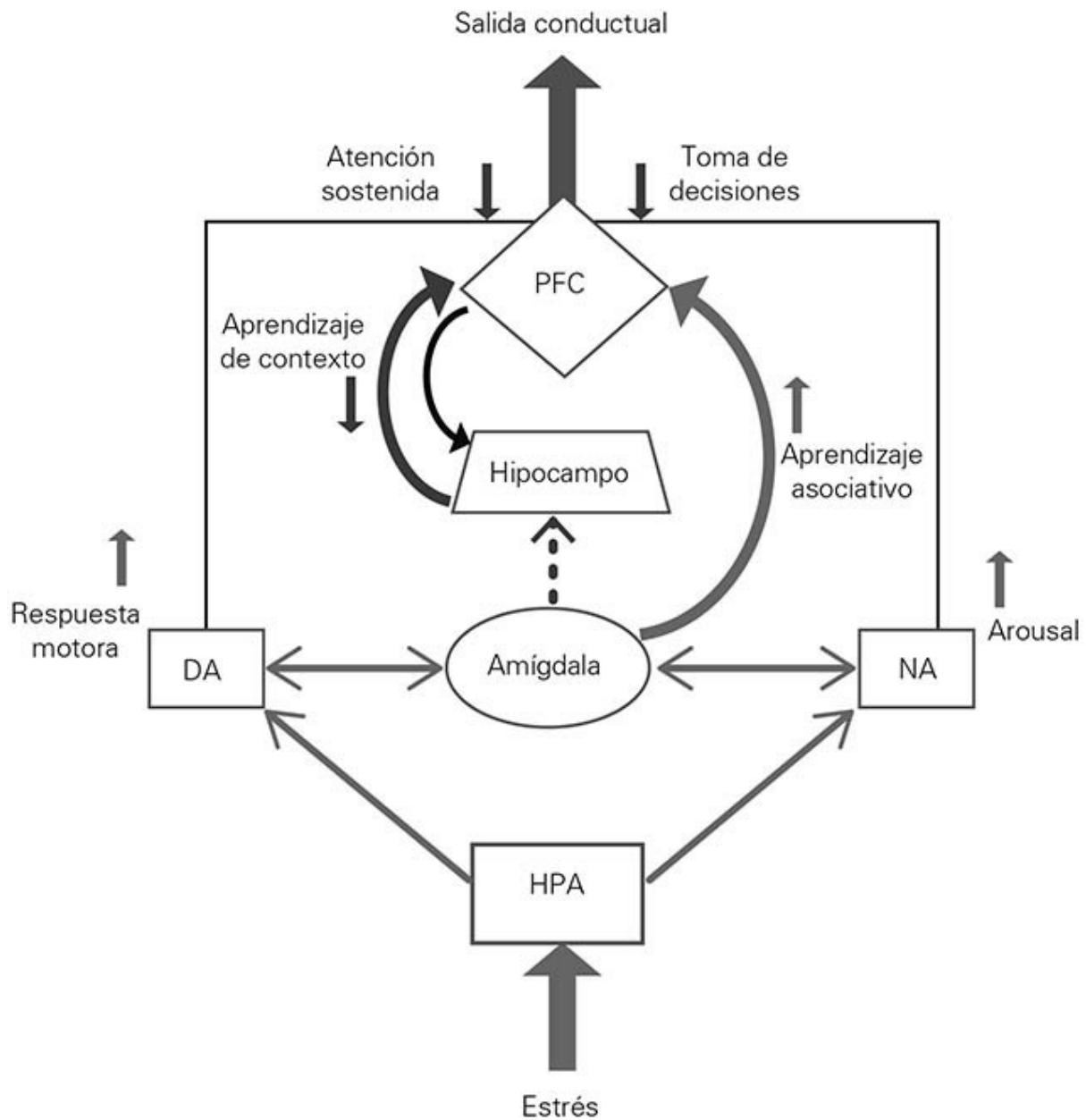


**Figura A1-2.** Se puede observar que en condiciones de alto estrés y estrés postraumático los cambios en los sistemas de DA y NA afectan las respuestas motoras y arousal, respectivamente, así como la función amigdalina con déficits a nivel hipocampal, generando problemas de memoria y afectaciones en COF. Todo esto redunda en afectaciones en el aprendizaje asociativo, toma de decisiones, atención (tomado de Sánchez Castillo *et al*, 2014).

- En lo que respecta a la 5-HT, se ha reportado que los tratamientos actuales incluyen inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS); sin embargo, aún no es claro cuál es su mecanismo de acción exacto relacionado con el estrés y trastornos vinculados.

## EFECTOS ANATOMO-FISIOLÓGICO-FUNCIONALES DEL ESTRÉS EN EL SNC

- Se ha detectado en la corteza cerebral una disminución de receptores 5-HT<sub>1A</sub> en pacientes con trastorno de pánico; asimismo, se han encontrado niveles bajos de estos receptores en la amígdala, corteza del cíngulo y núcleos del rafe en desórdenes de ansiedad social.
- Los mecanismos mediante los cuales la estimulación de estos receptores altera la ansiedad y el pánico aún no son claros, dado que podrían estar relacionados el transportador de serotonina (SERT) o diferentes tipos de receptores (5-HT<sub>1A</sub>, en particular).
- Los receptores 5-HT<sub>1A</sub> están expresados en la CPF en neuronas piramidales, proyectando hacia el tallo cerebral, y juegan un papel importante en la modulación de la activación de la CPF. Esta disfunción de la CPF se ha relacionado con la depresión y los trastornos de ansiedad.
- La CPF cuenta con conexiones directas e indirectas a cuerpos celulares del tallo cerebral, como el *locus coeruleus* (LC), la sustancia *nigra* (SN) y el área ventral tegmental (AVT), sistemas que pueden regular sus propias entradas catecolaminérgicas. Los niveles óptimos en la liberación de catecolaminas permiten regular el funcionamiento de la CPF, creando un ciclo funcional.
- Bajo condiciones de estrés la amígdala es activada por el eje HPA, lo cual produce altos niveles de noradrenalina y dopamina. Esta liberación afecta la regulación de la CPF, pero aumenta la función amigdalina, trayendo consigo un ciclo disfuncional.
- Por ejemplo, altos niveles de catecolaminas durante el estrés producen el condicionamiento al miedo mediante la estimulación amigdalina; por otro lado, el estrés dificulta las capacidades cognitivas relacionadas con la CPF, como la memoria de trabajo y la regulación atencional (ver figura A1-2).
- Lo anterior ocurre porque la regulación atencional se debe a un control “hacia abajo” por la CPF, que está basado en lo que es más relevante en el momento, y un control “hacia arriba” desde la corteza sensorial, que permite evaluar la saliencia de los estímulos que captan los recursos atencionales. Asimismo, durante los episodios de estrés la amígdala produce un sesgo hacia una respuesta motora rápida emocional, en lugar de una respuesta lenta mediada por la CPF.
- Lo anterior evidencia que la correcta operación de la CPF permite la



flexibilidad en la regulación de la conducta para favorecer la adaptación a un entorno cambiante, es decir, facilita al individuo “mover” sus recursos atencionales hacia nuevas dimensiones para así poder alterar la toma de decisiones de acuerdo con las contingencias del ambiente.

- La CPF monitorea los errores permitiendo la introspección acerca de lo que es inadecuado y las estrategias de cambio. Todas estas habilidades dependen del funcionamiento de CPF y su red de conexiones neurales, las cuales son muy sensibles al ambiente neuroquímico, en particular a través de DA y 5-HT.
- Otra de las estructuras afectadas tras la exposición a estrés es el hipocampo. En términos anatómicos, el hipocampo se encuentra adyacente a la amígdala y se ha involucrado en procesos de memoria de trabajo, memoria espacial y categorización de los estímulos.
- El correcto funcionamiento del hipocampo es fundamental para la memoria explícita o declarativa. Está implicado en la evaluación de los estímulos y en cómo están relacionados espacial y temporalmente utilizando la información previa almacenada. Esto permite determinar de qué manera están asociados los estímulos y si involucran castigo, recompensa, novedad o no recompensa.
- El decremento de la función hipocampal produce desensibilización conductual e hiperresponsividad a estímulos ambientales. Esta función hipocampal tiene como componente adicional la participación del sistema serotoninérgico, el cual, según se ha mostrado, juega un papel importante en activar o inhibir vías que previenen el inicio de las respuestas de estrés.
- Todo ello se ha complementado con el hallazgo de que en animales con corticosterona elevada inducida por estrés hay un decremento de la función hipocampal. Altos niveles de glucocorticoides tienen efectos negativos sobre la memoria, lo que produce una posterior muerte de células hipocampales si se mantienen por periodos prolongados.
- Se ha reportado que personas con TEPT presentan un decremento del volumen hipocampal. En un estudio se mostró que veteranos de Vietnam con TEPT tenían una reducción hipocampal de 8% en el hemisferio derecho, en comparación con veteranos sin TEPT.
- En mujeres con historial de abuso infantil y que padecían TEPT se observó una reducción de 7%. La evidencia más dramática reporta que en veteranos de Vietnam con una exposición intensa de combate (con TEPT severo) el porcentaje de empequeñecimiento hipocampal fue de

26% para el hipocampo izquierdo y de 22% para el derecho, en comparación con veteranos que combatieron pero no presentaban síntomas de TEPT.

- El empequeñecimiento del hipocampo está relacionado con pérdida de células y podría deberse a atrofia dendrítica o muerte celular, sin embargo, aún no es claro su mecanismo. Se ha detectado que pacientes con TEPT ejecutan pobremente pruebas de memoria verbal. Se ha encontrado, además, que se puede asociar a la dificultad de diferenciar ambientes seguros en pacientes con TEPT.
- La amígdala es, de forma clásica, una de las estructuras vinculadas con el procesamiento de las emociones y desde luego tiene mucho que ver con el estrés.
- La amígdala está compuesta por varios núcleos que ejecutan diferentes funciones. Los núcleos lateral y basolateral permiten la integración sensorial que se origina en el tálamo, así como la información cognitiva proveniente de la corteza cerebral y el hipocampo. Por su parte, el núcleo central está ligado a las respuestas conductuales, autónomas y endócrinas.
- La amígdala es inervada por los núcleos del rafe y los núcleos catecolaminérgicos del tallo cerebral, los cuales, a su vez, activan los receptores CRF en el hipotálamo en el núcleo paraventricular.
- Varios estudios han reportado incrementos en la función amigdalina en condiciones de TEPT, sonidos u olores relacionados con el combate, fotografías de eventos traumáticos, palabras, condicionamiento al miedo y expresiones faciales de éste. Tal sobreactivación amigdalina se ha encontrado, incluso, en pacientes con TEPT durante el reposo y la ejecución de tareas neutras de atención y memoria.

## FARMACOLOGÍA DEL TEPT

- La primera opción farmacológica en pacientes con TEPT son los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS, paroxetina, sertralina y fluoxetina son los que más aprobación han tenido), mientras que los inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina (ISRN) son considerados la segunda línea de tratamiento, dada la falta de evidencia que apoya su uso.
- Incluso se ha descubierto que el uso de ISRS ha tenido éxito en pacientes adolescentes e infantes con trastornos de ansiedad, TEPT, trastorno obsesivo compulsivo y depresión.
- La administración de paroxetina reduce los síntomas asociados al TEPT y después de 9 a 12 meses de tratamiento también incrementa el volumen hipocampal.
- Los efectos no deseados más comunes de los ISRS son disfunción sexual, decremento del apetito, náuseas, diarrea, constipación, boca seca, insomnio, agitación, temblores, dolor de cabeza, mareos y sedación.
- Fluoxetina y sertralina suelen ser prescritas para tomarse por las mañanas y con comida, a fin de evitar malestares gastrointestinales e insomnio. En tanto, la paroxetina es recomendada por la noche ya que causa sedación.
- En cuanto a los ISRN (en especial la velafaxina), han mostrado eficacia similar a la de los ISRS. Sin embargo, algunos estudios apuntan que tienen un efecto muy pobre o nulo en la disminución de las pesadillas y problemas relacionados con el sueño.
- Los efectos adversos o asociados a los ISRN más comunes son dolor de cabeza, nerviosismo, insomnio, sedación, disfunción sexual y náusea.
- Yohimbina, un antagonista alfa-2 adrenérgico que cruza la barrera hematoencefálica, afecta de modo eficiente la función noradrenérgica.
- La yohimbina administrada en estudios doble ciego a veteranos de guerra produjo mejoría en *flashbacks* y ataques de pánico.
- La administración del antagonista  $\beta$ -adrenérgico (propranolol) antes de ver una serie de imágenes emocionales produce un menor recuerdo de éstas y no afecta el recuerdo de imágenes neutras.

## OTRAS TERAPIAS FARMACOLÓGICAS

- La administración subcrónica (21 días) del ISRS escitalopram (10 mg) en sujetos normales atenúa la función amigdalina durante el procesamiento emocional de rostros.
- El citalopram produce un cambio en la escala para TEPT (CAPS) asociado con mejoría del paciente y, además, activación de la corteza prefrontal medial.
- Se ha observado que los cambios en el sistema glutamatérgico juegan un papel importante en el inicio y mantenimiento del eje HPA.
- La aparición de síntomas disociativos ocurrió tras la administración de ketamina (antagonista NMDA), que estimula la liberación de glutamato.
- Esto sugiere, además, un hiperestado glutamatérgico relacionado con el TEPT.
- Se ha propuesto que después de los eventos traumáticos los niveles altos de glutamato pueden ser la clave para la consolidación de dichos eventos e incluso el daño hipocampal.
- Por otra parte, existe evidencia de la participación del sistema endocannabinoide en la respuesta del estrés y su prevención, aunque no es clara todavía esa participación.

## EVIDENCIA CON ANIMALES NO HUMANOS

- En el modelo de exposición a orina del depredador, la administración de anandamida (agonista cannabinoide) antes del contacto con orina de lince previene el desarrollo de conductas tipo ansiedad.
- La administración del antagonista del receptor de la hormona liberadora de corticotropinas, CRH-1, antes de la exposición al estrés resulta en un decremento de las conductas asociadas a la ansiedad, como reducción del congelamiento, e incremento en la conducta exploratoria. No hay datos con humanos porque estos fármacos pueden ser hepatotóxicos.
- Estudios con ratas han evidenciado que la administración intraamigdal de antagonistas NMDA afecta la extinción en paradigmas de condicionamiento al miedo.
- La administración del antagonista 5HT1A, WAY 100635, produce disminución de los efectos del estrés crónico en ratas macho Wistar.
- La administración del agonista 5HT1A, 8OH DPAT, produce incremento en la respuesta de estrés y tal vez en la de los autoreceptores somatodendríticos. Sin embargo, aún no es clara la respuesta asociada a la estimulación de estos receptores.
- El estrés afecta de manera diferencial intraespecie la respuesta conductual y los efectos cognitivos; incluso se ha encontrado que hay cepas de ratas, como la Wistar-Kyoto, en las que los efectos perduran a largo plazo.

## Directrices

- Buscar relaciones con estados previos a los episodios de estrés, como depresión, síndrome metabólico, diabetes, malnutrición, anemia, etc.
- El abuso infantil en cualquiera de sus modalidades afecta la expresión del estrés en la etapa adulta y permite el establecimiento de patologías como el síndrome distintivo y TEPT.
- Se debe de indagar cuál es el papel exacto que juegan los sistemas gliales, ya que se ha mostrado que los estados inflamatorios podrían ser importantes en la expresión del estrés y sus trastornos relacionados.

## REFERENCIAS

- Arnsten, A.F. (2000). Through the looking glass: differential noradrenergic modulation of prefrontal cortical function, *Neural. Plast.*, 7, 133-146.
- Arnsten, A.F. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function, *Nat. Rev. Neurosci.*, 10, 410-422.
- Bailey, C.R., Cordell, E., Sobin, S.M. y Neumeister, A. (2013). Recent progress in understanding the pathophysiology of post-traumatic stress disorder: implications for targeted pharmacological treatment, *CNS Drugs*, 27, 221-232.
- Birnbaum, S., Gobeske, K.T., Auerbach, J., Taylor, J.R. y Arnsten, A.F. (1999). A role for norepinephrine in stress-induced cognitive deficits: alpha-1-adrenoceptor mediation in the prefrontal cortex, *Biol. Psychiatry*, 46, 1266-1274.
- Bremner, J.D. (2005). Effects of traumatic stress on brain structure and function: relevance to early responses to trauma, *J. Trauma Dissociation*, 6, 51-68.
- Bremner, J.D. (2006). Traumatic stress: effects on the brain, *Dialogues Clin. Neurosci.*, 8, 445-461.
- Bystritsky, A., Pontillo, D., Powers, M., Sabb, F.W., Craske, M.G. y Bookheimer, S.Y. (2001). Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure, *Neuroreport*, 12(18), 3953-3957.
- Day, H.E., Vittoz, N.M., Oates, M.M., Badiani, A., Watson, S.J. Jr., Robinson, T.E. y Akil, H. (2002). A 6-hydroxydopamine lesion of the mesostriatal dopamine system decreases the expression of corticotropin releasing hormone and neurotensin mRNAs in the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis, *Brain Res.*, 945(2), 151-159.
- Holmes, A. y Wellman, C.L. (2009). Stress-induced prefrontal reorganization and executive dysfunction in rodents, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 33, 773-783.
- Hubbard, D.T., Nakashima, B.R., Lee, I. y Takahashi, L.K. (2007). Activation of basolateral amygdala corticotropin-releasing factor 1 receptors modulates the consolidation of contextual fear, *Neuroscience*, 150, 818-828.
- Humphreys, K.L., Sauder, C.L., Martin, E.K. y Marx, B.P. (2009). Tonic immobility in childhood sexual abuse survivors and its relationship to post-traumatic stress symptomatology, *J. Interpers. Violence*, 25, 358-373.
- Keltner, N.L. y Dowben, J.S. (2007). Psychobiological substrates of posttraumatic stress disorder. Part I, *Perspect Psychiatr. Care*, 43, 97-101.
- Lanius, R.A., Vermetten, E., Loewenstein, R.J., Brand, B., Schmahl, C., Bremner, J.D. y Spiegel, D. (2010). Emotion modulation in PTSD: clinical and neurobiological evidence for a dissociative subtype, *Am. J. Psychiatry*, 167, 640-647.
- Lanzenberger, R.R., Mitterhauser, M., Spindelegger, C., Wadsak, W., Klein, N., Mien, L.K. y Tauscher, J. (2007). Reduced serotonin-1A receptor binding in social anxiety disorder, *Biol. Psychiatry*, 61(9), 1081-1089. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.05.022
- Li, B.M. y Mei, Z.T. (1994). Delayed-response deficit induced by local injection of the alpha 2-adrenergic antagonist yohimbine into the dorsolateral prefrontal cortex in young adult monkeys, *Behav. Neural. Biol.*, 62, 134-139.
- Li, B.M., Mao, Z.M., Wang, M. y Mei, Z.T. (1999). Alpha-2 adrenergic modulation of prefrontal cortical neuronal activity related to spatial working memory in monkeys, *Neuropsychopharmacology*, 21, 601-610.
- Michelsen, K.A., Van den Hove, D.L., Schmitz, C., Segers, O., Prickaerts, J. y Steinbusch, H.W. (2007). Prenatal stress and subsequent exposure to chronic mild stress influence dendritic spine density and morphology in the rat medial prefrontal cortex, *BMC Neurosci.*, 8, 107.
- Mills, K. (2013). Treatment of comorbid substance dependence and posttraumatic stress disorder, *JAMA*, 31, 482-483.
- Nash, J.R., Sargent, P.A., Rabiner, E.A., Hood, S.D., Argyropoulos, S.V., Potokar, J.P. y Nutt, D.J. (2008). Serotonin 5-HT1A receptor binding in people with panic disorder: positron emission

- tomography study, *Br. J. Psychiatry*, 193(3), 229-234. doi: 10.1192/bjp.bp.107.041186
- Peskind, E.R., Bonner, L.T., Hoff, D.J. y Raskind, M.A. (2003). Prazosin reduces trauma-related nightmares in older men with chronic posttraumatic stress disorder, *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 16, 165-171.
- Radley, J.J., Rocher, A.B., Miller, M., Janssen, W.G., Liston, C., Hof, P.R., McEwen, B.S. y Morrison, J.H. (2006). Repeated stress induces dendritic spine loss in the rat medial prefrontal cortex, *Cereb. Cortex*, 16, 313-320.
- Ramos, B.P., Colgan, L., Nou, E., Ovadia, S., Wilson, S.R. y Arnsten, A.F. (2005). The beta-1 adrenergic antagonist, betaxolol, improves working memory performance in rats and monkeys, *Psychiatry*, 58, 894-900.
- Raskind, M.A., Thompson, C., Petrie, E.C., Dobie, D.J., Rein, R.J., Hoff, D.J., McFall, M.E. y Peskind, E.R. (2002). Prazosin reduces nightmares in combat veterans with posttraumatic stress disorder, *J. Clin. Psychiatry*, 63, 565-568.
- Rosemberg-García, I.J., Torres-Carrillo, P., Ruiz-García, A., Paz-Trejo, D. y Sánchez-Castillo, H. (2013). Contextual memory in rats exposed to chronic stress. Program No. 98.15/Jjj34, *Neuroscience* [Abstracts], San Diego, Ca: Society For Neuroscience.
- Ruiz-García, A., Torres-Carrillo, P., Rosemberg-García, I.J., Paz-Trejo, D. y Sánchez-Castillo, H., (2013). Conditioning taste aversion after a chronic stress exposure in rats. Program No. 582.10/LLL60, *Neuroscience* [Abstracts], San Diego, Ca: Society For Neuroscience.
- Sánchez-Castillo, H., Paz-Trejo, D., Ramírez, J.V., González, P.Z. y Migliaro, M. (2014). Neurobiology of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) and its frontostriatal implications: a short review, *Actualidades en Psicología*, 28(117), 13-20. doi: <http://dx.doi.org/10.15517/ap.v28i117.14131>
- Van der Kolk, B.A. (2001). The psychobiology and psychopharmacology of PTSD, *Hum. Psychopharmacol*, 16(S1), S49-S64. doi: 10.1002/hup.270
- Wang, M., Ramos, B.P., Paspalas, C.D., Shu, Y., Simen, A., Duque, A., Vijayraghavan, S., Brennan, A., Dudley, A., Nou, E., Mazer, J.A., McCormick, D.A. y Arnsten, A.F. (2007). Alpha2A-adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex, *Cell*, 129, 397-410.
- Winnicka, M.M. y Wisniewski, K. (2000). Bilateral 6-OHDA lesions to the hippocampus attenuate the facilitatory effect of CCK-8 us and caerulein on memory in rats, *Pharmacol. Res.*, 41(3), 347-353. doi: 10.1006/phrs.1999.0591
- Womble, A.L. (2013). Effects of ketamine on major depressive disorder in a patient with posttraumatic stress disorder, *AANA J.*, 81, 118-9.

## Referencias clave

- Arnsten, A.F. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function, *Nat. Rev. Neurosci.*, 10, 410-422.
- Bailey, C.R., Cordell, E., Sobin, S.M. y Neumeister, A. (2013). Recent progress in understanding the pathophysiology of post-traumatic stress disorder: implications for targeted pharmacological treatment, *CNS Drugs*, 27, 221-232.
- Sánchez-Castillo, H., Paz-Trejo, D., Ramírez, J.V., González, P.Z. y Migliaro, M. (2014). Neurobiology of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) and its frontostriatal implications: a short review, *Actualidades en Psicología*, 28(117), 13-20. doi: <http://dx.doi.org/10.15517/ap.v28i117.14131>
- Torres-Carrillo, P, Vergel-Munguía, M, Paz-Trejo, D.B., Ochoa-De la Paz, L., Zamora-Arévalo, O. y Sánchez-Castillo, H. (2018). Intra-specie differences in response to stress: looking for translational view, *Acta de Investigación Psicológica*.
- Van der Kolk, B.A. (2001). The psychobiology and psychopharmacology of PTSD, *Hum. Psychopharmacol.*, 16(S1), S49-S64. doi: 10.1002/hup.270

\* Nota del editor: los apéndices 1 y 2 no forman parte de la edición original en inglés. Son un complemento de la información, conocimiento e interpretación para la zona geográfica de Latinoamérica y están incluidos con la autorización de Ian M. Anderson y R. Hamish McAllister-Williams y no son una responsabilidad derivada de la editorial de origen.

1. Doctor en neurociencias. Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México. Depto. de Psicobiología y Neurociencias, Sociedad Iberoamericana de Neurociencia Aplicada.
2. Master in arts and master in science (neurobiology). Sistema de universidad abierta y a distancia (SUAD), Universidad Nacional Autónoma de México. Sociedad Iberoamericana de Neurociencia Aplicada.
3. Doctor en Psicología. Universidad de Las Américas. Laboratorio de neuropsicofarmacología y Estimación temporal, Universidad Nacional Autónoma de México.
4. Master in Science. Laboratorio de Neuropsicofarmacología y Estimación temporal.





## Apéndice 2<sup>\*</sup>

### **Inhalantes: su consumo en México**

Hugo Sánchez Castillo<sup>1</sup>, Diana Berenice Paz Trejo<sup>2</sup>,  
Kenji B. Valencia Flores<sup>3</sup> y Pavel Zárate González<sup>4</sup>

## INTRODUCCIÓN

- Dadas las condiciones socioeconómicas en México y Latinoamérica, el consumo de sustancias presenta diferencias en relación con países desarrollados como Reino Unido, EUA o Canadá.
- Muchas de las drogas que se consumen son de bajo costo y por lo general se dirigen a grupos vulnerables (poblaciones en pobreza extrema, adolescentes, personas en situación de calle, familias disfuncionales).
- En los últimos años se ha reducido la edad de consumo de sustancias de fácil acceso (sobre todo inhalantes) en países pobres, volviéndose un problema social que necesita atención inmediata. En México, en específico, se ha detectado el inicio de consumo de inhalantes desde los 12 años.
- El hecho de que países pobres sean los más afectados ha dificultado los avances en la investigación, dadas las condiciones donde se presentan las tasas de consumo más altas, la dificultad de acceso a estas áreas y los pocos recursos destinados a este tipo de investigaciones.

## INHALANTES

- El uso de vapores como incienso, resinas, aceites y especias que podían alterar la conciencia data de tiempos antiguos, en Egipto y Babilonia.
- A finales del siglo XVIII (1799) algunos inhalantes eran usados con fines recreativos en las llamadas fiestas con “gas de la risa” (óxido nitroso). Sin embargo, se desconocían los efectos tóxicos de estas sustancias.
- Aunque el abuso de inhalantes es un problema de salud pública mundial, son una droga de consumo sobre todo en países en vías de desarrollo.
- En los albores del siglo XX se registraron en México los primeros casos de efectos nocivos de los inhalantes. Después los casos de consumo fueron asociados con oficios específicos, como el de los zapateros, ya que las condiciones incluían:
  - Locales reducidos.
  - Mala ventilación.
  - Exposición continua.
  - Falta de protección adecuada.
  - Uso de pegamentos.
- En México, en particular, el consumo de estas sustancias se ha incrementado entre individuos en situación de calle, así como en familias altamente disfuncionales. Según la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA), 77% de los consumidores iniciaron su consumo a los 17 años o incluso antes.
- Reducir el consumo de inhalantes se ha convertido en una prioridad en la agenda de salud pública mexicana.
- Los inhalantes han sido llamados la “droga de la pobreza”. Adolescentes y niños son considerados la población más vulnerable, pues se ha encontrado que más de 80% de los consumidores oscila entre los 12 y 19 años de edad. Se ha reportado, asimismo, una asociación del consumo de inhalantes con eventos sociales como el culto a San Judas Tadeo, y con prácticas recreativas como el reguetón, “perreo” y conciertos de rock urbano.
- Los inhalantes son definidos más por su vía de administración que por sus efectos psicoactivos; de forma general comparten volatilidad, inflamabilidad y afinidad lipídica.
- Pueden no compartir propiedades farmacológicas, perfil toxicológico, mecanismo de acción, etc.
- Aunque otras drogas también se pueden inhalar de manera regular, se

excluyen de este grupo (tabaco, marihuana, cocaína, opio).

- ☐ Su punto de ebullición se da a temperatura ambiente.
- ☐ De acuerdo con esta definición, los inhalantes son:
  - Gases anestésicos.
  - Solventes industriales.
  - Solventes en artículos de papelería.
  - Gases usados en la casa o en la industria.
  - Aerosoles.
  - Nitritos alifáticos.
- ☐ La toxicidad varía según el inhalante:
  - Hígado:
    - Clorohidrocarburos.
  - Riñón:
    - Tolueno.
  - Sangre:
    - Benzenos.
  - Para el SNC:
    - Tolueno.
- ☐ El efecto de los solventes se asemeja a una borrachera:
  - Excitación.
  - Desinhibición.
  - Ligereza.
- ☐ Después de varias horas de administración se experimenta una sensación de “cruda”:
  - Dolor de cabeza.
  - Letargo.
  - Falta de coordinación.
- ☐ De manera adicional, en efectos a corto plazo se puede encontrar:
  - Ansiedad u otros trastornos del estado de ánimo.
  - Coma.
  - Comportamiento impredecible y a veces peligroso.
  - Crisis convulsivas.
  - Delirio.
  - Desorientación y somnolencia.
  - Diarrea.
  - Dolor muscular.
  - Inconsciencia.
  - Muerte por insuficiencia cardiaca.

- Náuseas y vómitos.
- Pérdida del control de sí mismo.
- Reducción de la provisión de oxígeno al cuerpo.
- Visión borrosa.
- ☐ En intoxicación severa:
  - Debilidad muscular.
  - Alteraciones del lenguaje.
  - *Nistagmus*.
  - Cansancio extremo.
  - Cefaleas crónicas.
  - Problemas en los senos paranasales.
  - Hemorragias nasales.
  - Tos persistente y ojos enrojecidos y llorosos.
  - Comportamiento agresivo.
  - Daño orgánico (cardíaco, pulmonar, hepático y renal).
  - Depresión.
  - Estremecimientos y temblores.
  - Indigestión y úlcera gástrica.
  - Pérdida de la memoria y confusión.
  - Síntomas similares a los de la influenza.
- ☐ El daño provocado es difuso, por lo que la afectación neurológica no está focalizada y se puede observar como:
  - Encefalopatía.
  - Ataxia cerebelosa.
  - Neuropatía periférica.
  - Neuropatía craneal.
  - Parkinsonismo.
  - Neuropatía óptica.
  - Alteraciones multifocales.
- ☐ La gravedad de la intoxicación depende de varios factores, como el tiempo de intoxicación, el tipo de solvente utilizado y su forma de presentación, además de la dosis utilizada y la frecuencia del uso.
- ☐ Uno de los graves problemas del consumo de inhalantes es que en su mayoría son legales y se pueden conseguir con mucha facilidad en papelerías, tlapalerías y tiendas de refacciones automotrices, entre otros comercios.
- ☐ Su uso, en consecuencia, puede ser muy variado:
  - Tolueno (como solvente).

- Hexanos (usados en impresiones de productos laminados).
- Tricloroetileno (empleado para desengrasar metales).
- Cloruro de metileno (para desengrasar y despintar).
- Benceno, tóner (limpiador industrial y de autopartes).

| Inhalante                           | Productos que lo contienen                                     |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Acetato de etilo                    | Pegamentos (resistol 5000, etc.)                               |
| Acetona                             | Pegamentos, removedor de pintura                               |
| Tolueno                             | Pegamentos, pinturas acrílicas, disolventes de pintura         |
| Butano                              | Gas para encendedores y refrigerantes                          |
| Propano                             | Gas embotellado                                                |
| 1, 1, 1-tricloroetano (TCE)         | Líquido corrector de mecanografía, limpiadores, desengrasantes |
| Tetracloroetileno                   | Productos de limpieza en seco, quitamanchas y desengrasantes   |
| Diclorometano (cloruro de metileno) | Disolvente de pintura                                          |
| Hidrocarburo alifático              | Gasolina                                                       |
| Crio-flourano (CFC-114)             | Aerosoles                                                      |
| Diclorodifluorometano (CFC-12)      | Aerosoles y productos refrigerantes                            |

- El mecanismo de acción de los inhalantes es variado y activa más de un sistema de neurotransmisión. El tolueno, por ejemplo, inhibe receptores NMDA mientras activa el receptor GABA<sub>A</sub> y los receptores de glicina y 5HT<sub>3</sub>; también se ha descrito que su interacción con los receptores nicotínicos consiste en inhibirlos. Es importante notar que muchos de sus mecanismos de acción son similares a los de los alcoholes.
- Se puede observar que los alcoholes exacerban los efectos en infantes; también se observa tolerancia cruzada.
- Los efectos de los inhalantes afectan la salud, de manera general, de los usuarios por lo que se debe evaluar de forma global al paciente (ver tabla A2-2).

**Tabla A2-2.** Algunos signos de la intoxicación con inhalantes

|                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| En la salud general                                                                                                           |
| - Higiene deficiente y talante desalineado, ropa manchada, aliento con olor a solvente.                                       |
| - Cambios en el apetito, pérdida de peso, fatiga crónica, dolores de cabeza y problemas gastrointestinales.                   |
| En términos conductuales                                                                                                      |
| - Búsqueda o, en su caso, ocultamiento de productos inhalables (limpiadores de computadoras, marcatextos, correctores, etc.). |
| - Aislamiento social, disminución de actividades, deterioro de las relaciones familiares, bajo rendimiento escolar.           |
| - Somatización.                                                                                                               |
| - Cambios abruptos de conducta, confusión, baja concentración, depresión, irritabilidad, hostilidad, paranoia.                |
| Dermatológicos                                                                                                                |
| - Rinitis crónica, conjuntivitis, úlceras nasales o gástricas.                                                                |
| - Dermatitis perinasal o perioral.                                                                                            |
| - Quemaduras de “frío” (por lo regular asociadas al uso de gases comprimidos).                                                |



## REFERENCIAS

- Cruz, S.L. y Balster, R.L. (2013). Neuropharmacology of inhalants A2. En: Miller Peter, M., *Biological research on addiction* (637-645), San Diego, CA: Academic Press.
- Instituto para la Atención y Prevención de las Adicciones [IAPA] (2012). Plan rector para la atención integral del consumo de inhalables en la ciudad de México, México: IAPA.
- Ortiz-Castro, A., Domínguez-García, M.J. y Palomares-Calderón, G. (2015). El consumo de solventes inhalables en la festividad de San Judas Tadeo, *Salud Mental*, 38(6), 427-432.
- Shelton, K.L. (2016). Discriminative stimulus effects of abused inhalants, *Curr. Top Behav. Neurosci.* doi: 10.1007/7854\_2016\_22
- Villatoro-Velázquez, J., Medina-Mora, M., Fleiz-Bautista, C., Téllez-Rojo, M., Mendoza-Alvarado, L., Romero-Martínez, M., y Tena-Tamayo, C. (2017). Encuesta Nacional de Adicciones 2017: reporte de drogas.
- Organización Panamericana de la Salud (2009). Epidemiología del uso de drogas en América Latina y el Caribe: un enfoque de salud pública, PAHO [[www.paho.org](http://www.paho.org)].
- Laurence-L. B., Chabner, B.A. y Knollmann, B.C. (eds.) (2011). Goodman & Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics*, twelfth edition, Mc GrawHill.

\* Nota del editor: los apéndices 1 y 2 no forman parte de la edición original en inglés. Son un complemento de la información, conocimiento e interpretación para la zona geográfica de Latinoamérica y están incluidos con la autorización de Ian M. Anderson y R. Hamish McAllister-Williams y no son una responsabilidad derivada de la editorial de origen.

1. Doctor en neurociencias. Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México. Depto. de Psicobiología y Neurociencias, Sociedad Iberoamericana de Neurociencia Aplicada.
2. Master in arts and master in science (neurobiology). Sistema de universidad abierta y a distancia (SUAD), Universidad Nacional Autónoma de México. Sociedad Iberoamericana de Neurociencia Aplicada.
3. Licenciado en psicología. Laboratorio de Neuropsicofarmacología y estimación temporal.
4. Doctor en Psicología. Universidad de Las Américas. Laboratorio de neuropsicofarmacología y Estimación temporal, Universidad Nacional Autónoma de México.