

Manual clínico de los antidepresivos

Víctor R. Uriarte Bonilla



Editorial Alfíl

MANUAL CLÍNICO DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Manual clínico de los antidepresivos

Víctor R. Uriarte Bonilla

Medicina UNAM. Psiquiatría y psicofarmacología en Munich, Alemania.
Profesor e Investigador de la Facultad de Psicología y Medicina, UNAM.
Expresidente de las Sociedades de Psiquiatría Biológica
y Farmacología Clínica.



**Editorial
Alfíl**

Manual clínico de los antidepresivos

Segunda edición

Todos los derechos reservados por:

© 2010 Editorial Alfíl, S. A. de C. V.

Insurgentes Centro 51-A, Col. San Rafael

06470 México, D. F.

Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57

e-mail: alfil@editalfil.com

www.editalfil.com

ISBN 978-607-7504-69-6

Dirección editorial:

José Paiz Tejada

Editor:

Dr. Jorge Aldrete Velasco

Revisión editorial:

Berenice Flores, Irene Paiz

Revisión médica:

Dr. Jorge Aldrete Velasco

Ilustración:

Alejandro Rentería

Diseño de portada:

Arturo Delgado

Impreso por:

Solar, Servicios Editoriales, S. A. de C. V.

Calle 2 No. 21, Col. San Pedro de los Pinos

03800 México, D. F.

Julio de 2011

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

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 de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de 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 fármaco terapéutico 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.

Contenido

Introducción	VII
Capítulo 1. Principios generales de farmacología	1
Capítulo 2. Farmacocinética	17
Capítulo 3. Farmacodinamia (receptores)	37
Capítulo 4. Bioquímica de la depresión	45
Capítulo 5. Farmacoterapia por diagnóstico	73
Capítulo 6. Trastornos afectivos o del estado de ánimo	131
Capítulo 7. Los antidepresivos	163
Capítulo 8. Estabilizadores del afecto	269
Apéndice 1. Complicaciones mentales de diversos fármacos y otros compuestos	311
Apéndice 2. Efecto de los fármacos sobre la terapia electroconvulsiva	315
Apéndice 3. Toxicología	319
Referencias	325
Índice alfabético	333

Introducción

La complejidad del uso de antidepresivos, los excelentes resultados obtenidos en el tratamiento de este trastorno y de otras patologías, la seguridad en casos de sobredosis de los nuevos antidepresivos, la gran cantidad de pacientes que padecen este trastorno y la frecuencia con que visitan a los médicos no psiquiatras, por quienes son diagnosticados y tratados con frecuencia equivocadamente, obligaron al autor a realizar la presente obra, con el fin de clarificar el uso de este extenso grupo de medicamentos y facilitar con conocimientos actualizados la prescripción de estos fármacos, que cada vez son más utilizados en todo el mundo.

Por otro lado, algunos profesionistas que no están muy enterados de la farmacología repiten equívocos que se mencionan en los medios masivos de comunicación, como el hecho de que estas sustancias provocan farmacodependencia, tienen muchos efectos colaterales y no se puede vivir sin ellas, entre otros errores, lo cual desconcierta a la población necesitada de tratamientos verdaderamente útiles. Hay que tomar en cuenta que la depresión es una de las enfermedades que más incapacidad causan, a pesar de su aparente benignidad y del error de pensar que “echándole ganas” o encontrando problemas psicológicos ocultos se puede eliminar.

También es cierto que se ha exagerado la capacidad antidepresiva de estos fármacos, ya que en muchos casos, por más que se administren, no se logra controlar el trastorno; sin embargo, por el momento constituyen el tratamiento más barato, seguro y con los mejores resultados, en especial cuando se trata de una depresión grave o psicótica.

Según los diversos estudios, únicamente 10% de los pacientes que padecen depresión son tratados con procedimientos terapéuticos que han mostrado efectividad bajo un diseño científico apropiado; al resto (90%) se les aplican desde vitaminas y analgésicos hasta tratamientos mágicos y psicoterapias prolongadas e inútiles; no obstante, no hay que olvidar que las psicoterapias modernas, como la cognitivo-conductual e interpersonal, sí han demostrado capacidad terapéutica en este trastorno.

Este libro pretende ser sólo una guía para que el clínico, con base en su propia experiencia, pueda seleccionar las sustancias y las dosis que considere más útiles, y no siga de manera dogmática los resultados transcritos.

Aquí es necesario subrayar que una persona deprimida está teniendo una pérdida económica cada día que padece el trastorno, ya que no tiene la misma capacidad física ni mental para resolver los problemas; algunos dejan de trabajar durante periodos prolongados y otros pierden oportunidades laborales significativas, además de que se presenta deterioro familiar y de pareja, que a menudo resulta en graves conflictos, incluso en el divorcio, entre muchas otras alteraciones que se agregan a la condición del deprimido.

Por lo tanto, la utilidad del tratamiento antidepresivo puede definirse por el beneficio que produce, más los peligros de no tratar la enfermedad, menos la suma de los efectos adversos o colaterales de la terapia, menos el gasto económico del tratamiento y los trastornos que se provoquen por no haberlo recibido.

Principios generales de farmacología

INTRODUCCIÓN

En este libro se describen los antidepresivos; sin embargo, es obvio que para lograr un adecuado tratamiento no basta con el conocimiento de la parte farmacológica, ya que es preciso saber la contraparte, es decir, los tipos de depresión o entidades nosológicas sobre las cuales ejercen su efecto, o sea, las enfermedades que pueden beneficiarse con estas sustancias. Si no se articula convenientemente una parte con la otra, los resultados no sólo serán negativos, sino que podrán ser catastróficos.

Si bien es cierto que se han utilizado innecesariamente los fármacos, como sucede con cualquier otra terapia, no hay que olvidar que son la mejor alternativa para el tratamiento de muchas enfermedades y que el paciente tiene el derecho a la mejor terapéutica. La prescripción de fármacos se justifica cuando mejoran la calidad de vida del paciente, lo cual no significa necesariamente que se eliminará por completo la patología o todos los síntomas.

Es útil subrayar que la farmacología no se contrapone con otras terapias, salvo sus excepciones, y que los medicamentos son parte del manejo integral del paciente, por lo que el psiquiatra no debe conformarse con sólo prescribirlos correctamente.

Otro factor que debe estar siempre en mente del terapeuta es el hecho de que entre 30 y 80% de los pacientes no toman su medicación como se prescribe; además, 40% de los médicos que los recetan lo hacen en dosis insuficientes, dentro del concepto llamado “farmacofobia”, que obedece en gran parte a la falta de co-

nocimiento del profesionalista sobre las sustancias, con el agravante adicional de que existen pocas publicaciones sobre la dosificación en países como México. Esta causa constituye un factor importante que deberá considerarse cuando no se obtengan los resultados esperados. De modo que de un buen diagnóstico dependerá el resultado terapéutico, así como la prescripción exacta del medicamento.

Un fármaco es tan efectivo como la capacidad del médico para prescribirlo. Un ejemplo que a menudo se esgrime es que los fármacos son herramientas y, como tales, dependen de la habilidad del sujeto y del conocimiento de ellas. Un cincel y un martillo son también herramientas, pero el resultado es distinto si las maneja Miguel Ángel o si lo hace otra persona; pueden ser las mismas herramientas, pero la obra terminada será distinta; lo mismo ocurre con los medicamentos.

Muchos colegas se sienten poco profesionales si no prescriben un fármaco a todo paciente que los consulta. Por otro lado, la población exige del profesionalista una sustancia, pero hay que entender que en ocasiones no es necesario, por lo que sería menos profesional recetar sustancias y provocar con ellas una iatrogenia. Por eso, no dar un medicamento puede ser tan grave como darlo innecesariamente.

Siempre que aparece un fármaco en el mercado se afirma que tiene capacidades terapéuticas muy superiores y menores efectos colaterales a los ya conocidos, o bien que actúa en menor tiempo que los demás, pero la experiencia nos hace cautos respecto a estos nuevos medicamentos. Es posible que tengan muchas cualidades, pero en la mayoría de los casos vale la pena mantener una buena distancia crítica.

Con frecuencia resulta útil conocer varios nombres comerciales de un mismo compuesto, ya que en la práctica se observa que un paciente rechaza algún medicamento porque le produce algunos efectos colaterales y que la misma sustancia es muy bien aceptada con otro nombre, por lo que es casi seguro que aquí se involucra el efecto placebo, además de las características propias de la elaboración del fármaco por cada laboratorio. El caso de los genéricos es otro problema, ya que en México la vigilancia sobre su calidad deja mucho que desear.

La variabilidad de la respuesta individual se da por las diferencias en la absorción, la distribución tisular, el metabolismo y la excreción; además, se debe tener en cuenta que la mayoría de los fármacos provocan fenómenos poco entendidos y que el efecto terapéutico no siempre puede correlacionarse con los niveles plasmáticos, de tal forma que resulta más fidedigna la respuesta farmacodinámica que otros parámetros. Sin duda alguna, la respuesta clínica es la mejor valoración del efecto terapéutico; sin embargo, la mera exploración clínica no permite asegurar todas las modificaciones que el medicamento produce, por lo que en ocasiones se requiere una batería de pruebas bioquímicas y fisiológicas, cuyo fin es justipreciar los efectos terapéuticos y minimizar los colaterales.

Muchos estudios señalan también que el médico que prescribe olvida con frecuencia que estas sustancias modifican muchos procesos en el organismo, de ma-

nera que algunos colegas piensan que la administración de un tranquilizante o un analgésico no requiere precaución alguna, ya que no modifica ni la biometría hemática ni las pruebas de funcionamiento hepático; no obstante, todo esto puede producir alteraciones que, aunque no son impresionantes, limitan una amplia gama de actividades del paciente, alterando así la capacidad terapéutica y al mismo tiempo su recuperación.

El estudio de la farmacología involucra las propiedades fisicoquímicas de las sustancias, los efectos bioquímicos, fisiológicos y clínicos, y los mecanismos de acción, absorción, distribución, biotransformación y excreción. Está claro que, a pesar del avance en todas estas áreas, la correlación de la estructura química con la actividad clínica todavía presenta para el terapeuta mucha confusión; no obstante, la estructura química está relacionada íntimamente con la actividad farmacológica, pero por el momento se desconoce en una buena parte de los casos. Con respecto a este punto es importante mencionar un hecho frecuente, que consiste en que muchos especialistas se sienten poco profesionales si no entienden los cambios corporales que ejercen las sustancias que aplican, por lo que cada uno de ellos pretende explicar el efecto que se logra en la transmisión sináptica y las alteraciones que supuestamente son la causa del trastorno; se cree que es mucho más profesional asegurar una etiología y el mecanismo de acción de las sustancias —las cuales se desconocen hasta el momento— que la evaluación pura de las manifestaciones clínicas.

Aunque en este libro se mencionan muchos de los aspectos farmacológicos generales, el enfoque es predominantemente clínico y con este fin se han considerado los demás.

DEFINICIONES IMPORTANTES

Bioequivalencia dinámica o terapéutica. Similitud de efectos entre dos medicamentos de diferente estructura química. Por ejemplo, todos los antidepresivos son bioequivalentes, ya que tienen un efecto terapéutico similar en casi todas las depresiones. No obstante, la bioequivalencia dinámica puede referirse a un parámetro fisiológico —como el EEG—, a la ocupación de receptores y al incremento o disminución de neurotransmisores o de segundos mensajeros. El caso de las equivalencias terapéuticas merece cierta consideración, pues existen tablas donde se describen los miligramos de un fármaco paradigma y la equivalencia en los otros; sin embargo, un buen grupo de pacientes responde con un fármaco, pero no con el otro, a pesar de que se incremente la dosis muy por arriba de lo estimado, por lo que es importante que se considere que estas equivalencias son relativas más que absolutas.

Bioequivalencia química. Se refiere a los equivalentes farmacológicos que contienen la misma presentación de la sustancia. Por ejemplo, se ha visto que una tableta del fármaco producido por un laboratorio no es bioequivalente en concentración y eficacia al mismo fármaco hecho en otro laboratorio; esto quiere decir que cuando se cambia de un nombre comercial a otro no existe necesariamente el mismo efecto, por ello es sorprendente que una persona reaccione de manera distinta, lo cual parece algo absurdo para el médico, puesto que parte del hecho de que es la misma sustancia; sin embargo, los tipos de cristales que se forman, el tamaño de las partículas, las sustancias que se agregan para formar la tableta y otras características del que la produce alteran la absorción, la distribución y otros fenómenos farmacodinámicos, lo que es importante tomar en cuenta cuando se realiza un cambio de presentación o de marca.

Biotransformación. Consiste en las modificaciones que sufre un medicamento dentro del organismo.

Cronofarmacología. Es el efecto de un medicamento en relación con los ritmos biológicos.

Dosis de carga o de ataque. Se refiere a dosis elevadas al inicio de un tratamiento, con el objeto de lograr niveles plasmáticos altos lo más pronto posible, para controlar el cuadro o apresurar la recuperación.

Esquema de tratamiento o posología. Se refiere a la manera más útil y adecuada, desde el punto de vista clínico y farmacológico, para administrar los fármacos, lo que implica fundamentalmente considerar horarios, dosis, vida media, elevación plasmática mayor, efectos colaterales e idiosincrasia.

Farmacocinética. Paso de un fármaco en el cuerpo, desde que se administra hasta que se excreta. Incluye porcentaje de absorción, biodisponibilidad, niveles plasmáticos, pico de elevación y vida media de distribución y de eliminación, fenómenos que se describen con mayor extensión en el siguiente capítulo.

Farmacodinamia. Se refiere al impacto que los fármacos tienen en los seres humanos, como los efectos bioquímicos, fisiológicos y clínicos, y su mecanismo de acción conocido o probable.

Farmacogenética. Es el conjunto de características heredadas en la respuesta a los medicamentos.

Medicación por razones necesarias (PRN). Se refiere al uso a discreción de una sustancia por terceros o por el mismo paciente frente a eventos que al médico le es imposible controlar; por ejemplo, un sujeto que puede dormir bien con media pastilla de un somnífero, pero que en ocasiones requiere una tableta completa.

Niveles plasmáticos. Se refiere a la cantidad del fármaco madre y sus metabolitos activos que se encuentran en la sangre, ya sea unido a las proteínas o en forma libre.

Polifarmacia. Es el uso injustificado de dos o más medicamentos.

Recomendaciones generales para el buen uso de los fármacos y sus asociaciones

Para administrar un fármaco en forma racional es indispensable seguir algunos criterios, con el fin de evitar los errores más frecuentes que se derivan de las prácticas prescriptivas cuestionables y de alto riesgo, que incluyen:

- Sobremedicación o dosis injustificadamente elevadas.
- Carencia de días libres en la medicación crónica, salvo sus excepciones.
- Excesiva medicación “por razones necesarias”(PRN). Por ejemplo (137:123),* se ha publicado que 70% de los medicamentos PRN no se suministran con un criterio farmacológico adecuado, sino que responden a mecanismos rituales en la relación médico–paciente. Por esta razón el terapeuta deberá estar alerta ante un inadecuado uso de las sustancias, en especial si existe proclividad a la farmacodependencia con medicamentos que tengan este perfil —como las benzodiazepinas— o que muestren un elevado grado de simbolización.
- Poco conocimiento sobre los efectos colaterales.
- Uso inapropiado de los fármacos de elección por fármacos experimentales.
- Uso excesivo de analgésicos, hipnóticos, ansiolíticos y vitaminas.
- Poca revisión periódica y analítica de la medicación del paciente.
- Dosis múltiples al día (tres o cuatro veces), salvo sus excepciones.
- No considerar los niveles plasmáticos más altos como factor importante en la producción de efectos colaterales.
- Cambio prematuro de un fármaco por otro.
- Polifarmacia. Esto es particularmente frecuente cuando varios especialistas están medicando a un paciente y cada uno de ellos desconoce las implicaciones y las interacciones de las sustancias que prescriben los otros. Pueden verse en la literatura mundial casos de complicaciones graves, incluida la muerte, cuando se utilizan diversos medicamentos para múltiples trastornos, lo cual es más común en los ancianos. Un ejemplo claro es el caso de una paciente que presentó un paro cardíaco por el uso de amitriptilina, perfenazina, fenobarbital, alcaloides de la belladona, simeticona, furosemda y cimetidina; a pesar de recibir dosis terapéuticas de amitriptilina, esta paciente tenía niveles plasmáticos tóxicos. Esto sucede con frecuencia al administrar tantos medicamentos como los que recibió la paciente, de tal manera que es difícil predecir en este caso la farmacocinética y la farmacodinamia, que desencadenaron trastornos importantes.
- Uso inapropiado de las combinaciones.
- Escasa evaluación antes de la prescripción.

* Los dos números entre paréntesis indican los números de volumen y de página del *American Journal of Psychiatry*.

- Mal diagnóstico. Para conocer las entidades nosológicas sobre las que se aplicarán los fármacos es necesario entender la enfermedad, y para llevar a cabo una terapia racional es necesario establecer, en primer lugar, un buen diagnóstico, aun cuando en algunas ocasiones es muy difícil tener la absoluta seguridad de ello, sobre todo en los pacientes de primer ingreso o visita.
- Fármacos a discreción, como somníferos o calmantes. Con frecuencia puede verse que el cardiólogo, el ginecólogo y el psiquiatra prescriben cada uno un tranquilizante.
- Dosis subterapéutica de fármacos que requieren niveles precisos para actuar.
- A pesar de las limitaciones de muchos fármacos, a menudo se recetan sin indicaciones precisas, sin un adecuado seguimiento y sin definir los síntomas que se desea modificar.
- Se prescriben con frecuencia fármacos sedantes por la mañana y estimulantes por la noche, provocando trastornos del sueño y del estado de alerta correspondientes.
- Valorar si los efectos colaterales o el síndrome de abstinencia provocan manifestaciones mentales o en otras áreas del funcionamiento corporal antes de administrar otro medicamento o elevar la dosis del primero. Se debe tener en mente que una gran cantidad de fármacos provocan síndrome de abstinencia sin que sean por fuerza adictivos; tal es el caso de los anticonvulsivos, los antidepresivos tricíclicos, los neurolépticos, los anticolinérgicos, los bloqueadores beta y los corticosteroides, entre otros.
- Aplicación de un fármaco basado en una teoría bioquímica de la enfermedad y con la fantasía de que la sustancia corrige el trastorno mediante ese mecanismo.
- La duración del tratamiento depende del diagnóstico y del estado del paciente, sea crónico o agudo. Para tal efecto conviene revisar cada cuadro clínico en particular, además de la reacción específica de cada paciente.
- Desmesurado uso de analgésicos para trastornos psicosomáticos. En las naciones desarrolladas se utilizan sobre todo las benzodiazepinas o los antidepresivos, que en general son menos nocivos y más efectivos; por ello se hace un llamado a los colegas a entender que muchas de las molestias de los pacientes son manifestaciones mentales y que los analgésicos no corrigen el trastorno, por lo que su ayuda es muy limitada.
- Si se administró un medicamento y no se obtuvo el resultado deseado, es importante revisar si el paciente fue bien diagnosticado, si efectivamente tomó los medicamentos, si las dosis fueron terapéuticas y si se llevó a cabo el tiempo de tratamiento necesario (se puede ver cada fármaco en particular). Si estas condiciones son correctas, se aconseja cambiar de grupo químico. No obstante, se deberá evitar el constante cambio de medicamentos en forma prematura e innecesaria.

PRECAUCIONES

En farmacología implican las consideraciones que deben tomarse frente a determinadas patologías, condiciones fisiológicas o edad del paciente. Muchos fármacos pueden ocasionar teratogénesis durante el embarazo, ya que la placenta no tiene la capacidad de actuar como una barrera útil contra la mayoría, sino que prácticamente todas las sustancias que ingiera la madre llegan al producto, de manera que no es prudente administrarlos durante los tres primeros meses de gestación; sólo en caso de absoluta necesidad se emplearán los que hasta el momento se conocen como menos teratogénicos. En las pacientes de alto riesgo, como las diabéticas, que tomen antiepilépticos o antipsicóticos atípicos se recomienda la administración de 4 mg/día de folatos, para evitar las alteraciones del tubo neural (Koren y col., 2002). Pero los fármacos que la madre toma no sólo se transmitirán cuando el niño esté en su vientre, sino que continuarán a través de la leche materna y provocarán algunas alteraciones en el lactante; aunque las cantidades sean mínimas y sus efectos no puedan valorarse inmediatamente, se aconseja que las madres que tomen fármacos que se excreten en proporción significativa por esta vía no amamenten a sus hijos. Casi cualquier medicamento puede producir una alteración hepática cuando el paciente es hipersensible a la sustancia, de manera que cuando se presenten signos, síntomas o resultados de laboratorio, en los que se demuestre insuficiencia hepática, se aconseja retirar inmediatamente la medicación.

En lo que respecta a la dosificación, es necesario individualizar la cantidad con base en los esquemas que se proponen para cada sustancia. En muchos casos se recomienda utilizar un criterio empírico, haciendo un balance entre los efectos terapéuticos y los colaterales, de manera que es indispensable conocer las características de cada grupo y de cada fármaco en particular. Hay que tomar en cuenta la vida media de las sustancias, ya que pueden presentarse signos de acumulación, en particular cuando el tratamiento es crónico. Pueden existir componentes raciales tanto para los efectos farmacológicos cuantitativos como para los cualitativos (etnofarmacología); por ejemplo, parece que los africanos y los asiáticos necesitan dosis menores de los medicamentos que afectan el sistema nervioso que los demás grupos étnicos. Nunca está por demás insistir en que los medicamentos no se deben dejar al alcance de los niños o personas incapacitadas. En México todavía no existen los envases a prueba de niños, por lo que se debe prevenir doblemente al paciente, para que no los deje en cualquier sitio.

EFFECTOS COLATERALES

Se refieren a las manifestaciones indeseables que pueden presentarse con el uso de los fármacos. En muchas ocasiones es más importante conocer los efectos co-

laterales que los efectos terapéuticos de muchos medicamentos. Aquí también cabe señalar que los efectos colaterales son tan graves como la incapacidad del médico para reconocerlos.

Otro aspecto que no debe perderse de vista es que todos los fármacos producen efectos colaterales y es notorio que en los niños y los ancianos existe dificultad para verbalizar estas reacciones, de manera que se tiene que valorar con mucho cuidado cuando la prescripción se realice durante estas edades o condiciones especiales, como el retardo mental.

No hay que olvidar que los medicamentos presentan efectos colaterales en el momento en que surgen los efectos terapéuticos, ya que son molestias con las cuales hay que contar; por ello, estas sustancias no deben prescribirse con criterios terapéuticos rígidos, poco individualizados y sin una valoración final de las áreas que afectan, puesto que alteran considerablemente el funcionamiento general del paciente (Papakostas, 2008).

Es importante señalar que cuando se menciona el sistema COSTART de efectos colaterales se hace alusión a un tipo de evaluación de los efectos emergentes de los fármacos que recientemente salieron al mercado, de manera que si un paciente tuvo un infarto durante el tratamiento con dicho fármaco, tiene que aparecer, aunque no sea causado por éste. Con esta información sería inapropiado concluir que la sustancia provoca infartos; no obstante, son fenómenos que deberán valorarse durante el tratamiento.

Los efectos colaterales pueden dividirse en cuatro tipos:

1. **Típicos:** los que se presentan con elevada frecuencia cuando se administra una sustancia o un grupo de sustancias, como la irritación gástrica cuando se administra Aspirina®.
2. **Paradójicos:** los que muestran un efecto opuesto al típico de la sustancia, como la agitación psicomotora cuando se prescribe un calmante.
3. **Pendulares o de sobrecarga:** los que sobrepasan el efecto terapéutico, por ejemplo, cuando se provoca somnolencia diurna con un somnífero.
4. **Excepcionales, idiosincráticos o atípicos:** los que aparentemente no tienen nada que ver con el efecto terapéutico de la sustancia y se presentan con muy poca frecuencia; como la agranulocitosis por dipirona o una reacción alérgica.

Efectos colaterales sobre las funciones mentales

Algunos psicofármacos y otros medicamentos no clasificados como tales producen trastornos en el funcionamiento mental, ocasionando alteraciones significativas en su funcionamiento; en algunos casos se conoce el mecanismo de acción,

principalmente en las modificaciones que ejercen sobre los neurotransmisores, pero en otros casos no.

Entre las alteraciones más frecuentes sobre el funcionamiento mental se encuentra una importante disminución en las capacidades para el manejo de instrumentos que requieren precisión, por lo que se debe advertir a los pacientes que no conduzcan automóviles o trabajen con cualquier tipo de maquinaria, para evitar poner en peligro su integridad física o la de los demás, en especial durante los primeros días de tratamiento.

No obstante, los cambios en el estado de alerta y la concentración mental son parte de una amplia gama de modificaciones que los antidepresivos ejercen sobre la mente, por lo que también hay que esperar hipomanía, depresión, ansiedad extrema, somnolencia, letargo, apatía y taquipsiquia, entre otros.

Es muy importante explicarle al paciente los múltiples efectos colaterales de los antidepresivos, en especial a los que asisten a consulta externa, con el fin de evitar que suspendan el tratamiento o se alarmen por las molestias inesperadas que les producen; asimismo, es conveniente explicar los peligros que acarrea la combinación con otras sustancias, particularmente el alcohol, cuyas interacciones trastornan considerablemente la reacción esperada. La explicación debe ser individualizada para cada paciente, dependiendo de su condición mental; en ocasiones es imposible informarle al sujeto cuando está en un estado confusional, muy deprimido o sus ideas delirantes lo mantienen fuera de la capacidad para reaccionar con juicio, por lo que en estos casos es recomendable comunicárselo a sus allegados.

El médico debe tener un profundo conocimiento de los efectos colaterales y terapéuticos de cada medicamento, con el fin de mantener al paciente en un estado óptimo que le permita desenvolverse de la mejor manera posible en su hogar, su vida sexual, su trabajo y su tiempo libre. Con frecuencia pasan inadvertidos para el médico muchos efectos colaterales, porque se consideran “mínimos”, como la sedación, el aumento de peso, las pesadillas, la dificultad de concentración para trabajos intelectuales, la sequedad de boca, el temblor de extremidades, el lenguaje “arrastrado”, la visión borrosa, la acatisia, la rigidez muscular y la falta de deseo sexual; sin embargo, la familia y sus compañeros saben que algo anormal está pasando.

La actitud que algunos pacientes guardan hacia los fármacos es un aspecto que debe manejarse con mucha sutileza, ya que los efectos colaterales pueden interpretarse como empeoramiento de la patología. Un grupo de pacientes minimiza los efectos colaterales de los medicamentos, ya que considera que el dominio sobre sí mismo es muy importante para su curación; en estos casos es importante indicar los riesgos que involucran algunos fármacos. Otros pacientes perciben los efectos colaterales como parte de las manifestaciones del efecto terapéutico, así que, cuando proporcionamos un fármaco que no provoca ninguna sensación ex-

traña, el paciente cree que es una sustancia que no tiene efecto, de manera que muchos prefieren sentir las molestias, porque es la manera de percatarse de que el fármaco está actuando.

Características de los efectos colaterales según los receptores

Los efectos colaterales son muy amplios e incluyen los que se relacionan con los cambios provocados en las funciones de algunos neurotransmisores; a pesar de su especificidad, los nuevos medicamentos también afectan otros receptores, provocando los efectos colaterales correspondientes.

Un factor que jamás debe descuidarse al valorar los efectos colaterales relacionados con la capacidad para modificar los receptores de los neurotransmisores es el hecho de que algunos fármacos tienen metabolitos activos o inactivos, que también ejercen cambios en una amplia variedad de receptores (cuadros 1-1 y 1-2).

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS SEGÚN SUS CAPACIDADES TERAPÉUTICAS

Para una aproximación rápida a las capacidades terapéuticas de cada compuesto, respecto a cada patología, se realizó una clasificación que puede ser útil para el clínico, ya que a menudo los efectos terapéuticos de las sustancias son muy variados y complejos.

Esta separación resulta muy importante, puesto que algunos médicos creen que todos los trastornos van a responder favorablemente a los fármacos y que sólo es cuestión de una adecuada combinación o dosis, las cuales son condiciones que no están exentas de riesgos y iatrogenia, por más empeño que se ponga.

Medicación primaria

Consiste en los medicamentos que eliminan o disminuyen todos los síntomas básicos de una patología específica o parte de ellos.

1. **Medicamento de elección:** es el más confiable y efectivo para cierta patología; también se le conoce como fármaco de primera línea (*hard indication*). Esto no quiere decir que es efectivo para todos los pacientes; no obstante, es el que se recomienda utilizar de principio, ya que es el mejor estudiado. Es el fármaco que ha demostrado con varias pruebas bien diseñadas y elaboradas por distintos autores que es la sustancia más útil, en comparación con el resto, para los síntomas básicos del trastorno en cuestión.

Cuadro 1–1. Efectos colaterales según la actividad del fármaco sobre cada receptor

Anticolinérgicos muscarínicos

Visión borrosa
Estreñimiento
Sequedad de boca (xerostomía) y de otras mucosas
Hiposudoración
Retardo de la eyaculación o eyaculación retrógrada
Estado confusional
Exacerbación del asma por disminución de las secreciones bronquiales y otras alteraciones relacionadas con la expectoración
Hipertermia (porque impide la sudoración)
Trastornos de memoria y concentración
Exacerbación del glaucoma de ángulo cerrado
Fotofobia por midriasis
Taquicardia sinusal
Retención urinaria
Mejoría de los síntomas extrapiramidales

Colinomiméticos (se presentan sobre todo como rebote al suspender los anticolinérgicos o al administrar algunos antidemenciales)

Broncorrea
Rinorrea
Náusea
Vómito
Diarrea
Cefalea
Inquietud
Hipersudoración

Antidopaminérgicos D2

Disfunción endocrina
Hiperprolactinemia
Disfunciones menstruales
Alteraciones en el apetito sexual
Capacidad antipsicótica
Empeora los síntomas negativos de la esquizofrenia

Trastornos en los movimientos

Acatisia
Acinesia
Distonía aguda de torsión
Parkinsonismo
Discinesia tardía
Distonía tardía

Dopaminomiméticos

Euforia
Hipomanía
Manía
Hiporexia
Incremento del apetito sexual
Riesgo de farmacodependencia

Cuadro 1–1. Efectos colaterales según la actividad del fármaco sobre cada receptor (continuación)

Exacerbación o producción de manifestaciones psicóticas

Tics y manierismos

Adrenérgicos

Incremento o disminución de las hormonas de la hipófisis

Estimulación de la respiración

Incremento del estado de alerta y de vigilia

Incremento de la actividad psicomotora

Reducción del apetito

Ansiedad

Insomnio

Descongestión de las vías respiratorias

Midriasis

Hipertensión arterial

Taquicardia

Temblor

Sudoración

Bloqueo de la capacidad antihipertensiva de la guanetidina

Según su actividad, facilitan o inhiben la liberación de otros neurotransmisores, como la noradrenalina y la acetilcolina

Incremento del efecto de las aminas simpaticomiméticas

Disfunción eyaculatoria y eréctil

Mejoría de la memoria relacionada con eventos de amenaza

Antiadrenérgicos α_1

Somnolencia

Mareo

Hipotensión postural

Taquicardia refleja

Potenciación de otros antihipertensivos

Incremento de peso

Adrenérgicos α_2

Hipotensión arterial

Disminución de la respuesta simpática desde el sistema nervioso central

Tranquilizante

Posible mejoría de los procesos cognitivos y de atención

Posible efecto antidepresivo

Posible antiagresivo en autismo

Posible efecto antipsicótico secundario a la disminución de DA

Útil contra la polidipsia psicógena

Antiadrenérgicos α_2

Priapismo

Bloqueo del efecto antihipertensor de la clonidina y la α -metildopa

Antihistamínicos (H1)

Hipotensión arterial

Sedación

Incremento de peso

Serotoninérgicos

Trastornos del apetito, anorexia

Cuadro 1–1. Efectos colaterales según la actividad del fármaco sobre cada receptor (continuación)

Náusea y vómito
 Diarrea
 Astenia
 Insomnio
 Reducción de peso
 Trastornos en el interés y la función sexual
 Extrapiramidalismo
 Incremento o disminución de la agresividad
 Aumento o reducción de la ansiedad
 Provoca psicosis cuando los niveles son muy elevados
 Síndrome serotoninérgico
 Interacciones de riesgo con los IMAO, la fenfluramina y el L–triptófano y otras sustancias que incrementen la serotonina

Antiserotoninérgicos

Orexia
 Incremento de peso

Efecto sobre varios neurotransmisores

Agranulocitosis y otras discrasias sanguíneas
 Reacciones alérgicas
 Anorexia
 Alteraciones en la conducción cardíaca
 Náusea y vómito
 Crisis convulsivas

Nota: es importante considerar que muchas de las manifestaciones clínicas de los receptores se llevan a cabo como fenómeno de rebote o abstinencia; por ejemplo, al suspender un anticolinérgico aparecen náusea, vómito, diarrea, broncorrea, sialorrea, cefalea, inquietud e hipersudoración, entre otras manifestaciones.

2. Medicamento de efectividad regular para los síntomas básicos: siempre es secundario al primero, aunque en algunos pacientes puede tener mejores efectos terapéuticos que el de primera línea. También se le llama fármaco de segunda línea (*soft indication*) o de alternativa farmacológica en patologías resistentes al tratamiento común o por sus efectos colaterales; sin embargo, se podría ayudar mucho a un limitado grupo de pacientes al utilizar este fármaco como prueba, ya que ha demostrado efectividad en un grupo menor de pacientes.

Cuadro 1–2. Frecuencia de presentación de los efectos colaterales

Comunes: tienen una frecuencia mayor de 15%
 Frecuentes: van de 14 a 1%
 Infrecuentes: van de 1 a 0.1% (1/1 000)
 Raros: van de 0.1 a 0.01% (1/10 000)
 Excepcionales: son de menos de 0.01% (1/10 000)

3. Medicamento de baja efectividad para la mayoría de los pacientes, aunque en algunos (los menos) puede ser muy efectivo o ayudar al menos parcialmente; se usa porque los demás medicamentos no ayudaron en los síntomas básicos, o sea, el paciente es resistente a ellos. También se llama fármaco de tercera línea.
4. Medicamento experimental: es el que en algunas publicaciones tiene proposiciones terapéuticas interesantes y se recomienda su uso por algunas conclusiones teóricas y porque se sospecha la causa de su efecto terapéutico, aunque a la fecha los resultados sobre la población clínica amplia no son concluyentes. También se recomienda después de un hallazgo casual donde ayudó a un paciente, aunque todavía no existen estudios bien diseñados y con una población extensa; no obstante se justifica su prescripción, por la ineficacia de los demás fármacos o por los importantes efectos colaterales de ellos. Existen algunas patologías donde la mayoría de los tratamientos medicamentosos son experimentales, porque todavía no se conoce un fármaco verdaderamente útil para controlar los síntomas. Como los reportes aún son preliminares, el tratamiento puede involucrar ciertos riesgos, por lo que se requiere una estrecha vigilancia y precauciones especiales —sobre todo con los efectos colaterales—, así como no prolongar su prescripción por mucho tiempo sin estar seguros de su efectividad.

Medicamentos asociados con los de primera, segunda y tercera líneas

Incrementan el efecto terapéutico (*augmentation*). También se les llama coadyuvantes o de apoyo, por lo que no tienen capacidad o tienen un efecto mínimo para modificar los síntomas básicos cuando se administran solos. No se refieren síntomas accesorios, sino que se pretende modificar los síntomas centrales.

1. No sirven necesariamente para esa patología, pero al combinarse con la medicación principal suman o potencian el efecto terapéutico sobre los síntomas básicos del trastorno.
2. Fármacos cuya capacidad terapéutica para un trastorno es escasa, pero que asociados con la medicación principal suman o potencian el efecto terapéutico.

Medicamentos de apoyo para síntomas asociados

También constituyen la llamada medicación secundaria. En este caso se incluyen las sustancias que no eliminan o reducen los síntomas característicos de un tras-

torno, sino que sirven de apoyo a la medicación principal, es decir, su utilidad se restringe a los síntomas accesorios o menores, como es el caso del insomnio o la ansiedad frente a una intervención quirúrgica. Este caso es diferente al tratamiento por síndrome, ya que el tratamiento parcial sólo mejorará uno o algunos componentes del cuadro.

Facilitadores

Medicamentos que no eliminan ningún síntoma, pero sirven para que otra terapia pueda llevarse a cabo, es decir, facilitan otra terapia. Esta capacidad farmacoterapéutica está sujeta a muchas controversias y todavía no se han valorado adecuadamente las condiciones facilitadoras. Por otro lado, esta situación no es fácil de demostrar, ya que el fármaco aparentemente no quita ni disminuye síntoma alguno o apenas lo hace, aunque sí facilita el acceso a otras terapias. Desde otro punto de vista, estos fármacos se han considerado como placebos activos, aunque su estudio comparativo bien diseñado indica un efecto superior al del placebo.

Tratamiento básico o primordial

Se refiere al momento en que la farmacoterapia demuestra ser el tratamiento que más ayuda a la patología en cuestión, por encima del resto de las intervenciones, aun cuando los beneficios sean limitados. Esto no significa que deban eliminarse los tratamientos restantes, sino que sin el tratamiento primordial el resto de las terapias se encuentran en entredicho, de manera que su administración es imprescindible, por lo que no sería ético omitirla del esquema terapéutico, aunque sea como prueba.

Prueba terapéutica

Se refiere al hecho de valorar escrupulosamente los efectos terapéuticos de un fármaco, para estar seguros de su utilidad. A menudo se requiere el uso de placebo para distinguir con precisión la utilidad de la sustancia activa. A pesar de que la literatura señale que un fármaco determinado es muy útil para una enfermedad específica, en ocasiones existen dudas sobre el beneficio para un paciente en concreto, por lo que necesita una valoración que sea lo más objetiva posible.

Corrector

Se refiere a un fármaco que disminuye o elimina los efectos colaterales de otro; esto quiere decir que jamás se tiene que prescribir solo en esa patología, ya que puede incluso exacerbar el trastorno básico, como ocurre con la aplicación de un

antiácido cuando se toma Aspirina®. También puede usarse un corrector como preventivo y no sólo para el manejo de los efectos colaterales que ya están presentes.

Prueba diagnóstica

Ocurre cuando se administra una sustancia de reconocida efectividad para un trastorno específico en un paciente con duda diagnóstica. Se supone que cuando responde apropiadamente la inclinación diagnóstica ocurre hacia el trastorno que mejoró.

Utilidad de los psicofármacos

1. Son sintomáticos o paliativos cuando su capacidad se restringe a disminuir o quitar los síntomas sin modificar la causa que los provoca.
2. Son profilácticos cuando evitan las recaídas o la presencia de otra patología.
3. Son curativos cuando eliminan la causa que provoca la enfermedad.
4. En el tratamiento accesorio o prescindible la prescripción es opcional, ya que el beneficio —en caso de obtenerlo— es mínimo, de manera que su aplicación requiere una justificación clara; de otra manera es mejor omitirlo.
5. En este caso, el trastorno responde muy poco al fármaco o cambia apenas los síntomas básicos, de manera que el uso de fármacos no es indispensable, aunque podría colaborar en el tratamiento integral de un enfermo.

Otras consideraciones importantes para valorar la efectividad del tratamiento farmacológico

1. La efectividad en la entidad nosológica, contemplando otros tratamientos. Indica que en algunos tipos de patología se recomienda, además de los fármacos, la aplicación de otro tratamiento que ayude a restablecer al paciente.
2. Evaluar el riesgo al aplicar otros compuestos o tratamientos para una enfermedad específica.
3. Los efectos colaterales deben ser mínimos, sobre todo en los tratamientos crónicos.
4. La seguridad, en especial con sobredosis y durante el tratamiento prolongado.
5. El precio para los pacientes de México, pues la mayoría de los nuevos fármacos están fuera de su alcance económico.

Farmacocinética

Se define como el paso de un fármaco por el organismo, desde su absorción hasta su transformación y eliminación.

A continuación se exponen los momentos más significativos de la farmacocinética, añadiendo algunos ejemplos como paradigma, en el entendido de que para explicar el fenómeno de un fármaco en especial se deberá buscar en el apartado correspondiente.

ABSORCIÓN

La absorción incluye tanto la velocidad como la proporción o medida con que un fármaco se asimila en el organismo, abandonando el sitio de administración. Cuando los fármacos se ingieren con algunos alimentos, éstos pueden influir en su absorción; sin embargo, se deberá tomar en cuenta que durante las comidas el flujo sanguíneo portal se incrementa, provocando una mayor absorción de casi todas las sustancias, además de que inmediatamente después de las comidas una buena parte del fármaco escapa a la biotransformación presistémica, ya que el hígado está muy ocupado con tanto sustrato.

Entre los factores principales que modifican la absorción se encuentran la afinidad del fármaco por las proteínas plasmáticas y los componentes tisulares, el flujo sanguíneo regional, la presencia de barreras especiales —como la del sistema nervioso central—, los factores fisiológicos —como ritmos biológicos, pH

y glucemia—, los factores patológicos —como inflamación o edema, diarrea y fiebre— y los factores farmacológicos, es decir, las interacción con otras sustancias.

Algunos de los fenómenos mejor conocidos que afectan la absorción oral de los psicofármacos son los siguientes:

1. El alcohol acelera la absorción de las benzodiazepinas, llegando hasta 100% a los 15 min; esto puede provocar una grave intoxicación con amnesia.
2. Cuando un fármaco está en mayor concentración en el estómago se presenta una mayor absorción por ósmosis; esto es de particular riesgo en las sobredosis, en especial de alcohol y otros tranquilizantes.
3. Los antiácidos, la fenilbutazona y los anticolinérgicos muscarínicos disminuyen la absorción de las fenotiazinas, los antidepresivos tricíclicos y otros compuestos.

BIODISPONIBILIDAD

Después de la absorción, que para este ejemplo se está utilizando como paradigma la vía oral, ya que es la forma más común de la aplicación de los antidepresivos, el fármaco pasa de la luz del tubo digestivo a la circulación porta, la cual lo conduce hacia el hígado (circulación enterohepática), donde una buena parte de la sustancia se transformará en metabolitos activos e inactivos, fenómeno conocido como biotransformación, descrito más adelante. Después de pasar este primer tránsito hepático, el fármaco se distribuye en la circulación sistémica, lo cual se llama biodisponibilidad o bioaccesibilidad sanguínea y se mide como el porcentaje de un fármaco que llega a la circulación sistémica. Cuando la administración es intravenosa el porcentaje es de 100. En el caso de la vía oral depende de la absorción, así como del primer tránsito hepático. Ya en la sangre, se dispone de un amplio grupo de medicamentos para un gran número de órganos y aparatos; sin embargo, no son aprovechables por otros, como es el caso del sistema nervioso central, ya que la barrera hematoencefálica lo impide, de modo que para ser bioaprovechables o bioutilizables tienen que llegar al espacio interneuronal o a los astrocitos y de esta manera tener acceso a las neuronas, que es el sitio donde se ejerce su actividad farmacológica.

DISTRIBUCIÓN

Una vez localizado el fármaco en la circulación sistémica, se distribuirá en toda la economía, dependiendo —como se sabe— de libertad para moverse. Una de las estructuras más importantes es el cerebro; este órgano está protegido por la

llamada barrera hematoencefálica, conformada sobre todo por las uniones cerradas del endotelio vascular encefálico, donde para ingresar cualquier sustancia tiene que existir en muchos de los casos un receptor específico, pues a diferencia de la mayoría de los órganos, los vasos sanguíneos tienen ventanas (fenestras), lo cual permite el paso libre de una gran cantidad de compuestos hacia los diferentes órganos.

La distribución se refiere entonces a la forma en que un fármaco se reparte en el organismo. Uno de los elementos más significativos es el volumen de distribución (V_d), el cual es un parámetro teórico que considera que la concentración de medicamento en sangre es homogénea a la del resto de los tejidos, de modo que si el V_d excede el volumen plasmático (5 L en un adulto) se considera que la distribución se localiza fuera de la circulación sistémica (PGR, 1996).

RESERVORIOS Y COMPARTIMIENTOS

Se refiere a los tejidos que van a retener o almacenar el fármaco. Por ejemplo, en el tejido graso se almacenan fármacos liposolubles y en una persona obesa puede ser un elemento importante de reserva; a esto se le llama la capacidad del reservorio. Otros tejidos, como el músculo, el hueso, la piel y la sangre —este último elemento es muy importante, por lo que en seguida se describe—, pueden tener una participación significativa en el almacén de estas sustancias, dependiendo del sitio y del número de receptores donde se une el fármaco, de la afinidad por el receptor, de la constante de disociación de la sustancia y de la competitividad por estos sitios de almacén.

Como se sabe, la sangre no sólo es un vehículo, sino también es un reservorio de sustancias; de allí la importancia de valorar la cantidad de medicamentos que se localizan en el plasma.

Los niveles plasmáticos se refieren a la cantidad de fármaco que se localiza en la sangre y por lo general se valora en miligramos (mg) o microgramos (μg) sobre mililitro (mL).

Todos los fenómenos en farmacología son muy dinámicos y cambiantes, de modo que uno de los valores más significativos de los niveles plasmáticos es el tiempo para lograr la concentración plasmática más elevada del fármaco después de una administración oral (t_{max}); otro es la magnitud del pico de concentración plasmática (C_{max}), el cual se asocia a menudo con efectos colaterales.

La unión a proteínas plasmáticas se refiere a la proporción del fármaco que se encuentra en la sangre, el cual está unido a las proteínas; otro factor de importancia, y que también es un reservorio, es la unión a otros tejidos de la economía, lo cual significa en ambos casos que el medicamento no puede actuar en el sistema

nervioso central, ya que únicamente la fracción libre es la que puede cruzar la barrera hematoencefálica y alcanzar los receptores del cerebro.

Algunos fármacos, como la warfarina, la fenitoína y la teofilina, tienen un margen terapéutico muy estrecho y pueden involucrar interacciones con muchos fármacos al ser desplazadas de su unión con las proteínas plasmáticas. En este caso hay que tomar en cuenta la afinidad con la que un fármaco se une al receptor de los componentes plasmáticos, de manera que cuanto más afinidad tenga por el sitio respecto a la otra sustancia, mayor desplazamiento sufrirá el compuesto menos afín, lo cual significa que una proporción mayor de este fármaco se encuentra libre y ejerciendo su efecto farmacológico. El fármaco se desplaza cuando los sitios son poco específicos. Es así como se presenta una competencia por los sitios de unión, por ejemplo, las sulfonamidas desplazan a la bilirrubina no conjugada de su sitio de unión con la albúmina.

Un aspecto muy importante en la farmacodinamia de cualquier medicamento es la linealidad del fármaco en la sangre, que consiste en cuán rápido se obtienen niveles estables del compuesto en la sangre y cuán constantes se mantienen con la administración de las dosis subsiguientes. Los factores más importantes involucrados incluyen:

- Vida media del fármaco madre, ya que, si la administración es más frecuente que su vida media, existe la tendencia hacia la acumulación, pero si la vida media es de menor duración que los tiempos de administración existen momentos donde no hay niveles apropiados para que el órgano tome el fármaco de la sangre.
- Vida media de los metabolitos activos. En este caso se tiene que contemplar que cuando un medicamento produce varios metabolitos activos la linealidad del fármaco madre en sangre sigue una gráfica específica y los metabolitos otra, de manera que la estabilización de uno implica la desestabilización del otro.
- El fármaco puede provocar autoinducción o autoinhibición de manera significativa, lo cual conlleva a un decremento o incremento de los niveles plasmáticos y de la vida media de la sustancia conforme se cronifica el tratamiento.

VIDA MEDIA

Otro elemento indispensable que permite conocer el efecto del fármaco en el organismo es su vida media ($t_{1/2}$), es decir, el tiempo que dura una sustancia en la sangre hasta que se reduce a 50%. Es importante cuando el fármaco tiene una vida

media muy corta, pues requiere aplicación varias veces al día para mantener un nivel plasmático estable, mientras que cuando tiene una vida media larga se necesitan varias semanas para estabilizar los niveles del fármaco en sangre, además de que tiende a acumularse. Mucho se ha argumentado sobre el hecho de que el mejor fármaco es el que tiene una vida media de 24 h y no tiene metabolitos activos; sin embargo, desde el punto de vista clínico, no existe una diferencia significativa con otros compuestos de larga duración. Esto quiere decir que también se desconoce la manera en que el fármaco lleva a cabo el efecto terapéutico en muchos de los casos, pues no se sabe si lo hace mediante el mecanismo de “pega y huye”, es decir, que ciertos niveles plasmáticos de corta duración son suficientes para proporcionar un buen efecto terapéutico o se requiere un nivel estable en el plasma para lograr su cometido.

BIOTRANSFORMACIÓN

Se refiere a los cambios que sufre el fármaco dentro del organismo, o sea, cómo se transforma la sustancia por el paso del cuerpo, mediante los diferentes sistemas enzimáticos y de conjugación; esto es, lo que el cuerpo hace con las sustancias.

La biotransformación se lleva a cabo principalmente en el hígado, el riñón, el tracto gastrointestinal, la piel, los pulmones y el cerebro. Los organelos implicados son el retículo endoplásmico, el citosol, las mitocondrias y las membranas nucleares y celulares.

Para facilitar su estudio, la biotransformación se divide en dos fases: la fase I comprende los cambios enzimáticos y la fase II abarca los procesos de conjugación.

Fase I

Comprende las familias enzimáticas del citocromo P-450, implicadas sobre todo en la oxidorreducción, así como diversas enzimas con capacidades principalmente hidrolíticas, como esterasas, amidasas, hidrolasa epóxido-microsomal, proteasas y peptidasas.

Fase II

Se refiere a la conjugación biosintética, fundamentalmente por la glucuronidación (unión covalente entre el fármaco y el ácido glucurónico), localizada en la fracción microsomal hepática y extrahepática; a la sulfatación (unión con el sulfato) que se lleva a cabo en el citosol y a la acetilación (citosol), así como su unión

con el glutatión y los aminoácidos. Estos cambios le proporcionan una mayor polaridad a los fármacos, con los que se inactivan para excretarse a través de la orina y las heces.

CITOCROMO P-450 (CYP)

Se refiere a un conjunto de enzimas que contienen el grupo heme y se localizan principalmente en las membranas del retículo endoplásmico del hígado y del tracto gastrointestinal, pero también están en el riñón, la piel, los pulmones y el cerebro. Su nombre se deriva de la absorción espectral de la luz, la cual se localiza entre los 450 nm.

A través de la evolución, este grupo de enzimas transforma (biotransforma) diversos compuestos con el propósito de utilizarlos o de evitar que nos afecten:

1. Los xenobióticos son sustancias que vienen de fuera, algunas junto con los alimentos, y para el principal propósito de este libro: los fármacos.
2. Los compuestos endógenos que el organismo requiere transformar para su posterior utilización o excreción, como son las vitaminas, los esteroides y los ácidos grasos, entre otros.

Aunque existen otras enzimas que tienen funciones semejantes, los citocromos P-450 son los responsables de la mayoría de las interacciones metabólicas de los medicamentos, de allí su importancia en la farmacología. Debido a esta característica, en un libro como este no pueden describirse únicamente los psicofármacos, ya que cualquier otro fármaco o alimento, como es el caso del jugo de uva, repercute sobre el resto de las sustancias.

Muchos de los medicamentos se derivan de las plantas, de manera que estos compuestos se parecen a sus toxinas y son biotransformados por estas enzimas, así como por otros procesos metabólicos; al inicio, un citocromo puede ser el responsable de su metabolismo, pero cuando la sustancia alcanza niveles más elevados se libera una segunda enzima para continuar con el proceso metabólico y, en caso necesario, una tercera o cuarta se activa para completar la biotransformación, hasta formar un metabolito polar y de esa manera ser eliminado a través de la orina o las heces (Prescorn, 1996).

En la actualidad se han detectado más de 17 familias de citocromos (Wilkinson, 2001) y las responsables de 70% del metabolismo de los fármacos son la 1, la 2 y la 3. Estas familias tienen a su vez subfamilias, las cuales se designan con una letra; por ejemplo, la familia 2 tiene las subfamilias C, D y E, y a su vez cada una de ellas tiene un grupo de enzimas individuales asociadas con un gen, los cua-

les se denominan con números. Así, está la 2D6A, donde el primer número (2) se refiere a la familia, la letra (D) que le sigue a la subfamilia y el número (6) a la enzima específica que puede tener alelos como A, B, C y T. A la fecha se han descubierto 55 isoformas del citocromo P-450 (Martin, 2001). Las diversas razas y sus individuos tienen variaciones de estas enzimas, de manera que modifican los medicamentos de forma desigual, provocando efectos colaterales y terapéuticos divergentes; en especial los fármacos que tienen un rango terapéutico estrecho y efectos colaterales de importancia. Los efectos colaterales ocasionados por las interacciones entre los fármacos y los alimentos provocan 3% de admisiones en los hospitales.

VARIABLES FISIOLÓGICAS Y PATOLÓGICAS

La actividad de estas enzimas varía considerablemente entre los individuos, debido a los siguientes factores:

Género

En las mujeres es menor la oxidación de estrógenos, benzodiazepinas y otras sustancias que en los hombres.

Edad

El CYP-3A9 sólo es activo durante la vida fetal. En el recién nacido la fase 1 de la farmacocinética es más eficiente, pero la fase 2 es menos eficaz, por lo que existe un impedimento para la glucuronidación de la bilirrubina. En el anciano existe un menor volumen hepático, una disminución de la actividad enzimática de la monooxigenasa P-450, un abatimiento del riego sanguíneo del hígado y cambios en la sensibilidad de los receptores; así, los diversos fármacos que utiliza modifican estos citocromos, por lo que en esta edad existen por lo menos tres veces más interacciones farmacológicas que en los jóvenes.

Herencia

Hasta la fecha, los citocromos que se han estudiado con mayor detenimiento son los hereditarios, debido a su polimorfismo genético, que dividen a los seres humanos en metabolizadores lentos, que son los que transforman con lentitud los fármacos y requieren, por lo tanto, dosis menores en comparación con los que

metabolizan rápido, ya que en los primeros aparecen manifestaciones tóxicas por una sobredosis. Por otro lado, los metabolizadores lentos pueden tener reacciones tóxicas a dosis convencionales de los fármacos, así como un mayor riesgo de interacciones cuando se asocian con otros fármacos. Los metabolizadores rápidos tienen un menor efecto terapéutico con los fármacos que transforman con rapidez y no responden al tratamiento.

Medio ambiente (contaminación, tabaquismo, fármacos, etc.)

Esto provoca un incremento o disminución de la actividad microsómica.

Enfermedades

Son las alteraciones en los órganos clave para la farmacodinamia; es importante que no se les considere estáticos, sino dinámicos, o sea, se tienen que tomar en cuenta aspectos vinculados con los fármacos, pero también con todos los ajustes y compensaciones que el propio organismo lleva a cabo, y disminución en el flujo sanguíneo hepático por insuficiencia cardíaca o por bloqueo betaadrenérgico, así como alteraciones de otros órganos donde se localicen estas enzimas.

Patología renal

En la insuficiencia renal crónica el metabolismo enzimático del hígado disminuye entre 26 y 71% (Frye y Matzke, 2000), lo cual afecta predominantemente los CYP 3A4 y 2C9; este trastorno puede ser reversible cuando se normaliza la disfunción renal, ya que la acumulación de toxinas urémicas se ha relacionado con esta disminución.

Patología hepática

En la hepatitis se presenta una disfunción hepatocelular, mientras que en la cirrosis hay una reducción del flujo sanguíneo. Los fármacos con una elevada depuración hepática incrementan su biodisponibilidad y vida media. La oxidación y la conjugación de la mayoría de las benzodiazepinas disminuyen hasta en un tercio, prolongándose su vida media. En la cirrosis existe una mayor sensibilidad al etanol por pérdida de unidades funcionales hepáticas, así como en la hepatitis.

La disminución en las proteínas plasmáticas de muchas enfermedades hepáticas conlleva una mayor fracción libre de los fármacos con el consecuente incremento de su eliminación y de su efecto terapéutico. Las enfermedades del hígado

incrementan la biodisponibilidad, ya que el fármaco no se transforma de manera eficiente.

El alcohol (administración aguda) inhibe la biotransformación de varios fármacos, por ejemplo, prolonga la vida media del clordiazepóxido, del diazepam y del desmetildiazepam.

Tolerancia (administración crónica)

Durante la primera fase del alcoholismo la capacidad del hígado para metabolizar fármacos se incrementa, prolifera el retículo endoplásmico liso y aumenta el contenido de la proteína microsomal (deshidrogenasa alcohólica) y del citocromo P-450. En estas condiciones el riesgo de hepatotoxicidad por acetaminofén se incrementa por la inducción del CYP2E1, que produce una mayor cantidad del metabolito N-acetil-p-benzoquinoneimina (Wilkinson, 2001, p. 17).

Los alcohólicos crónicos en abstinencia prolongan la vida media de las benzodiazepinas y otras sustancias.

BIOTRANSFORMACIÓN HEPÁTICA

Una buena parte del fármaco ingerido es capturada en el hígado, ya que la circulación por la vena porta tiene ese destino; allí se metaboliza una parte y otra se libera poco a poco; de esta manera, la absorción por el tubo digestivo puede ser completa, pero durante el primer tránsito hepático disminuirá su acceso a la circulación sistémica, formándose una amplia gama de metabolitos, algunos activos y otros inactivos.

El hecho de que el cuerpo produzca fármacos con actividad terapéutica obliga a conocerlos, con el objeto de valorar sus efectos colaterales y sus beneficios. Cuando un metabolito activo tiene una vida media muy prolongada puede acumularse en el cuerpo y prolongar la efectividad terapéutica o los efectos colaterales; es de particular importancia cuando se requiere cambiar un fármaco por otro, cuyas interacciones sean de riesgo.

El primer tránsito hepático implica una secuencia de pasos: se absorbe a través del intestino, se colectan fármacos en la bilis, se vierte de nuevo al intestino y se pasa otra vez a la sangre.

Algunas precauciones que deben guardarse al respecto incluyen que en los recién nacidos existe inmadurez de la función hepática, por lo que puede prolongarse el efecto de los fármacos transmitidos a través de la leche materna, y que los anticonceptivos hormonales aceleran el metabolismo de las benzodiazepinas que se conjugan y lo inhiben en las que se oxidan.

Cuadro 2–1. Fármacos que experimentan un metabolismo significativo en el primer tránsito hepático

Metabolismo muy intenso	Metabolismo intenso	Metabolismo intermedio	
Buspirona	Estradiol	Amiodarona	Midazolam
Ergotamina	Atorvastatina	Carbamazepina	Nifedipino
Lovastatina	Felodipino	Carvedilol	Nelfinavir
Nimodipina	Indinavir	Cisaprida	Ondansetrón
Saquinavir	Isradipino	Ciclosporina	Pimozide
Simvastatina	Nicardipino	Diltiazem	Sildenafil
	Propafenona	Etinilestradiol	Triazolam
	Tacrolimus	Etopósido	Verapamilo
		Losartán	

Un grupo de medicamentos se metaboliza intensamente durante el primer tránsito hepático, de manera que si otra sustancia inhibe esta transformación se espera una concentración elevada del primero, lo cual puede implicar algunos riesgos (cuadro 2–1).

INHIBICIÓN DE LAS ENZIMAS

Cuando dos o más sustancias se metabolizan por el mismo citocromo, la biotransformación de la que tiene menor afinidad por el sitio de acción enzimática puede retardarse; a este proceso se le llama inhibición.

Cualquier factor que disminuye la actividad de las enzimas abate la formación de metabolitos activos e inactivos, incrementando los niveles plasmáticos del fármaco madre, con lo que pueden surgir algunos aspectos negativos —como son más efectos colaterales y mayor riesgo de toxicidad— y otros positivos —donde el principal consiste en una mayor capacidad terapéutica. Por ejemplo, la cimetidina, la eritromicina, la claritromicina y el fluconazol inhiben el CYP3A, provocando un incremento de la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital una semana después de llevar a cabo la asociación; esto puede provocar una sobredosis de los antiepilépticos.

Esta inhibición puede ocurrir por los siguientes mecanismos:

1. Competencia entre dos o más sustancias por el sitio enzimático activo, disminuyendo la biotransformación de uno o ambos fármacos madre, dependiendo de su afinidad por el sitio activo.
2. El fármaco forma un complejo estable con el grupo heme (Fe^+) y disminuye la oxidación de otros compuestos o de él mismo (autoinhibición). Por ejem-

plo: la cimetidina y el ketoconazol abaten a través de este mecanismo la oxidación de una amplia variedad de compuestos.

3. El fármaco actúa como inactivador suicida, destruyéndose a sí mismo y al grupo heme citocromal, como ocurre en el caso del secobarbital, que incrementa los niveles plasmáticos de noretindrona y etinilestradiol.
4. El fármaco y las condiciones fisiológicas o patológicas provocan una depleción de cofactores para la glucuronidación, la sulfatación y la acetilación; de esta manera no se pueden eliminar los compuestos activos.

INDUCCIÓN DE LAS ENZIMAS

Diversos fármacos o contaminantes pueden incrementar la actividad enzimática de los citocromos —conocida como inducción—, con lo que eliminan con mayor rapidez otros medicamentos o a ellos mismos (autoinducción), incrementando el nivel de los metabolitos activos e inactivos y disminuyendo los niveles del fármaco madre. Los ejemplos más conocidos incluyen el tabaco —el cual induce a la enzima CYP-1A—, la carbamazepina —que induce a la CYP-3A4— y el alcohol —que induce a la CYP-2E1—; todos ellos se autoinducen, pero también incrementan la destrucción de los sustratos para dichos citocromos (PDR, 2000). La rifampicina induce el metabolismo de la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital a la semana de su asociación, lo cual puede provocar crisis convulsivas por una disminución de los niveles plasmáticos de los antiepilépticos.

No debe olvidarse que muchos fármacos son transformados por dos o más enzimas, de manera que cuando se bloquea una el fármaco se transforma por la otra, así que no se acumula. Por otro lado, muchas de las informaciones sobre estas enzimas todavía no están confirmadas, de modo que se recomienda tener reserva, por la contradicción y conflicto entre las publicaciones; sin embargo, pueden ser de utilidad, sobre todo para impedir que se provoquen interacciones de riesgo.

PRINCIPALES FAMILIAS DE CITOCROMOS RELACIONADOS CON LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

CYP1A2

Hasta 15% de los fármacos usados son metabolizados por esta isoenzima. Los inductores incrementan la destrucción de varios sustratos. Algunos carcinogénicos del tabaco inducen esta enzima y son metabolizados por ella (Martin, 2001).

Cuadro 2–2. Inductores, inhibidores y sustratos del CYP1A2

Inductores	Inhibidores	Sustratos	
Alimentos al carbón	Ácido nalidíxico	Acetaminofén	Haloperidol
Fenitoína	Cimetidina	Amitriptilina	Imipramina
Fenobarbital	Ciprofloxacino	Cafeína	Lidocaína
Tabaquismo	Claritromicina	Ciclobenzaprina	Metadona
Omeprazol	Enoxacino	Claritromicina	Ondansetrón
Rifampina	Eritromicina	Clorimipramina	Procarbazina
Ritonavir	Fluvoxamina	Cloroxazona	Propafenona
	Isoniazida	Clozapina	Prostaglandinas
	Jugo de uva	Dantroleno	Ritonavir
	Ketoconazol	Desimipramina	Tacrina
	Levofloxacino	Diazepam	Tamoxifeno
	Norfloxacino	Dietilestibestrol	Teofilina
	Omeprazol	Estradiol	Verapamilo
	Paroxetina	Fenacetina	Warfarina (isómero R)
		Flutamida	Zileuton
		Fluvoxamina	

Como las quinolonas son antibióticos, un incremento de los niveles plasmáticos por inhibición enzimática no involucra mucho riesgo, incluso pueden ser benéficas en algunos casos; sin embargo, cuando se inhibe el metabolismo de la fenitoína o del fenobarbital se puede provocar toxicidad por sobredosis.

Muchos de ellos todavía necesitan una revalorización, dadas las dificultades metodológicas presentes, pero cualquier asociación con los fármacos que se mencionan en su apartado específico deberá llevarse a cabo con precaución (cuadro 2–2).

CYP2C

Consiste de tres isoenzimas (2C9, 2C10 y 2C19). El polimorfismo genético desempeña un papel muy importante en esta subfamilia.

Este citocromo es el menos conocido y muchas de las sustancias que se modifican por esta enzima se ignoran; no obstante, los antidepresivos ISRS incrementan los niveles plasmáticos de los sustratos que se depuran por esta enzima; entre los principales se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Parece ser que el fluconazol inhibe esta enzima, ya que los niveles plasmáticos de fenitoína y diazepam se incrementan. Los inhibidores potentes del 2C9 son la amiodarona, la fluvastatina, el fluconazol y el omeprazol. El sulfafenazol aparenta ser un inhibidor específico de esta enzima (cuadro 2–3).

Cuadro 2–3. Inductores, inhibidores y sustratos del CYP2C

Inductores	Inhibidores	Sustratos	
Para CYP2C9/10	Amiodarona	Ácido valproico	Naproxeno
Barbitúricos	(2C9/19)	AD tricíclicos	Nelfinavir
Carbamazepina	Cimetidina	AINEs	Nifedipino
Etanol	Disulfiram	Amiodarona	Omeprazol
Rifampicina	Fluconazol	Amitriptilina	Paclitaxel
	Fluoxetina	Benzfetamina	Piroxicam
	(2C9/19)	Cilostazol	Progesterona
	Fluvastatina	Clorimipramina	Proguanilo
	Fluvoxamina	Ciclofosfamida	Propranolol
	(2C9/19)	Dapsona	Ritonavir
	Omeprazol	Diclofenaco	Sulfonpirazona
	(2C9/10)	Etosuximida	Sulfafenazol
	Ritonavir	Fenilbutazona	Sulfonamidas
	Sertralina	Fenitoína	Tamoxifeno
	(2C9/19)	Hexobarbital	Tenoxicam
		Ibuprofeno	Testosterona
		Imipramina	Tetrahidrocannabinol
		Lansoprazol	Tolbutamida
		Losartán	Trimetadiona
		Mefenitoína	Warfarina (isómero S)

CYP2D6

Hasta 8% de la población caucásica, 4% de la africana y 1% de la asiática tienen un defecto genético autosómico recesivo, que consiste en una disminución de la actividad del CYP2D6, por lo que metabolizan en menor proporción los sustratos correspondientes, de manera que reciben el nombre de “metabolizadores lentos”. Hasta 25% de todos los fármacos se metabolizan por esta isoenzima.

Con el objeto de valorar la proporción de la capacidad enzimática del CYP2D6 en las personas, se aplican fármacos de experimentación sin utilidad terapéutica, como la debrisoquina —que prueba con 95% de acierto la actividad de esta enzima, obteniéndose en la orina la 4–hidroxidebrisoquina—, el dextrometorfano —que se metaboliza a 0–desmetildextrometorfano— y la esparteína.

Algunos de los sustratos de esta enzima son los antidepresivos tricíclicos, los antipsicóticos, los antidepresivos ISRS, el dextrometorfano y el alfentanilo (anestésico opioide); estos fármacos inhiben a su vez la actividad enzimática, compitiendo por el sitio activo con otros sustratos, como la flecainida, la encainida y la vinblastina, entre otros, por lo que se incrementan sus niveles plasmáticos.

Un ejemplo clínico práctico incluye a la codeína, que para tener un efecto analgésico apropiado requiere ser metabolizada al compuesto activo (morfina) por el

CYP2D6; en los metabolizadores lentos el beneficio es mínimo (Ershefsky, 1996). También las dosis promedio de fenotiazinas —como la flufenazina— pueden alcanzar niveles tóxicos en los metabolizadores lentos (Brown, 2001). No se recomienda utilizar los antidepresivos tricíclicos y los ISRS conjuntamente como rutina, ya que la mutua inhibición puede provocar un síndrome serotoninéxico. La quinidina es un inhibidor potente de esta enzima, a pesar de que es metabolizada por otra. Se ha reportado el caso de que la paroxetina puede provocar una interacción grave al inhibir el metabolismo del perexileno (cuadro 2–4).

CYP2E1

El alcohol se autoinduce y acelera la transformación de otros sustratos que se metabolizan por esta enzima.

CYP3A

Constituye la familia de citocromos responsable del mayor número de transformaciones metabólicas de los fármacos y de los compuestos endógenos del ser humano, ya que representan 30% de todos los citocromos del hígado y 70% de los del tracto gastrointestinal. Se compone de cuatro isoenzimas (3A3, 3A4, 3A5 y 3A7), responsables del metabolismo de 60% de los agentes terapéuticos (Lill y col., 2000). La 3A4 es la más común de todas y la responsable de la biotransformación de la mayoría de los fármacos durante el primer tránsito hepático. No se ha visto polimorfismo genético en esta familia (cuadro 2–5).

La rifampicina induce esta enzima y, por lo tanto, reduce los niveles plasmáticos de fenitoína y teofilina. El ketoconazol, la eritromicina, la troleandomicina, el verapamilo, el diltiazem y el jugo de uva también la inhiben.

Cuando es necesario un tranquilizante se recomienda el uso de benzodiazepinas, las cuales se metabolizan por glucuronidación, como el lorazepam y el oxazepam. No se recomienda la administración conjunta de los siguientes medicamentos:

1. No administrar nunca ketoconazol y eritromicina con terfenadina, cisaprida o astemizol, ya que las concentraciones elevadas de estos últimos fármacos pueden prolongar el periodo Q–T y ocasionar taquicardia ventricular tipo *torsades des pointes*, con un desenlace fatal.
2. Como esta enzima desmetila una buena parte de los ADT (imipramina, amitriptilina y clorimipramina), la asociación con cualquiera de los fármacos que alteran el funcionamiento de esta enzima compromete los niveles plasmáticos del medicamento madre.

Cuadro 2-4. Inductores, inhibidores y sustratos del CYP2D6

Inductores	Inhibidores	Sustratos	
Carbamazepina	Amiodarona	Ácido retinoico	Meperidina
Fenobarbital	Cimetidina	Amitriptilina	Metadona
Fenitoína	Citalopram	Bisoprolol	Metanfetamina
Rifampina	Clorimipramina	Captopril	Metoprolol
Ritonavir	Desimipramina	Ciclobenzaprina	Mexiletina
	Flufenazina	Cilostazol	Morfina
	Fluoxetina	Citalopram	Nefazodona
	Fluvoxamina	Clorfeniramina	Nelfinavir
	Haloperidol	Clorimipramina	Nortriptilina
	Metadona	Clorpromazina	Omeprazol
	Moclobemida	Clozapina	Ondansetrón
	Norfluoxetina	Codeína	Oxicodona
	Paroxetina	Desimipramina	Paclitaxel
	Perfenazina	Dexfenfluramina	Paroxetina
	Propafenona	Dextrometorfano	Perfenazina
	Quinidina	Donepezilo	Propafenona
	Ritonavir	Doxepina	Propranolol
	Sertralina	Encainida	Quinidina
	Tioridazina	Etilmorfina	(R) metadona
		Fenfluramina	Risperidona
		Fenformina	Ritonavir
		Flecainida	RU486
		Flufenazina	Sertralina
		Fluoxetina	Tamoxifeno
		Haloperidol	Testosterona
		Hidrocodona	Timolol
		Imipramina	Tramadol
		Indoramina	Trazodona
		Labetalol	Trifluoperidol
		Lidocaína	Trimipramina
		Loratadina	Venlafaxina
		Maprotilina	Vinblastina

3. Como algunos antidepresivos ISRS inhiben esta enzima, se incrementan los niveles plasmáticos de la terfenadina, el astemizol, la cisaprida, la ciclosporrina, la dapsona, la eritromicina, la carbamazepina, el alprazolam, el triazolam (α -OH y 4-OH triazolam), el midazolam y otras benzodiazepinas en la siguiente proporción: 100% con la fluvoxamina, 30% con la fluoxetina, menos de 5% con la paroxetina y la sertralina (153:1656).
4. La carbamazepina, la oxcarbazina y la fenitoína se autoinducen y aceleran la destrucción de otros compuestos que se metabolizan por esta enzima, como los anticonceptivos hormonales, provocando embarazos no deseados.

Cuadro 2-5. Inductores, inhibidores y sustratos del CYP3A

Inductores	Inhibidores	Sustratos
Carbamazepina	Cimetidina	Alfentanilo
Dexametasona	Claritromicina	Alprazolam
Etosuximida	Clotrimazol	Amiodarona
Fenitoína	Delavirdina	Amlodipino
Fenobarbital	Diltiazem	Astemizol
<i>Hypericum perforatum</i>	Eritromicina	Benzfetamina
Isoniazida	Fluconazol	Cafeína
Nevirapina	Fluoxetina	Carbamazepina
Prednisona	Fluvoxamina	Ciclofosfamida
Rifabutina	Indinavir	Ciclosporina
Rifampicina	Itraconazol	Cilostazol
	Jugo de uva	Cisaprida
	Ketoconazol	Claritromicina
	Metronidazol	Clonazepam
	Miconazol	Clorpromazina
	Nefazodona	Cocaína
	Nelfinavir	Cortisol
	Nifedipina	Dantroleno
	Norfloxacin	Dapsona
	Omeprazol	Delavirdina
	Paroxetina	Dextrometorfano
	Propoxifeno	Diazepam
	Quinina	Digitoxina
	Ritonavir	Diltiazem
	Saquinavir	Disopiramida
	Sertralina	Enalapril
	Troleandomicina	Eritromicina
	Verapamilo	Estradiol
		Estrógenos
		Etilmorfina
		Etopósido
		Etosuximida
		Felodipino
		Fluconazol
		Flutamida
		Indinavir
		Itraconazol
		Ketoconazol
		Lidocaína
		Loratadina
		Lovastatina
		Mefenitoína
		Melfinavir
		Miconazol
		Midazolam
		Nefezodona
		Nevirapina
		Nicardipina
		Nifedipino
		Omeprazol
		Paclitaxel
		Paracetamol
		Prednisona
		Progesterona
		Propafenona
		Quetiapina
		Quinidina
		Ritonavir
		Saquinavir
		Sertralina
		Simvastatina
		Tacrolimus
		Tamoxifeno
		Testosterona
		Triazolam
		Venlafaxina
		Verapamilo
		Vinblastina
		Warfarina (isómero R)
		Zolpidem

5. El ketoconazol, la cimetidina y los antibióticos macrólidos son potentes inhibidores de esta enzima y pueden disminuir hasta nueve veces la depuración del triazolam y prolongar hasta cuatro veces su vida media. El mismo ketoconazol se ha empleado con la ciclosporina con el único objetivo de inhibir la destrucción de esta enzima y disminuir el costo de esta última sustancia al prolongar la vida media.

6. El *Hypericum perforatum*, o hierba de San Juan (un supuesto antidepresivo), es un inductor de esta enzima y provoca rechazo de órganos cuando se añade la ciclosporina; también reduce las concentraciones del indinavir hasta 60%.

INTERACCIONES

Se refiere al efecto resultante de la asociación de uno o más fármacos, sin olvidar que muchos alimentos, contaminantes y bebidas tienen la capacidad de interactuar con los fármacos.

Las interacciones pueden llevarse a cabo en los diferentes niveles de absorción, metabolismo (citocromos, etc.), unión a proteínas plasmáticas, distribución, efecto sobre el receptor y excreción, de manera que no se debe esperar una interacción única y en un solo nivel, sino múltiple y en diferentes procesos; por ejemplo, pueden inhibir la absorción, pero incrementar la biodisponibilidad y la distribución, y pueden no intervenir en la biotransformación, inhibir la depuración renal y provocar tolerancia de similares en los receptores cerebrales, de modo que la acción de un solo fármaco puede ser muy variada, incluso opuesta entre un nivel y otro; sin embargo, lo importante es la resultante clínica final, que es lo que le confiere las precauciones y riesgos de usarlos juntos.

El término interacción tiene una connotación negativa, ya que la mayoría de los tratados de farmacología lo aplican para evitar riesgos, aunque el incremento de los niveles plasmáticos de una sustancia no significa necesariamente mayor toxicidad o efectos colaterales.

Por el contrario, el paciente puede beneficiarse de estas interacciones cuando se manejan con certeza, ya que se pueden obtener mejores efectos terapéuticos y ahorro de dinero.

1. La hepatopatía modifica la concentración de albúmina así como la desnutrición, de manera que influye en la proporción del fármaco libre.
2. La uremia altera la afinidad de algunos fármacos para que se fijen a las proteínas plasmáticas; así, la enorme fracción libre puede ejercer sus efectos colaterales y terapéuticos.

EXCRECIÓN

Se refiere a la eliminación del fármaco o de sus metabolitos por diferentes vías. La eliminación renal es la más común y depende de la concentración plasmática,

la amplitud con que se une a las proteínas, la fracción libre y la proporción en el filtrado glomerular, así como su secreción y reabsorción tubular. En el recién nacido hay inmadurez para la depuración renal; sin embargo, la función renal decrece con la edad, es decir, con el proceso de envejecimiento. Los cambios en el pH urinario (p. ej., una acidificación de la orina) tendrán como consecuencia una mayor ionización del fármaco y un aumento en la eliminación de sustancias con pH alto (bases débiles y anfetaminas). El bicarbonato acelera la eliminación de barbitúricos y puede ayudar en casos de intoxicación.

La acetazolamida y el bicarbonato de sodio incrementan la reabsorción en el túbulo renal de los antidepresivos tricíclicos. El bicarbonato de sodio, la urea, el manitol, la teofilina, la aminofilina y la cafeína incrementan la eliminación del litio; por el contrario, los diuréticos tiazídicos y otros saluréticos impiden su excreción. La indometacina y otros antiinflamatorios no esteroideos incrementan los niveles plasmáticos del litio hasta 50%. El cloruro de amonio y el ácido ascórbico disminuyen la reabsorción tubular de los antidepresivos tricíclicos y las anfetaminas, entre otros.

Patología renal

La insuficiencia renal disminuye la unión a las proteínas plasmáticas de muchas sustancias, como las benzodiazepinas, los barbitúricos y la fenitoína, incrementándose de manera importante la fracción libre y sus efectos colaterales y terapéuticos.

El grado de depuración total se valora en unidades sobre mililitros sobre kilogramos. Existe una depuración renal y otra no renal. La cantidad de fármaco excretado sin cambio alguno se relaciona con el grado de depuración a la creatinina, por lo que constituye un parámetro importante para reajustar las dosis.

La vida media de eliminación del oxazepam, el triazolam y el lorazepam no se altera en los pacientes con insuficiencia renal crónica que estén en hemodiálisis; no obstante, el glucurónico del lorazepam tiene una actividad farmacológica si se acumula.

En caso de insuficiencia renal deben tomarse en cuenta los aspectos farmacodinámicos, aunque existen otros cambios que repercuten en el cerebro como producto de alteraciones metabólicas, cuya influencia es determinante tanto en el efecto terapéutico como en la dosificación, para lo cual sólo la observación clínica aporta claves útiles.

ÓRGANO BLANCO

Para que un fármaco lleve a cabo su cometido es necesario que llegue a su sitio de acción, es decir, al órgano blanco. Como se sabe, primero tiene que absorberse,

después cruzar el hígado, pasar a la circulación sistémica y atravesar la barrera hematoencefálica en el caso del sistema nervioso central. Pero al llegar al cerebro es importante contemplar el estado funcional del grupo neuronal al que está dirigido el fármaco. En el caso de la L-dopa el grado de deterioro de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia *nigra* es un factor importante para el resultado clínico.

También puede existir una hipersensibilidad o tolerancia en el receptor; por ejemplo, la cocaína puede exacerbar los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos porque incrementa la sensibilidad a la dopamina. Este fenómeno se llama tolerancia invertida y se presenta también con las anfetaminas y otros estimulantes, así como al parecer con los antipsicóticos y los antidepresivos.

El uso crónico de alcohol decrece la sensibilidad de muchos psicofármacos, en especial de los tranquilizantes y los somníferos, porque provoca tolerancia en los receptores del GABA. Los depresores del sistema nervioso central se potencian, como en el caso del alcohol, los tranquilizantes, los anestésicos generales, las fenotiazinas, los antidepresivos y los antihistamínicos, entre otros.

Otro factor que se debe valorar es la constante de disociación en el sitio de acción. La capacidad de unión para bloquear los receptores de dopamina cerebral es variable entre los antipsicóticos; el más prolongado es el penfluridol, el cual se une por espacio de una semana, mientras que su media es de sólo 72 h.

También está la interacción con otros receptores. Los antidepresivos tricíclicos y las fenotiazinas (levomepromazina) incrementan el efecto hipotensor arterial de muchos antihipertensores. Los antipsicóticos y los antidepresivos abaten el umbral de descarga cerebral, disminuyen el efecto terapéutico de los anticonvulsivos y facilitan las crisis.

OTRAS PATOLOGÍAS

- 1. Alergia medicamentosa.** En este caso es necesario realizar un interrogatorio cuidadoso del paciente y sus familiares, para detectar oportunamente esta posibilidad y evitar la administración del alérgeno. Aunque algunas veces es posible una desensibilización, ésta sólo puede intentarse en casos precisos a sabiendas de que los efectos rara vez son permanentes, ya que la alergia puede reaparecer. En caso de sospechar alergia es necesario tener a la mano antihistamínicos, esteroides antiinflamatorios y adrenalina.
- 2. Idiosincrasia farmacológica.** Es la reactividad anormal a un fármaco genéticamente determinada; se pueden presentar varios tipos de trastornos, como efectos anormalmente prolongados, mayor sensibilidad al fármaco, reacciones totalmente nuevas, responsividad disminuida y distribución

anormal del agente en el organismo, entre otros factores. La base genética de estas alteraciones incluye deficiencias enzimáticas, síntesis de proteínas anormales, transportadores séricos alterados o receptores modificados.

- 3. Tolerancia y dependencia.** Se observa en los casos de agentes psicotrópicos y pueden provocar cuadros de abstinencia potencialmente peligrosos. En lo que concierne a la tolerancia, se presenta una respuesta menor al fármaco después de un tiempo de aplicación, por lo que se requiere la administración de dosis mayores para obtener el mismo efecto.
- 4. Interacciones medicamentosas en el grupo neuronal implicado.** Son otra fuente en las modificaciones de la respuesta al tratamiento médico. Como muchas de estas interacciones se desconocen, es importante que se valoren clínicamente como un fenómeno dinámico con el uso de tabaco y café, y principalmente de alcohol y otras drogas, ya que su consumo sufre oscilaciones importantes durante el día o la semana, y las reacciones pueden ser inesperadas.

Farmacodinamia (receptores)

La farmacodinamia se refiere a los cambios que las sustancias provocan en el organismo, los cuales implican aspectos bioquímicos, fisiológicos y clínicos, así como a su mecanismo de acción.

Aunque el clínico no pueda percatarse de todos estos cambios, es importante que los considere para lograr un tratamiento apropiado, así como las interacciones que podrían estar presentes. Los cambios que algunos fármacos provocan en otras funciones orgánicas, donde no existe la mediación de los receptores, son múltiples; no obstante, por lo general sus efectos son menos complicados, como cuando se neutraliza el ácido gástrico mediante un álcali, se expande el volumen del plasma o se facilita la diuresis debido a un incremento de la osmolaridad.

Un elemento fundamental para entender la forma en que un fármaco actúa en el organismo consiste en el concepto de receptor creado desde finales del siglo pasado con Ehrlich y Langley (Ross, 1996), que se define como los componentes macromoleculares de las células con los que interactúa un fármaco o ligando, modificando así algunas funciones de la economía. Los receptores se acoplan con hormonas, neurotransmisores, enzimas, factores de crecimiento, etc. Las proteínas son los componentes más numerosos de estas macromoléculas y la unión con ellas definirá la actividad del fármaco y tiene diferentes características —tipo iónico, por puentes de hidrógeno, covalente hidrofóbica, etc.—; si es covalente, por lo regular es prolongada, y cuando no es covalente y de alta afinidad casi siempre es irreversible. La conformación química del fármaco es la que confiere el grado de afinidad por el receptor, así como su capacidad intrínseca. Con base en estas características se han desarrollado nuevos fármacos, que mejoran la selectividad,

la afinidad y el efecto regulador sobre los receptores, optimizando las capacidades terapéuticas y provocando menos efectos colaterales; se han logrado avances significativos sobre todo con los antagonistas e inhibidores de la recaptura de hormonas y neurotransmisores.

La definición de receptor implica que en el organismo existen compuestos que se acoplan con estas estructuras macromoleculares de manera selectiva, a los cuales se les llama ligandos endógenos, y también que los medicamentos no producen efectos de la nada, más bien modifican las funciones; de allí que dichas macromoléculas reciban el nombre de receptores fisiológicos (Nestler y Duman, 2002).

Los cambios que produce un fármaco acoplado a un receptor son múltiples e incluyen:

- Agonista: cuando el efecto del fármaco semeja las acciones del ligando endógeno.
- Antagonista: cuando el fármaco inhibe la actividad del ligando endógeno.
- Agonista parcial: cuando el fármaco sólo provoca parte de los efectos del ligando endógeno.
- Antagonistas negativos o agonista inverso: cuando el fármaco provoca mayor inactividad.

La resultante farmacodinámica será el producto, por un lado, de la conformación química y de la capacidad intrínseca y concentración de la sustancia, y por el otro del estado funcional del receptor y de su localización.

Es importante hacer una distinción entre receptor y sitio de unión; en el primero se llevará a cabo una cascada de cambios que modifican la función celular, es decir, es una unión dinámica; en el segundo caso el fármaco se une sin modificarse y sin cambiar ningún funcionamiento, como es el caso de la unión de los fármacos con las proteínas plasmáticas o en diferentes sitios de almacén, como es el tejido graso o el hueso; en este caso se trata de una unión estática.

Existe otro caso de unión de un fármaco a un sitio activo con el propósito de modificarlo, como es la biotransformación que cambia la composición química de las sustancias, donde el receptor funciona como enzima y su actividad cambia el fármaco.

ACTIVIDADES RELACIONADAS CON LOS RECEPTORES

El primer paso para llevar a cabo la farmacodinamia es la unión del fármaco con el receptor, cuyos compuestos moleculares se conocen como “dominio de unión con el ligando”, con lo cual se provocará el inicio de una cascada de cambios que

tienen el fin de regular diversas funciones celulares que se van a llevar a cabo por otro conjunto molecular, llamado “dominio del efector”.

La regulación que el fármaco ejerce sobre el receptor puede ser directa y ocurrir inmediatamente sobre una estructura específica, como es el caso de una proteína efectora —como un ionóforo—, o a través de transductores, segundos mensajeros, etc., donde la respuesta será a mediano o largo plazos. Es importante tomar en cuenta que en un momento determinado son varios los elementos que actúan en una célula, de manera que los receptores también ejercen su función de coordinar e integrar una buena parte de la información extracelular con la propia, para modular las acciones que llevará a cabo.

Se llama sistema de transducción de señales a toda la vía de moléculas intermedias que están implicadas desde que se inicia el contacto con el receptor, el paso por el o los transductores, hasta que el efector ejerce la acción.

Por su actividad catalítica, los receptores son amplificadores de las señales bioquímicas ejercidas por los fármacos.

CAPACIDAD DE ADAPTACIÓN DE LOS RECEPTORES

Los receptores no son estáticos, sino que se van adaptando a las diferentes condiciones fisiológicas; por ejemplo, cuando se estimulan demasiado con un agonista disminuye su sensibilidad, o sea, se vuelven refractarios o muestran una regulación hacia abajo, de modo que el efecto provocado por la aplicación de la misma cantidad de un fármaco es menor con el tiempo, lo cual se considera como tolerancia. Esta desensibilización puede ocurrir sobre un solo receptor (desensibilización homóloga) o sobre un grupo que comparte vías de señalización semejantes (desensibilización heteróloga). Por el contrario, puede presentarse una hipersensibilidad o hiperreactividad cuando se bloquean prolongadamente los receptores o se corta el suministro de neurotransmisores, como es el caso de la hipersensibilidad por denervación, de modo que cantidades muy pequeñas del agonista provocan reacciones severas, debidas en muchos casos a la formación de cantidades adicionales de receptores.

Hay diversas enfermedades que pueden alterar la funcionalidad de los receptores, provocando trastornos relacionados con las áreas fisiológicas implicadas, tales como la miastenia *gravis*, el síndrome de feminización testicular, etc.

TIPOS DE RECEPTORES

Existe una clasificación muy extensa de los receptores, los cuales se relacionan íntimamente con el efecto de los fármacos. Esta clasificación es muy útil desde

el punto de vista clínico, ya que ayuda a entender la cadena de eventos que se podrían presentar con la administración de las sustancias, con lo cual se pueden generalizar efectos, como el síndrome atropínico, entre muchos otros. No obstante, con el descubrimiento de nuevos tipos de receptores se han modificado con rapidez las clasificaciones, proporcionando un panorama menos homogéneo de lo que se creía. Para entender un paradigma de los mecanismos de clasificación de los receptores se cita a la acetilcolina; dichos mecanismos se han dividido en nicotínicos y muscarínicos, y en el primer caso la nicotina es un buen agonista, mientras que en el segundo resulta ser la muscarina; su antagonista en el primer caso es la tubocurarina, mientras que en el segundo es la atropina. Pero el problema no termina aquí, puesto que existen subtipos de receptores: en el caso de los receptores muscarínicos a la fecha existen cuatro, en tanto que los receptores para serotonina son más de 20 y pueden actuar incluso de manera antagónica, lo cual complica el entendimiento de las funciones. No obstante, se conoce con mayor precisión el funcionamiento de cada uno de ellos, de modo que algunos fármacos se han elaborado con base en sus peculiaridades, lográndose sustancias más específicas y seguras para el tratamiento.

INTERACCIÓN FÁRMACO-RECEPTOR

Desde hace muchos años se ha supuesto que la actividad de un fármaco se relaciona con la proporción con la que una sustancia ocupa un porcentaje de los receptores (Clark, 1933), con una máxima potencia —en teoría— al ocupar todos los disponibles; sin embargo, los trabajos prácticos muestran que no existe una respuesta lineal entre la dosis o concentración del fármaco, la proporción de los receptores ocupados y el efecto provocado en el receptor, lo cual condujo también al concepto de actividad intrínseca, donde algunas sustancias obtienen un efecto significativo con la ocupación de un porcentaje bajo de receptores, mientras otras muestran un efecto mínimo a pesar de una amplia ocupación —a esta actividad también se le ha llamado eficacia de un fármaco. Desde el punto de vista del fármaco, estos dos factores son más importantes para entender la respuesta de un fármaco sobre un receptor. Sin embargo, esto no debe confundirse con la respuesta terapéutica, ya que del efecto sobre el receptor al resultado terapéutico existen todavía muchos pasos que se tienen que cumplir y la cascada de eventos todavía no está bien entendida.

Por parte del receptor puede existir una mayor o una menor sensibilidad. A la fecha no está claro que el receptor actúe siempre con la misma magnitud de respuesta cada vez que es ocupado por la misma sustancia, ya que está implícito que una cascada de eventos modifica la repercusión del fármaco independiente del receptor, salvo en algunos casos.

Otro fenómeno importante que se ha observado es que dos fármacos pueden ocupar un receptor con alta afinidad; no obstante, uno provoca la respuesta y el otro no, por lo que al primero se le ha dado el nombre de agonista y al segundo el de antagonista. Esto significa que las fuerzas moleculares del primer fármaco o ligando van a modificar la conformación proteica del receptor para activarlo, mientras que el segundo, el antagonista, no tiene esa capacidad y lo mantiene inactivo. Con este comportamiento en mente se pueden hacer las siguientes definiciones:

1. Antagonista competitivo: es la sustancia que compite con el agonista por un lugar en el receptor, para bloquear su efecto de manera parcial o total.
2. Antagonista reversible: es la sustancia que ocupa el receptor por un tiempo y después lo deja libre para que pueda unirse con el agonista.
3. Antagonista irreversible: es la sustancia que se une permanentemente con el receptor, bloqueando la actividad del agonista. La actividad del agonista podrá llevarse a cabo únicamente hasta que se formen nuevos receptores.
4. Afinidad de un fármaco por un receptor: se refiere a la capacidad que tiene cada sustancia para unirse con un receptor. En este caso puede ser agonista o antagonista; cuando se trata de dos agonistas uno desplaza al otro y el efecto terapéutico a veces no es muy claro, pero cuando se trata de un antagonista de alta afinidad que desplace al agonista, entonces la respuesta es notoria, como en el caso de la naloxona con una intoxicación de morfina.
5. Agonista parcial: se trata de un compuesto con una respuesta y afinidad menores por parte del receptor que el agonista.
6. Agonista-antagonista: es la sustancia —como la nalbufina o la nalorfin— que antagoniza el receptor mu de los opiáceos, pero a su vez es agonista del receptor kappa, de modo que la actividad de un fármaco puede ser opuesta en una familia de receptores.

La mayoría de los medicamentos que se usan en la farmacología clínica no son agonistas o antagonistas puros y específicos, por lo que el resultado de sus efectos es muy complejo; un ejemplo es el haloperidol, que provoca parkinsonismo con dosis medias (de 10 a 40 mg/día), pero con dosis mayores (> 60 mg/día) el efecto parkinsonico es mínimo.

SEGUNDOS MENSAJEROS

Constituyen un grupo de compuestos que integran la respuesta intracelular, interactúan entre ellos modificando sus vías metabólicas y participan en los cambios de sustratos similares. En su síntesis, liberación y catabolismo participan varios elementos, lo cual expresa la complejidad de sus interacciones.

El segundo mensajero que se identificó antes que ninguno fue el AMP cíclico (AMPc), el cual se sintetiza a partir del ATP mediante la adenililciclase, una enzima que se activa o inhibe por el efecto de las proteínas G correspondientes, además del calcio y la calmodulina. El AMPc activa diversas proteinquinas que regulan la fosforilación de diversas proteínas celulares, que provocan los cambios a mediano y largo plazos en el funcionamiento celular. La destrucción del AMPc la llevan a cabo diversas fosfodiesterasas, terminando así con su actividad.

Otros segundos mensajeros son el calcio y el inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃), cuya detallada descripción rebasa los intereses de una obra de farmacología clínica, por lo que se puede consultar la obra de Ross (1996).

Por otro lado, es casi un hecho que en poco tiempo se identificarán más segundos mensajeros.

FARMACODINAMIA DE LOS PSICOFÁRMACOS

Para conocer el efecto que estos fármacos ejercen sobre los trastornos mentales su estudio se ha dividido en tres aspectos, a saber:

1. Conocer exclusivamente las manifestaciones clínicas precisas —es decir, la psicopatología fenomenológica— de la enfermedad y realizar una correlación clínico-farmacológica donde se valoren los síntomas que el fármaco modifica, sin especular la acción de la sustancia en el interior del cerebro. Para esta evaluación únicamente se cuenta con el análisis del cuadro clínico mediante escalas y la experiencia clínica, y con las dosis y combinaciones que modifican cierto porcentaje de síntomas en algunos pacientes, así como con los efectos colaterales que provocan. En este caso se omiten las implicaciones bioquímicas y fisiológicas, como si el cerebro fuera una caja negra. Esta aproximación es la que comúnmente realiza el clínico.
2. Conocer la correlación anatomoclínica, es decir, las áreas cerebrales afectadas y bien localizadas de otros procesos morbosos, como son los tumores o las lesiones que provocan síntomas semejantes a los de una depresión, para considerar cuáles estructuras podrían estar afectadas por correlación. Esta aproximación ha recibido también el nombre de neuropsicología y constituye un campo experimental con una aplicación clínica útil recientemente. La imagenología ha llegado a tal grado que permite determinar con gran precisión no sólo algunas alteraciones como la depresión, sino procesos de pensamiento, de mnemotecnica y de afectividad de personas sanas o enfermas.
3. Conocer las vías cerebrales que contienen los neurotransmisores involucrados con los efectos terapéuticos de los psicofármacos, mediante las modifi-

caciones en los receptores, los segundos mensajeros, etc., así como los fármacos que desencadenan trastornos semejantes a las patologías en cuestión. Todo ello conducirá al diseño de nuevos fármacos con una actividad terapéutica más específica y menos efectos colaterales.

Bioquímica de la depresión

La alteración química cerebral que padece la persona deprimida ha intentado explicarse por medio de la alteración bioquímica que el antidepresivo corrige; a la fecha existen dos principales neurotransmisores candidatos con esa actividad: la noradrenalina y la serotonina.

Los investigadores han realizado esfuerzos para entender el fenómeno de la depresión, así como los mecanismos bioquímicos implicados en el proceso de recuperación; no obstante, tanto el sustrato bioquímico específico que corrige el antidepresivo como la alteración que presenta el deprimido permanecen elusivos a las mentes más brillantes de las neurociencias.

Como la mayoría de antidepresivos incrementan los niveles de serotonina y noradrenalina, se ha deducido que la depresión tiene un déficit en estos compuestos de las áreas cerebrales implicadas en esta función o bien que la alteración se encuentra en la regulación que sigue a la cadena de eventos neuronales postsinápticos.

Sin embargo, a pesar de las intensas investigaciones no se ha podido demostrar de manera convincente esta deficiencia, aunque el desarrollo de nuevos antidepresivos, a partir de su capacidad para incrementar la serotonina, permite asegurar que dicha monoamina se relaciona parcialmente con el efecto terapéutico, como en el caso de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS).

TEORÍAS BIOQUÍMICAS Y FISIOLÓGICAS DE LA DEPRESIÓN

La teoría bioquímica de la depresión de mayor aceptación es la de Schildkraut (Stefanski y Goldberg, 1997; Sleight y col., 1997; Eglen y col., 1997), desarrollada a partir de varias observaciones:

1. De los pacientes con hipertensión arterial que recibían tratamiento prolongado con reserpina como terapia antihipertensiva, 20% desarrollaban depresión mayor. La reserpina produce vaciamiento de las aminas cerebrales (noradrenalina, dopamina y serotonina), porque bloquea el mecanismo de transporte que las lleva del citosol hacia las vesículas sinápticas, donde se protegen de la destrucción enzimática de la monoaminooxidasa (MAO); cuando la reserpina impide el transporte, los neurotransmisores son destruidos en el citoplasma (figura 4-1).
2. La iproniazida que se usaba como tuberculostático producía una mejoría en el estado de ánimo. Esta sustancia fue el primer inhibidor de la MAO (IMAO) y posteriormente se usó como antidepresivo con buenos resultados. Al inhibir la enzima que degrada las monoaminas aumenta la cantidad de serotonina, noradrenalina y dopamina, produciendo así una mayor acción sobre sus respectivos receptores.

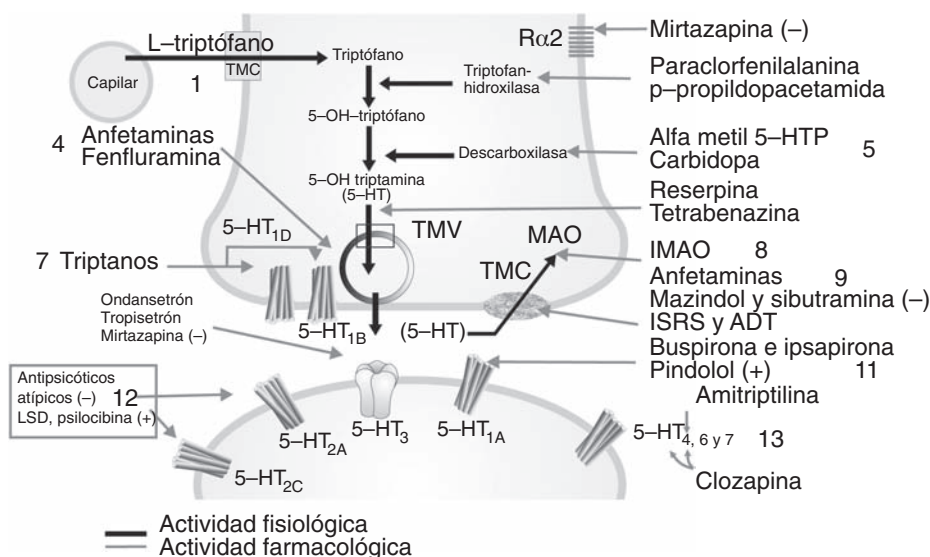


Figura 4-1. Fisiología y farmacología de la serotonina (5-HT) (explicación en la siguiente página).

3. Los antidepresivos tricíclicos se descubrieron al azar (Kuhn, 1954) y son medicamentos que inhiben la recaptura de noradrenalina y serotonina en la neurona proximal; de esta manera no se destruyen los neurotransmisores por la MAO intraneuronal, sino que se incrementa su cantidad, obteniendo un mayor efecto sobre el receptor postsináptico. Otros medicamentos que elevan la cantidad de monoaminas cerebrales, principalmente la noradrenalina y la dopamina, son los estimulantes (cocaína, anfetaminas y metilfenidato), que a pesar de su efecto euforizante (hipomaniaco) no son útiles como antidepresivos cuando se administran solos.
4. Existe una correlación satisfactoria entre la magnitud del bloqueo de la recaptura de serotonina con el efecto antidepresivo; sin embargo, cuando se incrementa la noradrenalina parece consolidarse el efecto antidepresivo, lo cual puede provocar ansiedad. Los ADT con aminas secundarias en su cadena alifática tienen menor capacidad (entre 10 y 100 veces menos) que los

Figura 4-1 (página anterior). Acción de los fármacos sobre los principales pasos metabólicos de la serotonina (5-HT): **1.** Incremento en la disponibilidad del triptófano por alimentación selectiva o por administración del L-triptófano como precursor. **2.** La mirtazapina actúa sobre el receptor alfa 2 adrenérgico en la neurona presináptica. **3.** La paraclorfenilalanina y la parapropilodopacetamida inhiben la triptofanohidroxilasa, disminuyendo la síntesis de serotonina. **4.** La paracloranfetamina y otros derivados halogenados de las anfetaminas (fenfluramina y desfenfluramina) incrementan la liberación de 5-HT y como consecuencia una depleción prolongada, al parecer por mecanismos independientes de la introducción del calcio hacia la neurona. **5.** El alfa-metil 5-HTP y la carbidopa inhiben la descarboxilasa, provocando leve disminución en la producción de 5-HT. **6.** La reserpina y la tetrabenazina bloquean el transporte de 5-HT hacia las vesículas sinápticas donde se almacena, lo que provoca una destrucción de 5-HT porque no está protegida de la actividad de la enzima MAO. **7.** Los triptanos son agonistas de los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}; el primero tiene efecto terapéutico en migraña; éstos son autorreceptores y modulan la liberación de 5-HT. **8.** Los IMAO, en especial los que inhiben la MAOA (clorgilina), incrementan la 5-HT intracelular porque evitan su destrucción por la MAO, lo mismo que la moclobemida, la fenelzina, la tranilcipromina y la isocarboxazida, que tienen capacidad antidepresiva. **9.** Los ADT y los ISRS bloquean la recaptura de 5-HT, evitando con ello su destrucción, de manera que incrementan los niveles sinápticos de 5-HT. La sibutramina y el mazindol, ambos anorexígenos, también inhiben la recaptura de 5-HT, DA y NA. **10.** Los receptores 5-HT₃ son bloqueados por la mirtazapina, el ondansetrón y el tropisetron, todos ellos con efecto antiemético. **11.** La buspirona y la ipsapirona tienen un efecto tranquilizante y actúan en el receptor 5-HT_{1A}; el pindolol es antagonista y se ha usado para incrementar el efecto de los antidepresivos. **12.** Los antipsicóticos atípicos bloquean los 5-HT_{2A}, mientras que los psicotomiméticos, como la LSD y la psilocibina, estimulan estos mismos receptores; algunos antipsicóticos atípicos actúan en los receptores 5-HT_{2C}, sin entenderse con claridad su función terapéutica. **13.** La amitriptilina y la clozapina actúan sobre el receptor 5-HT₇, y esta última sobre el receptor 5-HT₆. TMC: transporte de membrana celular. TMV: transporte de membrana vesicular.

que poseen aminas terciarias para afectar el receptor muscarínico, el α_1 -adrenérgico y el antihistamínico, pero con una capacidad similar para bloquear la recaptura de serotonina; por ello, el neurotransmisor candidato a desempeñar el papel más importante en la depresión es la serotonina, seguido de la noradrenalina.

5. Finalmente, al incrementar la cantidad de serotonina durante dos a seis semanas se provoca la desensibilización de los receptores 5-HT_{1A} de los núcleos del rafe, lo cual coincide con el inicio del efecto terapéutico de los antidepresivos; esto ha llevado a proponer que es éste al menos uno de los mecanismos de acción de los antidepresivos (Aghajanian y Sanders, 2002).

Con base en los primeros hallazgos, con los cuales se puede producir depresión o hipomanía, Schildkraut postuló que un aumento de estas aminas provocaba un estado de manía, mientras que su disminución llevaba a la depresión. Pero sería injusto omitir que desde 1959 Everett y Tolman habían sugerido que una disminución en las catecolaminas cerebrales producía depresión. Esta teoría tiene muchos defectos y no todos los autores concuerdan con los hallazgos bioquímicos expuestos arriba, ni con la validez de los métodos de investigación. Tampoco se ha demostrado la disminución de estas monoaminas en pacientes deprimidos ni el aumento en los pacientes maníacos; sin embargo, esta teoría todavía tiene importancia desde el punto de vista heurístico.

En esta misma condición se encuentran los hallazgos de quienes observaron que los pacientes con baja actividad eritrocítica de la catecol-orto-metil-transferasa (COMT) respondían favorablemente a la imipramina y que los que tenían actividad elevada necesitaban dosis mayores.

Recientemente se ha visto que algunos receptores para la 5-HT y la noradrenalina disminuyen su sensibilidad con la administración crónica (más de dos semanas) de ADT. Esta hipótesis explica también la demora en el efecto terapéutico; no obstante, muchos investigadores tampoco están de acuerdo con los resultados.

Otra propuesta teórica señala que los pacientes con depresión endógena pueden separarse bioquímicamente en dos grupos: con déficit de serotonina y con déficit de noradrenalina.

HALLAZGOS SOBRE LA SEROTONINA

El desarrollo de un amplio grupo de fármacos a partir del modelo que explica el efecto antidepresivo por medio del bloqueo de la recaptura de serotonina permite exponer con mayor detalle los fenómenos implicados.

La serotonina (5-HT) es una indolamina que se encuentra en muchas plantas y animales, incluido el hombre. Su nombre se deriva de su localización en las pla-

quetas, donde provoca un efecto vasopresor, porque incrementa el tono del músculo del vaso; así, se conjugaron *sero* (de “suero”) y *tonina* (“que incrementa el tono vascular”). Posteriormente se demostraron muchas otras acciones, aunque en los seres humanos se detectan tres funciones principales:

1. Como neurotransmisor en el sistema nervioso central, asociado con diversas funciones mentales.
2. Como regulador de la actividad de los músculos lisos cardiovascular y gastrointestinal.
3. Como factor que incrementa la agregación plaquetaria.

En este libro sólo nos ocuparemos de la primera función, o sea, de su actividad en la sustancia gris del cerebro y en especial en las estructuras relacionadas con el sistema límbico, donde contribuye en el funcionamiento de conductas complejas, como la depresión, la psicosis, la ansiedad, el trastorno obsesivo-compulsivo, la agresividad, el apetito y el ciclo sueño-vigilia. Aunque todavía faltan muchos elementos para establecer una correlación precisa entre estas conductas y los procesos neuronales, estos conocimientos han permitido el desarrollo de fármacos más seguros. Esto fue posible gracias a la recombinación del DNA, que ha permitido clonar más de 15 subtipos de receptores de serotonina sobre los que se están probando diversos fármacos.

ANATOMÍA DE LAS VÍAS CEREBRALES DE 5-HT

El cúmulo principal de neuronas serotoninérgicas se localiza en los núcleos del *rafé* y de allí se proyecta hacia todo el encéfalo y la médula espinal —en esta obra sólo se describen las vías del *rafé* dorsal (figura 4-2), ya que son las más involucradas en las conductas humanas complejas. Las vías de serotonina no sólo secretan neurotransmisor en las terminales sinápticas, sino también en las varicosidades axónicas, donde actúa como neuromodulador. La respuesta individual de la neurona a la estimulación de un receptor no resulta fácil, ya que en una sola célula se localizan múltiples subtipos de receptores con acciones similares y opuestas.

SÍNTESIS Y METABOLISMO DE LA 5-HT

Los principales pasos se describen a continuación:

1. **Captura del precursor.** La serotonina es un neurotransmisor que se sintetiza a partir del aminoácido esencial triptófano, el cual se captura por un re-

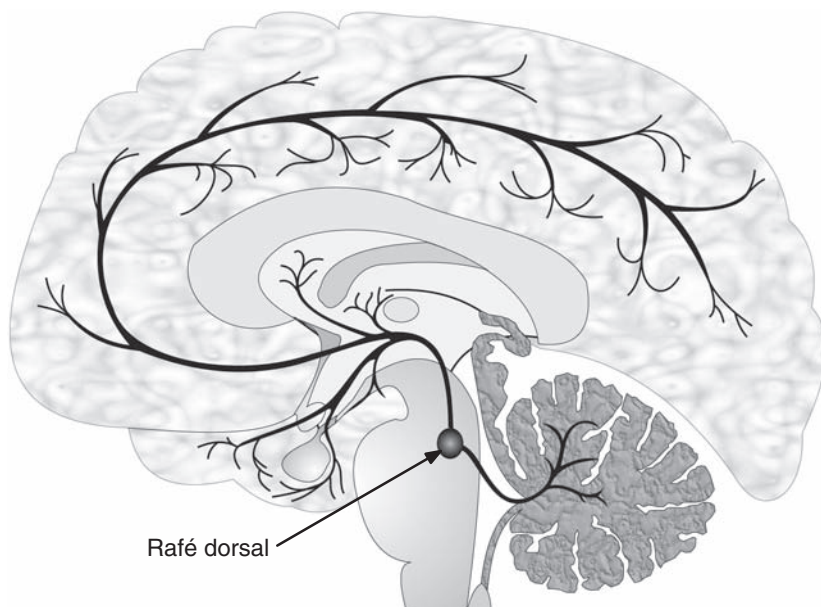


Figura 4-2. Vías de serotonina en el encéfalo.

ceptor específico, ubicado en el endotelio capilar, que se introduce de la sangre hacia el cerebro a través de un mecanismo de transporte activo (figura 4-1). La proporción en el transporte es un factor que altera la síntesis de la serotonina, ya que además de acoplarse con el triptófano lo hace con otros aminoácidos que introduce; de esta manera, por competencia, puede disminuir o incrementar la captura de triptófano.

2. **Hidroxilación.** Una vez dentro de la neurona, el triptófano se modifica por la enzima triptófano hidroxilasa apoyada por el cofactor tetrahidropteridina y el O_2 , para formar el 5-hidroxitriptófano (figura 4-3), la cual no se satura por la cantidad del producto terminal, pero es el factor limitante en la formación de la serotonina, dependiendo de la cantidad de triptófano intracelular para la síntesis de serotonina.
3. **Descarboxilación.** En seguida, la descarboxilasa del 5-hidroxitriptófano, apoyada por la vitamina B_6 , modifica este sustrato para finalmente formar serotonina.
4. **Catabolismo.** La ruta principal de destrucción de la serotonina la constituye la MAO (preferentemente por la A, pero también por la B). En un primer paso se forma el 5-hidroxiacetaldehído y posteriormente la aldehído deshidrogenasa lo convierte en ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), mientras que la aldehído reductasa la transforma en menor proporción en

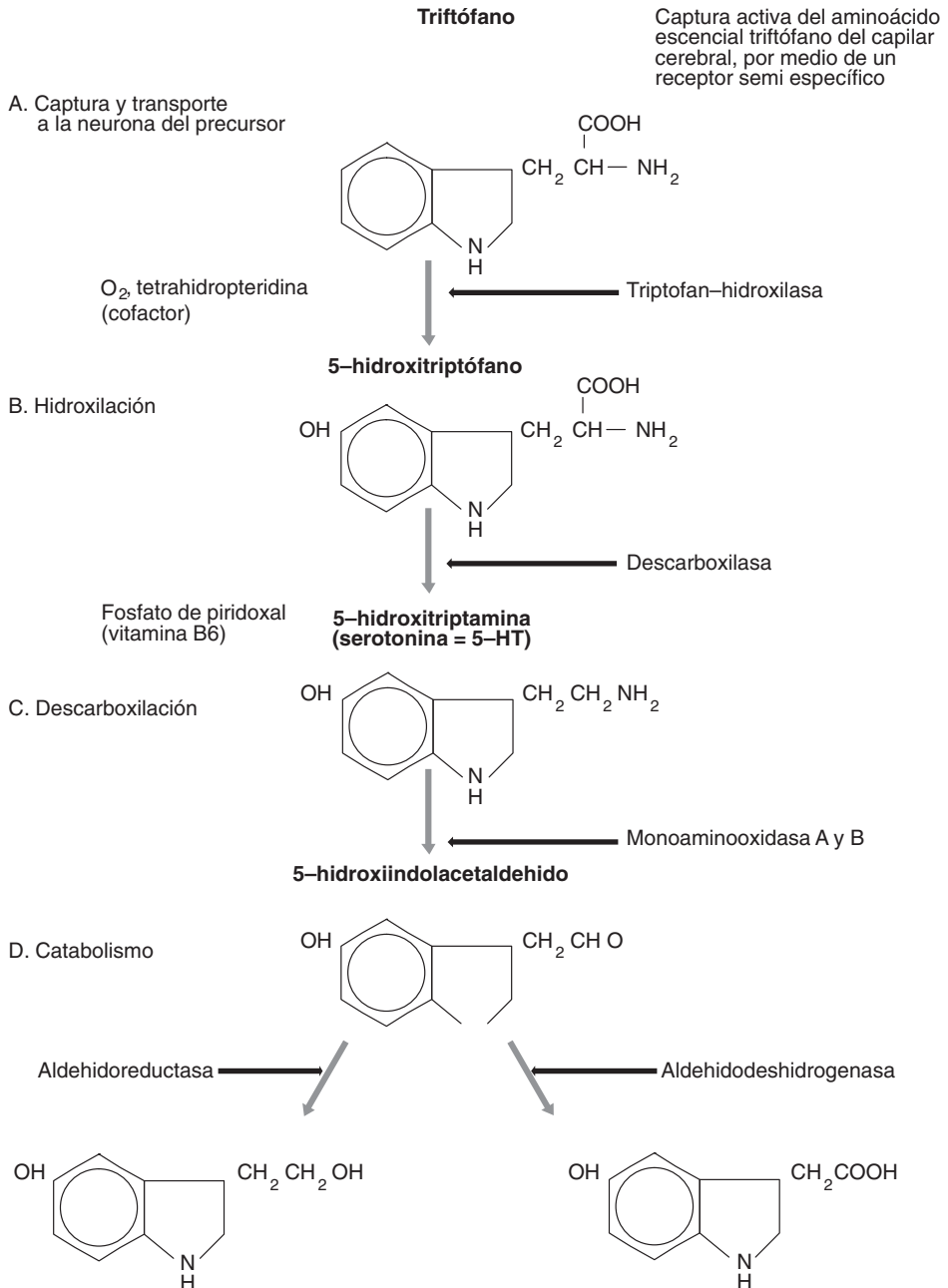


Figura 4-3. Química, síntesis y metabolismo de la serotonina (5-HT).

5 hidroxitriptofol, producto final del metabolismo de la serotonina. Estos productos de desecho se eliminan del encéfalo a través de un transporte activo; posteriormente se excretan por la orina junto con pequeñas cantidades de sulfato y gluconato de 5-hidroxitriptofol. La cantidad promedio de 5-HIAA en orina de un adulto normal es de 2 a 10 mg/día.

Cuando se ingieren cantidades elevadas de alcohol se incrementa el catabolismo reductivo y disminuye la formación de 5-HIAA, mientras se incrementa la del 5-hidroxitriptofol. Gracias a estos hallazgos se ha propuesto que algunas enfermedades mentales con alucinaciones, como la esquizofrenia y la psicosis alcohólica, son producto de una vía metabólica alterna, como la sulfatación y la O- o N-metilación, que produce alucinógenos endógenos, como la bufotenina y otras indolaminas metiladas (Sanders y Mayer, 2001, p. 270).

- 5. Desactivación.** Un factor importante que termina con el efecto de la serotonina y de otros neurotransmisores, pero no los transforma, lo constituye un transporte dependiente del Na^+ —que se denomina recaptura—; esta molécula se localiza en la membrana externa del botón presináptico de las neuronas serotoninérgicas (Bloom, 1996) (figura 4-1). Ahora se sabe que el transporte de los neurotransmisores de la membrana externa es específico de la 5-HT, mientras que el vesicular (que es intracelular) es inespecífico; en la recaptura se fosforila la 5-HT y luego es introducida en la neurona.

La mayoría de los antidepresivos actuales bloquean la recaptura de manera selectiva respecto a otros neurotransmisores, por lo que se llaman inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), para distinguirlos de los ADT, que inhiben la recaptura de serotonina, de noradrenalina y de muchos otros más. El otro grupo de antidepresivos inhiben la MAO y reciben el nombre de inhibidores de la MAO (IMAO). Al inhibir la recaptura y la actividad de la MAO se incrementa la serotonina (Ordway y col., 2002, p. 1050).

SUBFAMILIAS DE RECEPTORES DE SEROTONINA (R5-HT)

La serotonina es el neurotransmisor con mayor diversidad de receptores, divididos en siete subfamilias, aunque desde el punto de vista estructural y funcional, existen dos grandes subdivisiones:

1. Un grupo lo conforma el R5-HT₃, que contiene cinco dominios transmembranales, está vinculado con el canal iónico del Na^+ y K^+ y es excitador, con una semejanza estructural a la del receptor de la acetilcolina tipo nicotínico.

2. El otro grupo lo componen el resto de los receptores —del R5-HT₁ al R5-HT₇, excluyendo obviamente el R5-HT₃—, que están acoplados de manera inhibitoria a la adenililciclase y asociados a su vez a la proteína G, por lo que son metabotrópicos. Estos receptores cuentan con siete dominios transmembranales.

FUNCIONES PRINCIPALES DE LOS RECEPTORES DE SEROTONINA LOCALIZADOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La amplia variedad de los receptores de serotonina ilustra la forma en que un solo neurotransmisor provoca una diversa gama de respuestas en el sistema nervioso central (SNC). En casi todas las funciones fisiológicas y del comportamiento está implicada la serotonina: en el afecto, la agresión, la impulsividad, la alimentación, la cognición, la emesis, la agregación plaquetaria, la alergia, el sueño y las funciones endocrina, gastrointestinal, motora, neurotrópa, perceptual y sexual, entre otros; además, parece que este neurotransmisor participa en trastornos mentales depresivos, esquizofrenia, manía, autismo, síndrome de Down, trastorno obsesivo-compulsivo y otros trastornos ansiosos (Aghajanian y Sanders, 2002).

R5-HT₁

La subfamilia de los R5-HT₁ tiene una elevada afinidad por la serotonina, inhiben la adenililciclase presináptica y postsináptica, y se subdividen en seis receptores.

R5-HT_{1A}

Se localizan en las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe y de las células piramidales del hipocampo, donde funcionan como autorreceptores somáticos y dendríticos. Estos receptores se distribuyen también en la corteza cerebral dorsolateral del lóbulo frontal, en la del cíngulo anterior, en la parietal y occipital. Cuando se activan estos autorreceptores se inhibe o suprime la liberación de serotonina. Cuando los antidepresivos que incrementan la serotonina se administran durante más de dos semanas se desensibilizan estos autorreceptores, incrementando la transmisión serotoninérgica al final de los axones, mecanismo que se considera que está implicado en su efecto antidepresivo (Lenox y Frazer, 2002). Esta teoría ha conducido a la aplicación del pindolol —un antagonista de dicho

receptor— junto con un ISRS para acelerar la respuesta antidepresiva, sin que hasta la fecha exista una comprobación clínica de su eficacia. En el mecanismo de desensibilización y de regulación hacia abajo están implicadas la proteína G y la proteincinasa C. Estos receptores también participan en la regulación de la ansiedad, ya que los agonistas parciales —como la bupiriona, la gepirona y la ip-sapirona— tienen un efecto ansiolítico; por el contrario, los ratones mutantes que carecen del R5-HT_{1A} manifiestan extrema ansiedad. En el ser humano este receptor disminuye con la edad y se ha propuesto que es uno de los mecanismos ansiógenos de los ancianos; también se ha sugerido una correlación entre este receptor y la tendencia hereditaria a la ansiedad. La LSD actúa como agonista, aunque se desconoce por el momento la relación clínica con este receptor.

R5-HT_{1B}

Se encuentran en los roedores y son homólogos a los humanos R5-HT_{1Dβ}. Los ratones a los que se les quitan estos receptores (*knock out*) tienen una conducta muy agresiva, tanto en frecuencia como en intensidad. Se ha postulado una correlación entre los trastornos de la conducta impulsiva y agresiva con bajos niveles de serotonina en los seres humanos.

Tanto en los animales como en los humanos se observa que una disminución de la serotonina incrementa la agresividad, mientras que los agonistas de los R5-HT_{1B}, o su homólogo en los seres humanos, contrarrestan la agresividad (Gilliam y col., 2000). Además, ciertos factores psicosociales de aislamiento y el abuso físico o sexual reducen los niveles de serotonina y disminuyen el umbral a la violencia.

Algunos hallazgos totalmente opuestos señalan que un trastorno genético descubierto en una familia holandesa —donde los 14 hombres afectados eran violentos, pirómanos, violadores y asesinos— estaba caracterizado por niveles elevados de serotonina, dado que su MAO-A mostraba baja actividad, de manera que la correlación entre las cifras de serotonina y la violencia todavía no es muy clara.

Los triptanos (sumatriptán, zolmitriptán, etc.) son agonistas de estos receptores y de los R5-HT_{1D}, y se utilizan para tratar la migraña (figura 4-1).

R5-HT_{1C}

Su denominación cambió por la de R5-HT_{2C}.

R5-HT_{1D}

Se dividen en alfa y beta. Son semejantes en su estructura y distribución, pero su escasa sensibilidad a los fármacos actuales no ha permitido un escaso estudio de

ellos. Funcionan como autorreceptores en las terminales de los axones serotoninérgicos y de otros neurotransmisores, inhibiendo su liberación. Los $R5-HT_{1D}$ son numerosos en la sustancia *nigra* y en los ganglios basales, y regulan la descarga dopaminérgica. Se localizan también en los vasos cerebrales y los agonistas (sumatriptán, zolmitriptán, etc.) son agentes antimigrañosos. La alteración en el gen del $R5-HT_{1D\beta}$ se le atribuye al trastorno obsesivo-compulsivo y algunas conductas repetitivas de los autistas, que al parecer mejoran con el sumatriptán. La violencia y el $R5-HT_{1D\beta}$ se revisan con su homólogo, el $R5-HT_{1B}$, ya que la mayoría de los estudios se han realizado en los roedores.

$R5-HT_{1E}$

Se localizan predominantemente en el núcleo estriado y la corteza entorrinal, y muestran poca sensibilidad a los fármacos conocidos.

$R5-HT_{1F}$

Se localizan sobre todo en los núcleos dorsales del rafe, el hipocampo, el córtex y el núcleo estriado, pero también en los vasos cerebrales. Son poco selectivos a los fármacos conocidos, también se encuentran en los vasos cerebrales y se estimulan por los triptanos, de manera semejante a los anteriores.

Receptores $5-HT_2$

Esta subfamilia cuenta con tres miembros y su mecanismo de acción consiste en incrementar el recambio de los fosfoinosítidos (PI); se vinculan con la fosfolipasa C, generando dos segundos mensajeros: el diacilglicerol, que activa la proteína-kinasa C, y el inositol trifosfato, que libera Ca^{+} intracelular. La secuencia de aminoácidos entre estos receptores es muy parecida, así como su perfil farmacológico.

$R5-HT_{2A}$

Se localizan en cantidades significativas en la corteza prefrontal y el *claustrum*, pero en menor cantidad en el mesencéfalo y el mielencéfalo. Se considera el subtipo de receptor de serotonina más importante del mecanismo terapéutico de los antipsicóticos, aunque ellos también tienen un efecto antagonista sobre los $R5-HT_{2C}$, ya que la mayoría de los antipsicóticos atípicos, como la clozapina, la quetiapina, la tiospirona y la ziprasidona, son antagonistas potentes de este receptor (figura 4-1) —al menos más potentes sobre éstos que sobre los receptores dopaminérgicos D_2 . En muchas áreas del cerebro se localizan los $R5-HT_{2A}$.

como en las células GABAérgicas del núcleo, el bulbo y el tubérculo olfatorios, la corteza cerebral (capas II–VI), el *claustrum*, el hipocampo (células piramidales CA1), el núcleo *accumbens* y el núcleo pálido ventral. También están presentes en algunas células colinérgicas, como en el neocórtex, el núcleo pedunclopontino y el núcleo tegmental laterodorsal, que son estructuras relacionadas con el estado de alerta (*arousal*). Asimismo, pueden encontrarse en las células del músculo liso vascular y en las plaquetas.

Un agonista inespecífico es la LSD y el antagonista la *m*-clorofenil–piperazina (mCPP), metabolito activo de la trazodona con capacidad ansiolítica. El antagonista más selectivo que se conoce de los R5-HT_{2A} es el MDL100907. La ketanserina también es un antagonista relativamente selectivo, que además se une fuertemente a los receptores adrenérgicos alfa-1 y a los de histamina H1, lo cual dificulta su evaluación farmacoterapéutica. En los seres humanos los antagonistas del R5-HT_{2A} disminuyen las alucinaciones provocadas por LSD, mezcalina y dimetoxifenilisopropilaminas; estos alucinógenos son agonistas parciales e inespecíficos de los receptores de serotonina; mientras los alucinógenos son agonistas, los antipsicóticos son antagonistas, por lo que se sospecha que una parte de la alteración psicótica se relaciona con los R5-HT_{2A}.

Es posible que los antagonistas del R5-HT_{2A} en el SNC posean un efecto ansiolítico y antidepresivo. Esto se ha descubierto en los estudios en ratas en un paradigma sobre la desesperanza aprendida (Stefanzki y Goldberg, 1997). Tanto en los animales de experimentación como en el hombre, los antagonistas del R5-HT_{2A} incrementan la cantidad de sueño de ondas lentas y disminuyen el sueño paradójico. Se considera que el sueño de ondas lentas o sueño profundo es la fase restauradora del dormir, por lo que la mejoría en la calidad del sueño puede ser un componente terapéutico de los antipsicóticos atípicos; además, existe una perspectiva terapéutica de los antagonistas del R5-HT_{2A} en el tratamiento de la drogadicción, ya que reducen la ingestión de alcohol, cocaína y opioides en ratas adictas.

En los animales de experimentación el antagonista selectivo MDL100907 reduce la hiperlocomoción provocada por agentes que liberan dopamina —como la anfetamina— y por los antagonistas del NMDA–glutamato —como la fenciclidina y el MK801. Sin embargo, el MDL100907 no antagoniza el comportamiento estereotipado inducido por los agonistas dopaminérgicos y tampoco induce catalepsia (Sorensen, Kehne y Fadayel, 1993). Por el contrario, se ha reportado que los antagonistas del R5-HT_{2A} atenúan la catalepsia inducida por antipsicóticos.

Los hallazgos clínicos más importantes atribuidos al antagonismo del R5-HT_{2A} son el alivio de los síntomas negativos en esquizofrenia (Meltzer, 2002. Davis y Janicak, 1996), la mejoría en la cognición, los trastornos afectivos y la ansiedad, y posiblemente la atenuación de los efectos extrapiramidales provocados por los bloqueadores de dopamina D2 (Bersani, Grispiñi y Marini, 1990). Una po-

sible explicación de los efectos benéficos de los antagonistas del R5-HT_{2A} en la esquizofrenia proviene de los estudios electrofisiológicos y neuroquímicos.

Los antagonistas del R5-HT_{2A} disminuyen la actividad GABAérgica. Estos fármacos bloquean la excitación inducida por la serotonina de las neuronas GABAérgicas en la corteza frontal y piriforme (Gellman y Aghajanian, 1994) y de las células GABAérgicas de la banda diagonal de Broca y el *septum* medial. Al reducir la transmisión GABAérgica los antagonistas del R5-HT_{2A} pueden favorecer la transmisión glutamatérgica. Esto es especialmente importante para los eferentes glutamatérgicos corticales que están bajo el control de las interneuronas GABAérgicas corticales. Por lo tanto, es probable que la facilitación de la acción glutamatérgica esté involucrada en la acción terapéutica de los antagonistas del R5-HT_{2A} (Gellman y Aghajanian, 1994).

Estos antagonistas aumentan y prolongan la inhibición de las neuronas de la corteza prefrontal inducida por el agonista del R5-HT_{1A} (8-OHDPAT). De hecho, los estudios electrofisiológicos demuestran que los R5-HT_{2A} excitadores y los R5-HT_{1A} inhibidores coexisten en las células corticales (Ashby, Edwards y Wang, 1994).

Los estudios *in vivo* sobre la administración sistémica de medicamentos muestran que los R5-HT_{2A} participan regulando la activación de las células noradrenérgicas y dopaminérgicas a través de una vía indirecta mediada por neuronas GABAérgicas y glutamatérgicas.

Chiang y Aston-Jones (1993) señalan que la activación de los R5-HT_{2A} causada por la administración sistémica de sus agonistas disminuye las descargas espontáneas de las neuronas del *locus coeruleus* (mediada por las neuronas GABAérgicas) e incrementan las respuestas evocadas por la estimulación somatosensorial, que involucran aferencias glutamatérgicas hacia el *locus coeruleus*. Ambos efectos fueron completamente revertidos por la ketanserina.

Svensson y col. (1995) administraron antagonistas del R5-HT_{2A} de manera sistémica y pudieron restaurar el patrón de descarga en ráfagas de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo (incremento de las descargas en ráfagas y disminución de la actividad tónica) cuando se alteraba la actividad neuronal, por ejemplo, mediante el enfriamiento local de la corteza frontal (hipofrontalismo térmico) o la administración de dosis bajas de antagonistas del receptor D2 (que incrementan la actividad tónica) (Ashby y col., 1994). También los antagonistas del R5-HT_{2A} incrementan la liberación de dopamina en la corteza frontal y el núcleo *accumbens* (Pehek, 1996). Por lo tanto, se ha indicado que un antagonismo potente predominantemente sobre los R5-HT_{2A} restaura la actividad de las neuronas dopaminérgicas con especial facilitación de las neuronas corticales, lo cual explica los efectos terapéuticos de los antipsicóticos atípicos sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia y la reducción de los efectos extrapiramidales provocados por los antagonistas D2.

Como puede verse, los agonistas del R5-HT_{1A} y los antagonistas del R5-HT_{2A} producen efectos neuroquímicos y conductuales semejantes (Meltzer, 2002).

R5-HT_{2B}

Estos receptores participan en la contracción del músculo liso del fondo gástrico.

R5-HT_{2C}

Abundan en los plexos coroides y en el sistema nervioso central, como en la corteza prefrontal (capas IV y V), la corteza piriforme, el hipocampo, el núcleo amigdalino, el núcleo estriado, el hipotálamo, el cerebelo y la médula espinal. A diferencia de otros subtipos de R5-HT, éstos no se detectan en los tejidos periféricos. Varios antipsicóticos atípicos, como el sertindol, la zotepina, la ziprasidona, la clozapina y la olanzapina tienen una actividad antagonista potente sobre los R5-HT_{2C}, lo mismo que algunos ADT y la mianserina; pero los agonistas más selectivos son el alfa-metil-5-HT, el 1-(2,5-dimetoxi-4-iodofenil)-isopropilamina (DOI) y el antagonista LY53857.

Los estudios realizados en animales y humanos con agentes no selectivos de los R5-HT_{2C} indican una posible participación en la ansiedad. El agonista m-clorfenilpiperazina (mCPP) induce ansiedad en ratas y ratones, y causa ataques de pánico en humanos. Estos efectos son bloqueados por los antagonistas del R5-HT_{2C} en forma proporcional a su afinidad por dicho receptor. Así, algunos modelos de ansiedad generalizada son consistentes con la actividad excesiva del R5-HT_{2C} y del R5-HT₃, provocando una sobreestimulación de los R5-HT_{1A}, que disminuyen la ansiedad a través de la adaptación (Sullivan y Coplan, 2000). La LSD es un agonista parcial y es posible que participe con el R5-HT_{2A} para ocasionar alucinaciones.

La activación del R5-HT_{2C} por medio de fármacos disminuye los niveles de dopamina en el área mesolímbica. Esta respuesta puede ser útil para tratar la farmacodependencia relacionada con sustancias, la cual incrementa la dopamina en estas áreas (Grottick y col., 2001).

Los R5-HT_{2C} intervienen también en la regulación alimenticia. La reducción en la ingestión causada por los agonistas inespecíficos, como la mCPP y la fenfluramina, se revierte con los antagonistas del R5-HT_{2C}. Los ratones transgénicos que carecen del R5-HT_{2C} muestran una obesidad extrema por hiperfagia y alcanzan el doble de peso que sus contrapartes normales (Teccot, Sun y Akana, 1996), además de que son muy susceptibles a crisis convulsivas. Las dietas restrictivas en la ingesta de triptófano incrementan la sensibilidad de los R5-HT_{2C}; por lo tanto, el bloqueo de estos receptores puede causar aumento de peso, que es uno de los efectos secundarios de los antipsicóticos y antidepresivos con dicha capacidad.

Los R5-HT_{2C} participan también en la regulación del desarrollo, en el crecimiento y la diferenciación celular, así como en la modulación de algunas funciones endocrinas. Por ejemplo, al bloquear los R5-HT_{2C} disminuye la liberación de prolactina (Coccaro, Kavoussi y Oakes, 1996). No obstante, aún falta comprender otras funciones de este receptor relacionadas con su amplia distribución en el cerebro y la médula espinal.

Receptores 5-HT₃

Son los únicos receptores monoaminérgicos que forman parte de un canal iónico y permiten el paso de sodio y potasio, estimulando de manera inmediata la neurona postsináptica.

Las áreas con mayor densidad de estos receptores son el núcleo del tracto solitario y el área postrema. Su estimulación en el sistema nervioso central y en el tracto gastrointestinal provoca náusea y emesis, de allí uno de los efectos colaterales más significativos de los ISRS. Se localizan también en el hipocampo, la neocorteza, la amígdala, el hipotálamo y los núcleos motores del tallo cerebral. Fuera del cerebro se encuentran en la hipófisis, los ganglios simpáticos del aparato digestivo y los ganglios de la sensibilidad somática. Los antagonistas más selectivos son el ICS205-930 y el MDL72222. La mirtazapina tiene un efecto antagonista de estos receptores, semejante al del ondansetrón y otros antieméticos, que le confiere una gran utilidad para estos efectos colaterales bajo tratamiento con quimioterapia. A estas sustancias también se les atribuyen una capacidad para mejorar la cognición y un efecto ansiolítico.

Receptores 5-HT₄

Activan la adenililciclase por medio de la proteína G, lo cual incrementa el AMPc e inhibe la corriente de potasio activada por el calcio, provocando una hiperpolarización lenta. Se localizan en la membrana postsináptica de áreas restringidas del cerebro, el núcleo estriado, el tubérculo olfatorio, los colículos superiores e inferiores, el hipocampo y la sustancia *nigra*. A la fecha no existen agonistas y antagonistas específicos, y se sospecha que participan en la cognición y la ansiedad. El efecto agonista sobre el aparato gastrointestinal explica la utilidad de las benzamidas procinéticas (renzaprida, metoclopramida y cisaprida).

Receptores 5-HT₅

Se dividen en 5-HT_{5A} y 5-HT_{5B}, y se desconoce su actividad. No se han descubierto agonistas o antagonistas específicos. Se localizan en la corteza cerebral, el hipocampo, los núcleos del rafe y el cerebelo.

Receptores 5-HT₆

Los estudios inmunohistoquímicos demuestran una mayor densidad en el tubérculo olfatorio, el núcleo *accumbens*, el núcleo estriado, la amígdala, las cortezas frontal y entorrinal, el hipocampo (área CA1, circunvolución dentada) y la capa molecular del cerebelo. También se encuentran concentraciones moderadas en el tálamo, la porción reticular de la sustancia *nigra*, el colículo superior, el núcleo motor del trigémino y el núcleo facial. La inmunorreactividad de la proteína corresponde a la distribución del RNAm, lo cual sugiere que el receptor se localiza en los procesos dendríticos. Estos receptores activan la adenililciclasa.

No se conoce ningún antagonista o agonista selectivo. Si bien la LSD es agonista y algunos antipsicóticos —como el sertindol, la olanzapina, la zotepina, la clozapina y la ziprasidona— son antagonistas, muestran una relativa afinidad por este receptor, por lo que se les ha relacionado con un efecto antipsicótico, antidepresivo y alucinógeno, aunque no hay pruebas convincentes de ello. La inyección de oligonucleótidos antisentido para el R5-HT₆ en el cerebro de una rata provoca bostezos, conducta de estiramiento y masticación, pero no tiene efecto sobre la actividad locomotora, el peso corporal, la ingestión de alimentos, la temperatura corporal o la nocicepción (Bourson, Borroni y Austin, 1995). El papel fisiológico, farmacológico y patológico de estos receptores sigue siendo un enigma.

Receptores 5-HT₇

Estos receptores fueron descubiertos mediante técnicas de clonación; activan la adenililciclasa. Son abundantes en los núcleos mediales del tálamo, en la capa molecular de la circunvolución dentada, en la corteza entorrinal, en las capas corticales II a IV y en la amígdala. Se encuentran en densidad moderada en el hipocampo (CA1, CA2 y CA3), el *septum*, los núcleos del hipotálamo, el claustró, la porción ventral del núcleo pálido, el globo pálido, el colículo superior, la porción reticular de la sustancia *nigra*, el núcleo dorsal del rafe y el *locus coeruleus* (To, Bonhaus y Eglen, 1995). No se conocen agonistas o antagonistas selectivos; sin embargo, algunos antipsicóticos tienen una elevada afinidad por este receptor, como la risperidona, la 9-OH risperidona y la ziprasidona, así como moderada afinidad, como el sertindol, la zotepina, la clozapina y la olanzapina. Los R5-HT₇ parecen ser susceptibles de autorregulación, ya que el número de sitios de unión en el hipotálamo se reduce después de 21 días de tratamiento con fluoxetina, un bloqueador selectivo de la recaptura de serotonina.

Al parecer, los R5-HT₇ son los mediadores del cambio de fases en la secreción circadiana (sobre el núcleo supraquiasmático) de melatonina inducida por serotonina, una acción agonista serotoninérgica que simula el efecto de la luz. También participan en la modulación serotoninérgica del ritmo cardíaco y en la relaja-

ción del músculo del intestino y de los vasos sanguíneos. Se desconoce la importancia del bloqueo de los R5-HT₇ en la actividad terapéutica de los antipsicóticos (Sleight y col., 1997, y Eglen y col., 1997).

Correlación entre los cambios en la serotonina y las conductas complejas en el ser humano

Algunos pacientes deprimidos tienen en el líquido cefalorraquídeo bajos niveles de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), un metabolito de la serotonina (figura 4-3); asimismo, se ha encontrado una disminución de serotonina en el cerebro de algunos suicidas, los cuales tenían depresión. Con estos hallazgos se infiere que los pacientes con una disminución de esta amina responden mejor a la clorimipramina o a los ISRS, porque son los antidepresivos que producen mayor elevación de serotonina. Otro planteamiento terapéutico para la depresión derivado de esta hipótesis es el uso de triptófano, un precursor de la serotonina, aunque a la fecha tampoco ha demostrado utilidad, salvo cuando se trata de un trastorno carencial.

De los receptores de serotonina descubiertos hasta ahora, 14 tienen actividad en el sistema nervioso central, sin una distribución específica y bien localizada; para complicar más el entendimiento de sus funciones, los subtipos se ubican en una misma neurona con funciones semejantes y opuestas, por lo que no se han podido describir patrones de expresión individual. Por otro lado, la serotonina se comporta como excitador, inhibidor y neuromodulador.

Gracias a estos hallazgos y a los estudios del comportamiento de animales y del hombre se puede concluir que la serotonina está involucrada en una amplia gama de comportamientos complejos (Sanders y Mayer, 1996). Todavía no se sabe si uno o varios receptores están implicados en la depresión o en el trastorno obsesivo-compulsivo ni el efecto terapéutico de estos fármacos. La mayoría de los antidepresivos actúan bloqueando la recaptura de serotonina o inhibiendo la enzima que la destruye y no sobre un receptor específico, de manera que su actividad es global.

Algunas conductas relacionadas con la depresión, que cambian por la modificación específica de algunos receptores de la serotonina son las siguientes:

- Cuando se depleta la serotonina por medio de la p-clorofenilalanina se provoca insomnio, el cual se corrige con la administración de L-triptófano, restaurando los niveles del neurotransmisor. La ritanserina, que es un antagonista selectivo de los R5-HT_{2A/2C}, incrementa el sueño de ondas lentas (fases III y IV).
- La impulsividad y la agresión se correlacionan con una baja de 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo. Algunos ratones a los que se les eliminan genéticamente los receptores 5-HT_{1B} muestran agresividad extrema.

- La ansiedad se reduce notoriamente con un agonista del receptor 5-HT_{1B} (buspirona); no obstante, otros receptores 5-HT_{2A/2C} y 5-HT₃ se han relacionado con la ansiedad.
- Respecto a la depresión propiamente dicha, a pesar de la posible implicación del R5-HT_{1A}, el hecho es que los antidepresivos que incrementan los niveles de serotonina tienen también capacidad antidepresiva y parecen asegurarle a este neurotransmisor una función en dicha alteración afectiva; para afirmar esto, en los pacientes deprimidos en tratamiento con antidepresivos disminuye o se elimina su capacidad terapéutica cuando se administra p-clorofenilalanina o una dieta baja en triptófano (Sanders y Mayer, 1996).
- Como resulta poco fiable la separación de los trastornos psicopatológicos y su relación con uno o varios neurotransmisores, o con uno o varios receptores, a continuación se exponen algunos de los hallazgos más significativos: el síndrome carcinoide se caracteriza por un incremento masivo en la cantidad de serotonina producida por un tumor en el tejido enterocromafín y provoca en algunos pacientes, además de hipertensión arterial y bochornos, trastornos psicóticos similares a los desencadenados por alucinógenos como la LSD y algunos alucinógenos naturales que incluyen en su composición un grupo indol; se ha especulado que el organismo transforma parte de la serotonina en compuestos alucinógenos, desencadenando una psicosis. Está por demostrarse si estas alteraciones se encuentran en la depresión, en particular en la depresión psicótica.

Controversia sobre la implicación de la serotonina en la depresión

Cuando se lee un texto sencillo sobre psicofarmacología se puede concluir erróneamente que cada investigación publicada en neuroquímica está comprobada y que todos los hallazgos se encaminan a afirmar que la serotonina es el neurotransmisor deficitario en la depresión; no obstante, al revisar la bibliografía de manera crítica, ocurre que muchos de los trabajos no han sido confirmados por otros investigadores. Por ejemplo, Asberg y col. (1984) encontraron una disminución de los metabolitos de la serotonina (5-HIAA) y de la noradrenalina (MHPG) en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes deprimidos que se suicidaron; Traskman y col. (1984) hallaron incluso que después de la recuperación clínica en los deprimidos regresan a la normalidad los niveles del metabolito de la serotonina; Szadockzy(1989) fue más allá al asegurar que existe un trastorno en la captura de serotonina por parte de la neuronas que comparten las plaquetas, de modo que basta obtener un poco de sangre periférica para encontrar una disminución en la captura de serotonina, y que al normalizarse el cuadro clínico depresivo se recupera la capacidad plaquetaria. Cuando alguien tiene fe en un neuro-

transmisor o en cualquier cosa, todos los datos que le proporcionan son coherentes y se puede concluir que la depresión es un trastorno de la serotonina, el cual se normaliza al recuperarse el paciente; el único problema es que no todos los que han hecho los mismos estudios encuentran los mismos resultados. Arato y col. (1989) informaron acerca de un incremento de 5-HIAA en deprimidos que se suicidaron; el tratamiento con antidepresivos disminuye todavía más los niveles de 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo (Potter y col., 1988) y para destruir aún más esta teoría, no encontraron correlación alguna entre los niveles del 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo de los ventrículos y de la médula (Gjerris y col., 1988), lo cual conduce a pensar que el metabolito que se valora viene de la médula espinal, no del cerebro, y no puede explicar ningún trastorno mental, lo cual es todavía peor. Si hubiera un trastorno de captura de serotonina en todas las neuronas y éste se reflejara en las plaquetas, existiría un trastorno tan grave que la persona quizá no pudiera vivir, ya que se afectarían el apetito, el dolor y la temperatura, y se presentarían manifestaciones obsesivo-compulsivas, crisis de pánico, etc.

Como se aprecia, existen claros indicios de la participación de la serotonina y del $R5-HT_{1A}$ en la depresión; sin embargo, falta mucho para afirmar categóricamente que todas las dudas se han despejado.

HALLAZGOS SOBRE LA NORADRENALINA

Algunos pacientes con depresión parecen tener niveles bajos de noradrenalina en ciertas áreas del cerebro, lo que resulta en una reducción del metabolito de la orina (MHPG) (figura 4-4). Se supone que estos pacientes responden mejor a la norimipramina, el bupropión o la reboxetina, los cuales son antidepresivos que incrementan la noradrenalina cerebral, así como los que tienen niveles elevados de MHPG responden mejor a la clorimipramina y los ISRS. La noradrenalina se encuentra elevada en el líquido cefalorraquídeo de un grupo de pacientes que tienen manía, pero también en los pacientes con depresión y angustia; los dos muestran las mismas elevaciones, lo cual no sucede en los pacientes que exclusivamente manifiestan un cuadro depresivo. Como bien se sabe, la noradrenalina del líquido cefalorraquídeo (LCR) resulta de la actividad del SNC, pero al parecer viene predominantemente de la médula espinal y no de estructuras más elevadas, es por ello que se correlaciona más con el aumento del movimiento que con los estados afectivos.

Debido a que la mayoría de los autores no han encontrado tal correlación en la terapéutica, la posibilidad de diagnóstico por la orina o el líquido cefalorraquídeo (LCR) no puede considerarse concluyente.

a) Captura y transporte del precursor hacia la neurona

Captura activa del aminoácido del capilar cerebral por medio de un receptor específico

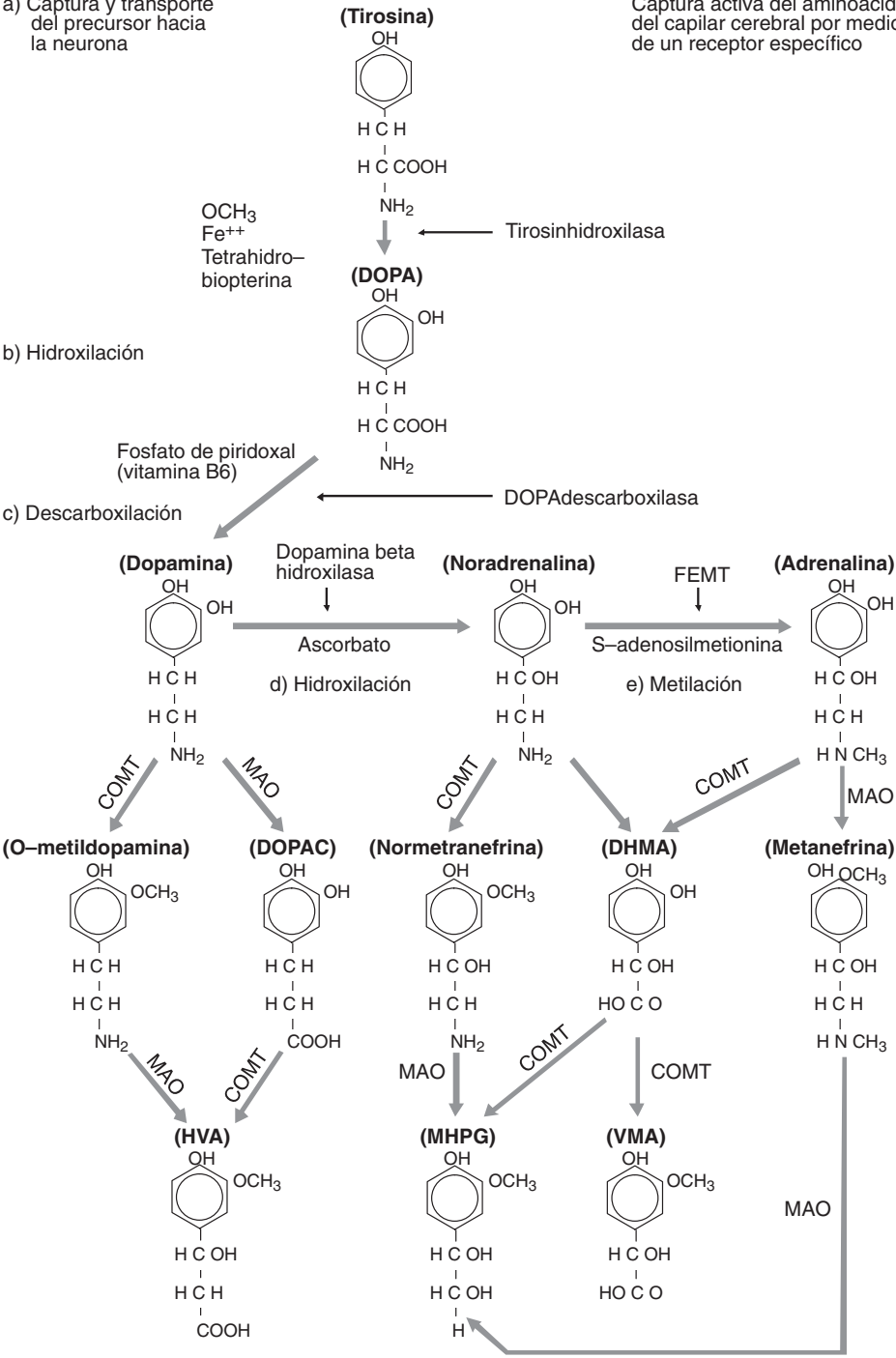


Figura 4—4 (página anterior). Química, síntesis y metabolismo de la dopamina, la noradrenalina y la adrenalina. Para elaborar estos neurotransmisores primero se requiere de la captura activa del precursor (tirosina) que se encuentra en el capilar cerebral **(a)**, por medio de un receptor específico. Posteriormente experimenta una hidroxilación **(b)** por medio de la tirosinhidroxilasa con la presencia de O_2 , Fe^{++} y tetrahidrobiopterina, para formar dihidroxifenilalanina (DOPA). Enseguida viene una descarboxilación **(c)** por medio de la DOPA—descarboxilasa, junto con el cofactor fosfato de piridoxal (vitamina B_6), para formar la dopamina, que es el primer neurotransmisor de este precursor. Una nueva hidroxilación **(d)** formará la noradrenalina, en donde participan la dopamina beta—hidroxilasa y el ascorbato (vitamina C). Después una metilación **(e)** origina la adrenalina por medio de la feniletanolamina—N—metiltransferasa (FENT) junto con la S—adenosilmetionina, que también se utiliza como fármaco. Posteriormente la monoaminoxidasa (MAO) y la catecol—ortometiltransferasa (COMT) modifican estos compuestos para hacerlos inactivos. Por medio de la COMT la dopamina formará primero la O—metildopamina y por la MAO el ácido dihidroxifenilacético (DOPAC), y de ambos, por medio de la otra enzima respectiva, el ácido homovanílico (HVA). De la noradrenalina primero se forma la normetanefrina por la COMT y el ácido 3,4—dihidroximandélico (DHMA) por la MAO, y por las enzimas correspondientes el 3—metoxi—4—hidroxifenilglicol (MHPG) y el ácido 3—metoxi—4—hidroximandélico (VMA), que son los metabolitos finales de la noradrenalina, pero también de la adrenalina por una vía indirecta. La adrenalina se transforma por la MAO en DHMA y por la COMT en metanefrina, y por medio de otra modificación de la MAO finalmente se produce el MHPG.

Otra línea de investigación presupone que el efecto terapéutico de la administración crónica de antidepresivos que bloquean la recaptura de noradrenalina, como la reboxetina y el bupropión, provoca una desensibilización de los autorreceptores inhibitorios somático—dendríticos alfa 2 adrenérgicos, obteniendo un incremento noradrenérgico en la terminal de sus axones (Lenox y Frazer, 2002).

HALLAZGOS SOBRE LA ACETILCOLINA

Otra teoría propone que una alteración en la acetilcolina (ACh) es responsable de la depresión, ya que casi todos los ADT tienen un potente efecto anticolinérgico muscarínico, por lo que la amitriptilina debería ser la más afectiva por ser la más anticolinérgica; otros anticolinérgicos muscarínicos, como el biperideno, el trihexifenidilo y la atropina, que se usan en la enfermedad de Parkinson, provocan euforia; sin embargo, su efecto antidepresivo no es útil. Por el contrario, la fisostigmina (un antagonista de la colinesterasa) incrementa los niveles de la acetilcolina y disminuye marcadamente las manifestaciones maniacas, así como la colina (precursor de la acetilcolina) exacerba la depresión en algunos pacientes, y los inhibidores irreversibles de la colinesterasa, como los fósforos orgánicos, provocan depresión intensa. En los animales reserpinizados se incrementa la actividad colinérgica, lo cual afirma la participación de esta amina en la depresión.

Con estos hallazgos podría concluirse que una preponderancia de los mecanismos colinérgicos provoca una depresión o mejora la manía, mientras que una disminución favorece la manía o mejora la depresión. Esto se opone a que los nuevos antidepresivos, como los ISRS, la nomifensina y la mianserina, no tengan un efecto anticolinérgico importante; no obstante, su capacidad terapéutica es similar a la de los tricíclicos.

Para añadirle mayor complicación a este asunto, se estudió el efecto de los ADT sobre la acetilcolina cerebral y se encontró que un grupo (desimipramina y clorimipramina) decrece el recambio, mientras que los antidepresivos atípicos experimentales, como la nomifensina y el iprindol, lo incrementan. El efecto es diferente en cada uno de los sitios cerebrales, de modo que la clorimipramina y la desimipramina no modifican el recambio de la acetilcolina en la corteza y el hipocampo, que es donde se creía que actuaban terapéuticamente. Todo esto ha llevado a pensar que es casi imposible que el efecto terapéutico de los antidepresivos se deba exclusivamente a su capacidad anticolinérgica, por lo que lo más probable es la implicación de varios neurotransmisores, como la misma acetilcolina.

HALLAZGOS SOBRE LA DOPAMINA

La dopamina (DA) (figura 4—4) también se relaciona con la depresión y el trastorno bipolar, debido a que el uso de bloqueadores dopaminérgicos, como los antipsicóticos, tiene un potente efecto antimaniaco, al mismo tiempo que el tratamiento prolongado produce depresión (depresión pospsicótica). La imipramina y las sustancias similares tienen la capacidad de bloquear la adenililciclase—dopamino—sensible, lo cual presupone cierto efecto sobre esta amina. La nomifensina, un antidepresivo muy efectivo (se retiró del mercado por su efecto hemático), tiene una potente capacidad dopaminérgica y casi no incrementa los niveles de serotonina o noradrenalina. No hay que olvidar que los estimulantes como las anfetaminas y la cocaína provocan estados de manía e incrementan los niveles de dopamina.

Fisiología

Otra de las posibles teorías de la depresión se basa en el punto de vista psicofisiológico, que evidentemente no excluye un mecanismo bioquímico, pero se le ha dado esta denominación dado que el fenómeno puede cuantificarse mejor por el procedimiento electroencefalográfico. Desde hace tiempo se observa que la supresión o disminución del sueño de movimientos oculares rápidos (REM) mejora

cierto tipo de depresiones. Algunos medicamentos que suprimen el REM tienen capacidad antidepressiva, por lo que varios autores han pensado que el efecto antidepressivo de estos compuestos se encuentra directamente relacionado con la modificación del REM. Prueba de ello es que cuando la fenelzina (un IMAO) produce la mayor alteración del REM se presenta al mismo tiempo el mayor efecto antidepressivo. Al suprimir totalmente el sueño en un paciente con depresión se corrige el trastorno durante un periodo breve; a este procedimiento se le ha dado el nombre de agripnia.

Los hallazgos recientes señalan que para sobrevivir, el cerebro selecciona equilibradamente las experiencias positivas y negativas que le ayudan a su adaptación y a resolver dificultades, pero bajo el dominio de la depresión el cerebro tiene la predisposición para percibir sólo amenazas o sucesos decepcionantes; este sesgo para procesar la información mantiene a la depresión como enfermedad (Rush y Beck, 2000).

La psicofisiología normal de la percepción emocional se basa en que la observación de hechos, imágenes, pensamientos, recuerdos o palabras negativas estimula las circunvoluciones precentral y del cíngulo anterior en el hemisferio derecho, mientras que las positivas estimulan la circunvolución del precuneo izquierdo, todo ello como reflejo de la actividad de la amígdala cerebral, es decir, hay un equilibrio al valorar las cosas buenas y las malas.

En la persona deprimida los hechos negativos estimulan intensamente las circunvoluciones precentral y del cíngulo anterior en el hemisferio derecho, mientras que los positivos apenas estimulan el precuneo del izquierdo; esto provoca un desvío selectivo de la información, donde el deprimido se percata únicamente de lo negativo, mientras que lo positivo apenas lo percibe, lo cual provoca alteraciones importantes en su vida laboral, familiar y social; en este momento se sabe que se trata de depresión y no sólo de tristeza.

Las evaluaciones psicofisiológicas confirman que con la administración del medicamento antidepressivo específico para cada paciente disminuye el tiempo y la cantidad de energía utilizada para comprender las imágenes positivas, así como para recordarlas, lo cual optimiza la atención y la concentración en experiencias favorables, lo cual ayuda a combatir la depresión en un plazo de dos a seis semanas.

Los estudios neuropsicológicos muestran que las personas con depresión reconocen con mayor rapidez y precisión, y recuerdan durante un mayor tiempo las imágenes negativas, mientras que a las imágenes neutras les asignan con mayor frecuencia el calificativo de tristeza o miedo. Confunden la alegría con sorpresa y reconocen con dificultad las imágenes positivas; asimismo, las olvidan con facilidad (memoria emocional). Los medicamentos antidepressivos corrigen ese sesgo cognitivo, de manera que el cambio en la química cerebral subsana la percepción pesimista. Es importante señalar que desde la primera dosis los pacientes

cambian el sesgo cognitivo, aunque no se elimine tan rápido la depresión, lo cual permite evaluar cuál fármaco es útil para cada paciente, ya que no todos los antidepresivos son iguales; unos incrementan la noradrenalina —como la reboxetina— y corrigen este desequilibrio en algunos pacientes, otros incrementan la serotonina (paroxetina), otros más tanto la serotonina como la noradrenalina (venlafaxina), mientras que la sertralina también incrementa la dopamina. La ventaja de este estudio es que permite conocer la respuesta del paciente a cada fármaco desde la primera dosis, por ello no hay que esperar entre dos y seis semanas para ver cuál resulta más apropiado. Al principio el efecto del medicamento no es permanente, sino discontinuo; no obstante, se puede implementar con mayor eficacia la psicoterapia cognitiva, conociendo los periodos fisiológicos de ventana terapéutica, o sea, cuando se asocian las ondas gamma con el equilibrio de los hemisferios para seleccionar los eventos y no durante los periodos refractarios, donde al paciente se le dificulta asimilar las experiencias positivas, por lo que esta estrategia complementa el tratamiento como nunca antes se había logrado.

Conclusiones

Con el desarrollo de las investigaciones neuroquímicas se advierte que los modelos anteriores resultan muy ingenuos, a pesar de que todavía son útiles desde los puntos de vista teórico y práctico. Cuando se administra un ADT durante más de una semana las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas disminuyen su descarga y, como consecuencia, el recambio de estas aminas; en el receptor postsináptico también se presentan algunas modificaciones compensatorias, de manera que el AMP cíclico (AMPC) sensible a las aminas mencionadas se reduce significativamente, por lo que se considera que más que un aumento de estas aminas cerebrales se producirá una disminución. Asimismo, se presenta un bloqueo dopaminérgico con el tratamiento repetido, cuyo significado farmacológico se desconoce hasta el momento. Debido a que la mayoría de las investigaciones bioquímicas se efectúan en animales sin depresión, es posible que el funcionamiento de los neurotransmisores en los seres humanos deprimidos sea muy diferente, por lo que la búsqueda en animales ha sido infructuosa; no hay que olvidar que las principales demostraciones del efecto de los neurotransmisores se realiza en sinaptosomas y en tejido nervioso periférico, por lo que no es posible asegurar que estas reacciones se presenten en el sistema límbico o en otras estructuras implicadas en las emociones.

El interés por exponer en este espacio las distintas teorías es que su conocimiento permita entender mejor los efectos colaterales y terapéuticos, además de expresar el importante adelanto al que ha llegado la neuroquímica. Por el momento ninguna teoría bioquímica exige una conducta terapéutica, salvo para los efec-

tos colaterales, ya que el criterio clínico para el manejo integral del paciente es todavía el más apropiado.

BIOQUÍMICA DE LA ANSIEDAD

En un tiempo se pensó que la ansiedad obedecía al incremento de un solo neurotransmisor: la noradrenalina. Sin embargo, ahora se sabe que son varios neurotransmisores, entre los que se encuentran la serotonina, la noradrenalina, la dopamina, los GABA y el glutamato, entre otros. Las estructuras cerebrales de los animales, incluido el hombre, y la respuesta bioquímica y conductual son muy semejantes. Los neurotransmisores que participan en el proceso para provocar la ansiedad y extinguirla son múltiples, y en cada uno de los pasos su actividad es diferente, dependiendo de las áreas cerebrales implicadas.

NORADRENALINA Y ESTRÉS

En el momento en que un sujeto se encuentra bajo estrés la noradrenalina se incrementa en el *locus coeruleus*, el hipotálamo, el hipocampo, la amígdala y la corteza cerebral prefrontal, pero los tranquilizantes revierten dicho incremento. Cuando el individuo se expone de nueva cuenta a un estresor se incrementa la noradrenalina en el hipocampo, el hipotálamo y la corteza prefrontal. Los agonistas adrenérgicos centrales del receptor alfa-2 (clonidina) y las benzodiazepinas bloquean el mantenimiento, pero no el desarrollo de la sensibilización, por lo que dichas sustancias tienen un efecto terapéutico en la patología ansiosa.

Con el estrés agudo y crónico los receptores alfa-2 y betaadrenérgicos disminuyen su densidad en el hipocampo y la amígdala, lo cual implica una hipersensibilidad (U'Pichard y col., 1980); no obstante, la exposición frecuente a catecolaminas provoca taquifilaxia, la cual constituye una de las limitaciones terapéuticas de estos agentes.

El estrés crónico y la desesperanza aprendida incrementan la noradrenalina en el *locus coeruleus*, lo cual provoca una descarga significativa del sistema nervioso simpático. Los inhibidores de los autorreceptores alfa-2, como la yohimbina y la piperoxona, activan el *locus coeruleus*, provocando una mayor secreción de noradrenalina; por el contrario, los opiáceos, las benzodiazepinas y la clonidina (agonista alfa-2) disminuyen las descargas de noradrenalina del *locus coeruleus* y las conductas ansiosas (Redmond y col., 1987). Gracias a estos resultados se ha propuesto que la actividad anormalmente elevada del *locus coeruleus* es el

sustrato anatómico y bioquímico de muchos trastornos de la ansiedad y que existe una correlación aceptable bajo tratamiento con ansiolíticos.

Los núcleos cerebrales relevantes para el efecto mental que transmiten con noradrenalina son el *locus coeruleus* y el núcleo A2 (porción caudal del núcleo del tracto solitario) (Aston-Jones, 2002, p. 47). En el sistema nervioso periférico la noradrenalina es el neurotransmisor de la mayor parte de las fibras posganglionares simpáticas. También es la hormona principal de la médula adrenal; estas características le otorgan a los agonistas y los antagonistas su utilidad clínica en los trastornos cardiovasculares, pero poco se han explorado sus efectos sobre las alteraciones mentales. La síntesis y el metabolismo de la adrenalina y la noradrenalina pueden observarse en la figura 4-4.

RECEPTORES DE ADRENALINA Y NORADRENALINA

Todos los receptores adrenérgicos se acoplan a la proteína G para generar segundos mensajeros y activar los canales iónicos. A la fecha se han descubierto tres familias: alfa-1, alfa-2 y beta, que a su vez se subdividen en tres; a saber, los R alfa-1 en A, B y D; los R alfa-2 en A, B y C; y los R beta en 1, 2 y 3. La adrenalina y la noradrenalina son agonistas de estos receptores y se acoplan a una bolsa molecular para unir el ligando, aunque en diferente magnitud; además, son igualmente potentes para estimular los R beta-1.

La noradrenalina tiene poca potencia para los R beta-2 y es menos potente que la adrenalina respecto a los R beta-3.

R alfa-1

Se dividen en A, B y D; se acoplan a diferentes sistemas de efectores, metabolizan el calcio intracelular de su almacén endoplasmático, lo cual activa la fosfolipasa C-beta por medio de la proteína Gq; también provoca hidrólisis del fosfoinosítido unido a la proteína membranal, generando dos segundos mensajeros: el diacilglicerol y el inositol 1,4,5-trifosfato (IP3). El primero activa la proteincinasa C y el segundo estimula la liberación de calcio de sus almacenes intracelulares, lo cual conduce a la regulación de la conductancia de varios iones y promueve, mediante otros mecanismos, el crecimiento y la proliferación celular, que se demuestra claramente en el miocito cardíaco y en el músculo liso vascular (Hoffman y Taylor, 2001, p. 141). La fenilefrina y la metoxamina son agonistas selectivos postsinápticos alfa-1. La fenoxibenzamina bloquea todos los alfa, pero no los beta.

R alfa-2

Estos receptores se acoplan a varios efectores; en la mayoría inhiben la adenililciclase, activan los canales de potasio —lo cual conduce a una hiperpolarización—, inhiben los canales de calcio sensibles al voltaje y activan el intercambio de sodio-hidrógeno, entre otras acciones. Como resultado de dichos efectos, la estimulación de los R alfa-2A abate la liberación de noradrenalina de las terminales sinápticas, conduciendo a una hipotensión arterial, entre otras respuestas; asimismo, produce un efecto sedante y ahorra anestésicos (Hoffman, 2001, p. 217). Los R alfa-2 se activan por la adrenalina y por la noradrenalina, y tienen tres subtipos (A, B, y C). En el sistema nervioso central algunos R alfa-2A funcionan como autorreceptores presinápticos y tienen un papel importante en la liberación de neurotransmisores simpáticos; también se localizan en la postsinapsis de las neuronas cerebrales y su estimulación se relaciona con la memoria de trabajo, atención, planeación e inhibición conductual; al bloquearlos con antagonistas empeoran estas funciones.

R beta-1

Estos receptores se localizan en el miocardio y tanto la adrenalina como la noradrenalina son equipotentes para estimularlos. Se encuentran muy cerca de las terminaciones nerviosas adrenérgicas y se localizan ampliamente en los sistemas nerviosos central y periférico.

El propranolol bloquea sólo los R beta-1 y los R beta-2, pero no los R alfa y R beta-3. Todos los receptores beta estimulan la adenililciclase mediante la proteína Gs; de esta manera se acumula el AMPc, lo cual activa su proteincinasa, modificando la función de múltiples proteínas neuronales debido a su fosforilación. La proteína Gs también activa los canales de calcio sensibles al voltaje.

R beta-2

Estos receptores se localizan en la postsinapsis del músculo liso y en muchos sitios del cerebro. La adrenalina es hasta 50 veces más potente para estimularlos que la noradrenalina (Hoffman y Taylor, 2001). Participan en la regulación de los neurotransmisores que se liberan en las terminaciones simpáticas.

En el sistema nervioso central algunos R beta-2 funcionan como autorreceptores presinápticos y tienen un papel importante en la liberación de neurotransmisores simpáticos; también se localizan en la postsinapsis de las neuronas cerebrales.

R beta-3

Estos receptores se localizan en el tejido adiposo y parecen relacionarse con la obesidad y la diabetes mellitus (Hoffman y Taylor, 2001). La adrenalina es 10 veces más potente para estimularlos que la noradrenalina. Son resistentes al bloqueo del propranolol y fármacos semejantes.

MODIFICACIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS Y CAMBIOS MENTALES

Las acciones de los receptores adrenérgicos y adrenolíticos fuera del sistema nervioso central no se describen en esta obra, pero se le recomienda al lector remitirse a la obra de Uriarte y Trejo (2003).

Los efectos antagonísticos y agónicos de los psicofármacos sobre los receptores de noradrenalina tienen relevancia, ya que proporcionan efectos terapéuticos y colaterales; al bloquear algunas vías pueden disminuir la cognición, mientras que con otras se mejoran las manifestaciones ansiosas, antidepresivas y antipsicóticas. A pesar de que todavía no existe un panorama claro del mecanismo de acción de los adrenérgicos, los diversos hallazgos de laboratorio y clínicos muestran resultados interesantes en pacientes con esquizofrenia, manía, trastorno por déficit de la atención y abstinencia por drogas, entre otros.

Los receptores alfa y beta están relacionados con la consolidación de la memoria referida a eventos de amenaza o significativos para la conservación del individuo, y se han considerado útiles en el tratamiento del estrés postraumático y la enfermedad de Alzheimer (Aston-Jones, 2002, p. 52).

La actividad agonista sobre estos receptores participa en el efecto terapéutico antidepresivo junto con la serotonina.

El incremento de la actividad tónica del *locus coeruleus* provoca una incapacidad para mantener fija la atención, por lo que existen errores por falsas alarmas; al corregir este trastorno con clonidina se abaten la hipervigilia, la irritabilidad y el corto periodo de atención (Usher y col., 1999). Muchos estimulantes, incluido el metilfenidato, disminuyen el tono del *locus coeruleus* (Aston-Jones, 2002, p. 52). Así, tanto una disminución como un incremento del tono adrenérgico pueden provocar un trastorno cognitivo.

Farmacoterapia por diagnóstico

INTRODUCCIÓN

La psicofarmacología moderna todavía maneja como mayor aproximación terapéutica el control de los síntomas, salvo sus excepciones. No obstante, dichos síntomas se presentan en cuadros nosológicos específicos. Por eso, afirmar un fármaco contra cada trastorno pudiera entenderse como una pretensión insostenible; sin embargo, se cree que el diagnóstico de primera instancia es la forma más útil, práctica y racional para la aplicación de los antidepresivos; ya que es indispensable entender a cuál de los trastornos pertenece el síntoma, así como encuadrarlo dentro de un síndrome. Por ejemplo, cuando un paciente está ansioso porque está deprimido, el fármaco que debe prescribirse es un antidepresivo sedante y no un ansiolítico. No obstante, a pesar del diagnóstico, se siguen manejando los síntomas en lo que respecta a la mayoría de los trastornos, ya que la modificación en conjunto de todo el cuadro clínico no es posible por el momento, de allí que se tengan que asociar fármacos para cubrir el espectro de una patología determinada, en especial las crónicas. Dada esta característica, se eligió el DSM-IV-TR como guía, valorando en cada trastorno los síntomas susceptibles al efecto farmacológico, puesto que está bien establecido que la mayoría de los trastornos mentales no se corrigen 100% con la administración de psicofármacos, sino que la efectividad terapéutica varía dependiendo del trastorno y de cada paciente. Asimismo se han añadido algunos cuadros clínicos, no incluidos en el DSM-IV-TR, ya que responden de manera específica al tratamiento con fármacos. En este caso, la patología se secciona dependiendo de los resultados terapéuticos de cada fármaco,

concepto que llevó en parte a la segmentación del DSM III, lo cual significa que en la actualidad se está elaborando una psicopatología práctica vinculada con los fármacos y, por lo tanto, científica, dado que su utilidad se sustenta en el cambio demostrable de los síntomas y no en una concepción útil sólo para la abstracción.

De esta manera, para una mejor aproximación farmacoterapéutica se describe la entidad nosológica y las diferentes situaciones clínicas que implica, como es el brote agudo, las manifestaciones asociadas, los estados residuales y las limitaciones terapéuticas, entre otros, pues cada una de estas manifestaciones requiere una aplicación especial de los fármacos. Por otro lado, se hacen las consideraciones más pertinentes sobre las dosis, los esquemas de tratamiento, la asociación de sustancias, la evolución del cuadro y el manejo de las patologías resistentes al tratamiento convencional. Esto le permitirá al clínico una mayor precisión terapéutica frente al proceso cambiante de la enfermedad y la respuesta al fármaco y sus dosis, pues la mayoría de las patologías mentales crónicas no requieren la misma dosis que al principio fue útil.

Otro aspecto que no debe perderse de vista es que los pacientes con la misma patología pueden responder de manera distinta a los psicofármacos; por ello, con frecuencia se requiere echar mano de todo el caudal de sustancias ante casos especialmente resistentes al tratamiento convencional, por eso se incluyen los fármacos de primera, segunda y tercera líneas.

ORDEN Y ASOCIACIÓN EN EL USO DE LOS PSICOFÁRMACOS

La psicopatología que presenta cada paciente en un mismo síndrome tiene amplias variaciones, de modo que los síntomas y su magnitud no son los mismos, por lo que el clínico escoge entre una amplia variedad de medicamentos y los asocia. Quizá este factor es el que más provoca una amplia divergencia en la aproximación farmacoterapéutica de los trastornos mentales y también la enorme dificultad de trasladar los hallazgos de los estudios bien diseñados doble ciego, con una patología escogida, bajo criterios de investigación científica muy específicos, con un solo medicamento y una dosis fija, para aplicarlos a un paciente previamente tratado, con síntomas equívocos y dudas nosológicas. No obstante, aun dentro de esta abigarrada multiplicidad de experiencias clínicas es posible ordenar, hasta cierto punto, la intervención farmacológica.

Este capítulo tiene el principal objetivo de proporcionar cuál de los diversos fármacos es el que debe utilizarse primero y cuál tratamiento podrá seguirse cuando fracase éste, o la asociación más prudente para evitar demasiados efectos colaterales y asegurar los mayores efectos terapéuticos.

Para poder aclarar con un ejemplo lo que se ha mencionado, vale la pena sentar que a primera vista se podría pensar que si un paciente se encuentra ansioso, cualquier ansiolítico le podría ayudar de manera similar; esto es cierto en parte, aunque existen dos consideraciones que deben tomarse en cuenta: la primera es que algunos ansiolíticos tienen una capacidad terapéutica mayor que otros, y otros poseen una mayor capacidad somnífica o relajante muscular, lo cual lleva a elegir el fármaco más adecuado para el paciente en cuestión. El segundo aspecto es que algunos tranquilizantes se han estudiado mejor que otros; por ejemplo, existen muchos estudios doble ciego sobre el diazepam, pero muy pocos sobre el bromazepam; esto resulta de que la sustancia está aceptada en los países que realizan el mayor número de investigaciones, como es el caso de EUA, o del número de investigaciones que paga el laboratorio, entre otros factores. Bajo estos principios, no se sabe con precisión cuál de los dos (diazepam vs. bromazepam) es mejor contra las crisis de pánico; de modo que el texto podrá señalar que el diazepam ha demostrado en estudios bien realizados que es muy útil contra la ansiedad generalizada, pero como casi no existen estudios comparativos contra el bromazepam, puede creerse por defecto, y sin que exista evidencia demostrable sobre ello, que el primer fármaco es mejor, no sólo sobre el bromazepam, sino respecto a todas las demás benzodiazepinas.

Dadas estas características, todavía existen amplias zonas desconocidas en el tratamiento farmacológico de la ansiedad o las crisis de pánico. Otro factor que modifica la decisión para prescribir un fármaco es la respuesta que cada paciente va presentando y los síntomas que aparecen o desaparecen, ya que un trastorno mental es un proceso muy dinámico, en especial una crisis aguda. Se sabe que el fármaco que se debe utilizar es aquel específico para un paciente determinado, por ejemplo, un antipsicótico (haloperidol) para una psicosis florida —como la esquizofrenia—, pero cuando el paciente tiene insomnio la dosis completa se prescribe por la noche; si además está ansioso se podría añadir una benzodiazepina, un antipsicótico sedante (levomepromazina) o un anticolinérgico, según la posible etiología de la ansiedad. Se recomienda que, dentro de lo posible, se prescriba un solo fármaco (monoterapia), intentando cubrir todos los síntomas del paciente, en lugar de administrar un antipsicótico, un tranquilizante y un somnífero; no obstante, en algunas situaciones se requiere una combinación.

PAIDOPSICOFARMACOLOGÍA

Introducción

Tanto el diagnóstico como el tratamiento de la depresión y de otras patologías en la infancia difieren de manera significativa respecto a los adultos, de modo que su manejo requiere un espacio aparte.

Uno de los argumentos que se esgrimen como base de esta importante diferencia es que el cerebro del niño es distinto, por lo que su química responde a los agresores psíquicos y físicos de manera distinta a como lo hace el adulto, manifestándose con otros trastornos, además de que también responde diferente a los antidepresivos, por lo menos en algunos parámetros.

En México es común que a los niños con trastornos mentales los neurólogos les prescriban medicamentos, en parte porque los psiquiatras infantiles tienen poco conocimiento de los psicofármacos, puesto que un grupo de ellos sólo se dedica a la psicoterapia, además de que los maestros, los psicólogos y los pedagogos asignan con mucha facilidad el término “orgánico” a un niño que tiene cualquier trastorno de aprendizaje, en especial el trastorno por déficit de atención con hiperquinesia o cualquier alteración en la conducta que no parece tener un origen psicológico. El hecho de que los niños con problemas mentales ocasionados por una lesión orgánico-cerebral deberán ser atendidos por un neurólogo es parte de la confusión de manejo que se da en este país.

Un aspecto que jamás deberá omitirse es la aclaración a los padres, terapeutas y maestros de las características del cuadro clínico psiquiátrico, así como el objetivo del tratamiento con fármacos. Asimismo, hay que mencionar con mucha precisión los síntomas que se quieren modificar y los efectos colaterales que se esperan, y despejar cualquier duda al respecto, en particular sobre el riesgo de farmacodependencia.

Farmacocinética

Para valorar satisfactoriamente los efectos clínicos de los psicofármacos en los niños es importante considerar las características biológicas propias de esta edad, ya que los medicamentos se estudian sobre todo en los adultos jóvenes. Las diferencias fundamentales consisten en:

1. Menor capacidad para unir los fármacos a sus proteínas plasmáticas, por lo que existe una cantidad mayor del medicamento libre y activo.
2. Los medicamentos se metabolizan con mayor rapidez en el hígado, casi el doble de la velocidad promedio del adulto, de modo que la vida media y los niveles plasmáticos disminuyen.
3. La cantidad del tejido adiposo es 70% menos que en el adulto, así que los niveles plasmáticos se elevan y disminuyen bruscamente, dado que este tejido de reserva es limitado, observándose más efectos colaterales y terapéuticos. Una sobredosis puede llegar a ser más peligrosa en un niño.

Pero esta diferencia no es sólo cuantitativa, sino cualitativa, ya que el órgano al que se dirigen estos medicamentos es distinto, pues se encuentra en proceso de

maduración, donde los neurotransmisores y el grado de mielinización —como la arborización dendrítica— difieren del cerebro adulto; por ello, los resultados no son los mismos.

Todavía se desconoce si el niño es igualmente sensible que el adulto a los mismos niveles plasmáticos de los fármacos en el cerebro, por lo que se sugiere que la administración de los psicofármacos durante la primera edad requiere dosis menores y mayor fraccionamiento, para obtener niveles más estables en sangre; no obstante, la guía fundamental tendrá que ser la respuesta clínica.

Precauciones

La población infantil de EUA toma cantidades importantes de psicofármacos, llegando a ser de 5%. La mayoría los recetan los pediatras y los médicos familiares, pero en un buen grupo el diagnóstico, la indicación y el efecto terapéutico son dudosos. A pesar de las limitaciones de muchos psicofármacos, a menudo se recetan sin que exista un adecuado seguimiento y tampoco se definen con precisión los síntomas que desean modificarse.

Antes de la prescripción de cualquier antidepresivo es importante realizar una minuciosa exploración médica, para valorar el estado de salud general del paciente y descartar trastornos metabólicos, neurológicos, infecciosos y endocrinopatías, entre otros padecimientos que a menudo alteran el estado mental del menor. Cualquier trastorno físico o mental en el escolar se manifiesta como un problema de aprendizaje y conducta, por lo que se tiene que evitar el extendido concepto de que estos niños sólo requieren clases extra por la tarde o una terapia familiar. Un problema en la práctica clínica cotidiana es que los niños son sometidos a tratamientos ineficaces durante años, sin la menor señal de cambio y con un importante déficit en el desarrollo del menor, por lo que deben evitarse.

Todos los antidepresivos pueden provocar conductas agresivas y autodestructivas, de modo que es importante una evaluación estrecha durante las primeras semanas de tratamiento.

Los niños, en especial los que presentan retardo mental, no tienen la capacidad para reportar los efectos colaterales, por lo que se exige una estricta vigilancia del médico cuando los prescriba. Se recomienda que conozca directamente del niño y sus efectos colaterales y terapéuticos, ya que es frecuente que sólo interroge a la madre sin haber visto siquiera al menor o sin lograr una adecuada comunicación.

En la mayoría de los casos los psicofármacos deben prescribirse como parte de un tratamiento integral y no como un tratamiento aislado o un factor curativo único. Ello exige una evaluación del medicamento por el resto de los terapeutas (lenguaje, aprendizaje) y por parte de los maestros y los padres.

No es conveniente aplicar fármacos a los niños con la perspectiva psicopatológica del adulto —sea que se trate de un síndrome o de un síntoma—, ya que el haber trasladado esa nosología directamente provocó un enorme desconcierto y dio lugar a tratamientos ineficaces.

Como verá el lector en todo el trazo del subcapítulo sobre paidopsicofarmacología, la mayoría de los estudios sobre la respuesta de los medicamentos no tienen un método adecuado de valoración, lo cual limita el uso de estas sustancias. Por eso se sugiere realizar estudios comparativos a gran escala para asegurar o descartar las proposiciones terapéuticas que se argumentan.

No hay que olvidar que con la excepción de los antipsicóticos, los anticonvulsivos y los estimulantes, el resto de los psicofármacos tienen una capacidad terapéutica limitada en la infancia y en muchos casos su utilidad está en entredicho.

Cualquier psicofármaco puede alterar la capacidad cognitiva, la atención, la concentración, el interés y la exploración del medio ambiente y la conducta familiar y escolar del menor, de manera que resulta de gran utilidad realizar un escrutinio tanto en la familia como en la escuela mediante escalas de valoración, para asegurarse de los cambios que se están provocando. Los fármacos que más dificultades ocasionan son los anticonvulsivos, los antidepresivos tricíclicos y los antipsicóticos; los dos últimos tienen un efecto anticolinérgico muscarínico, en especial las sobredosis. Es importante mantenerse alerta con todos los medicamentos que tengan un efecto sedante, ya que pueden abatir la motivación, el interés, la concentración y otros factores necesarios para la exploración del mundo externo y propio del menor. Donde el problema se agrava es en el caso del retardo mental, que de suyo es limitante, por lo que agregar una sustancia que a determinada dosis dificulte todavía más el aprendizaje y la capacidad de ejecución implica hundir aún más al paciente en su ineficacia; por ello no deben prescribirse estos fármacos como sustituto de otros tratamientos, sino para que las relaciones humanas, la capacidad de trabajo, el aprendizaje y el intercambio social mejoren.

Como se mencionó, la mayoría de los psicofármacos mejoran sólo algunos síntomas y son poco efectivos contra los síndromes; por ello, el tratamiento no debe oscurecer el cuadro nosológico de base, sea por sus efectos colaterales o por los terapéuticos; no obstante, poder eliminar algunos síntomas puede ser un factor clave para el desarrollo del menor.

Hay que evitar el mito de que los psicofármacos se usan sólo para trastornos orgánicos y la psicoterapia para trastornos por experiencias traumáticas o vivenciales; el ejemplo típico es que el síndrome de Down (obviamente orgánico) no responde al tratamiento farmacológico y sí a la terapia conductual, en tanto que la enuresis idiopática responde a los psicofármacos como no lo hace a ninguno de los otros tratamientos.

No está por demás insistir en cuán grave es dar un medicamento innecesario, como negarlo cuando realmente es de ayuda.

No se deben prescribir medicamentos nuevos en el mercado, cuya valoración no esté probada en los niños (esto es más frecuente de lo que el médico se imagina).

Efectos colaterales

Pueden diferir cualitativa y cuantitativamente de los que se presentan en el adulto; no obstante, es necesario consultar las características de cada una de estas sustancias en el capítulo correspondiente; en este espacio sólo se señalan los más frecuentes en esta edad.

Antidepresivos tricíclicos

Los niveles plasmáticos de los antidepresivos tricíclicos en los niños equivalen a la mitad de los encontrados en los adultos, tomando en cuenta las dosis sobre kilogramos de peso. El pico de mayor elevación se presenta a la hora en los niños, en tanto que en los adultos se logra hasta las cuatro u ocho horas. La unión de estos fármacos con las proteínas plasmáticas es mucho menor y llega a igualarse con la del adulto a la edad de 13 años.

Además de los efectos sobre toda la economía (descritos en el capítulo 7), los niños son muy sensibles a los efectos cardiovasculares, en especial cuando los niveles plasmáticos de imipramina rebasan los 225 ng/mL, manifestándose como retardo en la conducción intracardiaca, elevación de la presión diastólica e incremento en la frecuencia cardiaca; estas alteraciones a menudo no se relacionan con las manifestaciones subjetivas del paciente (Cheung y col., 2008). Asimismo, pueden provocar dificultades en el aprendizaje por el efecto anticolinérgico muscarínico, en especial las dosis elevadas y la amitriptilina.

Otros antidepresivos

La hipotensión arterial con lipotimias y las dificultades para seguir una dieta libre de tiramina son las principales limitaciones para su uso en esta edad, pero por suerte ya existen los IMAO reversibles —como la moclobemida—, que no requieren dieta.

Los antidepresivos más recientes —como los ISRS— no se han valorado adecuadamente en esta edad, por lo que no se recomiendan, salvo la fluoxetina.

Retraso mental

El retardo mental se codifica en el eje II del DSM-IV-TR, lo cual significa que un paciente con este padecimiento puede tener cualquier otro trastorno mental,

como esquizofrenia, trastorno bipolar, fobias, etc. El manejo farmacológico de estos últimos trastornos se trata en los apartados correspondientes.

Síntomas principales

Para el coeficiente intelectual (CI) bajo aún no existe un fármaco útil, de modo que el tratamiento con fármacos en esta patología es para síntomas accesorios, como la capacidad de adaptación, la cual depende de rasgos de personalidad, motivación, nivel educativo y oportunidades familiares y sociales para realizar diferentes actividades; no obstante, se ha intentado mejorar esta capacidad con el uso experimental de antiepilépticos, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos y nootropos, entre otras sustancias. En caso de utilizarse se recomienda hacer una valoración periódica con pruebas psicopedagógicas y clínicas para determinar si el fármaco ayuda y en qué proporción; no se considera útil la prescripción de antiepilépticos para reparar alguna estructura orgánica, ya que aún no se ha demostrado que ello suceda; este concepto es muy utilizado por algunos médicos, quienes piensan que el daño orgánico-clínico del retardo mental se puede corregir, como sucede con algunos casos de epilepsia, justificando así el empleo farmacológico crónico, en particular de carbamazepina, sin el menor cambio en la patología del niño, incluso provocando una importante iatrogenia.

Síntomas secundarios y complicaciones

Las crisis convulsivas se deben diagnosticar apropiadamente, para proporcionar el fármaco más indicado y evitar los efectos colaterales que disminuyan todavía más sus limitaciones cognitivas; para este propósito es importante hacer valoraciones psicopedagógicas periódicas; vale señalar que en esta patología es muy común la sobredosificación, lo cual incrementa los problemas de adaptación del menor.

Una de las manifestaciones clínicas más destacadas del retardo mental es la incapacidad para resolver los problemas cotidianos y adaptarse a los cambios en el medio ambiente y en las relaciones interpersonales, lo cual desencadena un importante grado de estrés que en ocasiones es imposible que el paciente lo pueda manejar. Quizá ésta sea la principal causa de ansiedad extrema, donde se añaden estados confusionales con agitación psicomotora y psicosis. A esta reacción se le ha dado también el nombre de hiperexcitabilidad reactiva acompañada de disforia, mala adaptación, inconformidad e hiperactividad cuando la capacidad no le permite enfrentar con éxito las dificultades del medio ambiente.

Aunque todavía no hay resultados confiables, es posible que los pacientes con retardo mental sean más sensibles a los efectos colaterales de los psicofármacos sobre la atención, la concentración y la memoria. Por eso, los psicofármacos de-

ben utilizarse por periodos breves, ya que el menor llega a su línea basal con rapidez.

Contra la pasividad y la escasa autoestima se han prescrito de manera experimental los antidepresivos en dosis regulares o bajas, durante un tiempo prolongado. Contra la baja tolerancia a la frustración, un escaso control de impulsos y conductas estereotipadas se han recetado antidepresivos, neurolépticos y anti-convulsivos, también de manera experimental.

Antes de prescribir un fármaco contra la agresividad y las conductas disruptivas es importante valorar si se trata de una conducta útil de adaptación o es un factor que impide la inserción social, ya que con frecuencia los niños muestran dichos comportamientos frente a una situación de aislamiento o abuso institucional; por ejemplo, con frecuencia se administran antipsicóticos o carbamazepina para hacer más dócil y manejable al paciente, ya que los programas institucionales son inadecuados y provocan frustración en los menores. La sobremedicación provoca pasividad en el sujeto y una mayor incapacidad para el aprendizaje social, entre otras limitaciones para su desarrollo.

La agresividad y la automutilación pueden controlarse de manera parcial con antipsicóticos sedantes, ya que los incisivos son más útiles para el retraimiento social y la inactividad. Los antiepilépticos (carbamazepina y ácido valproico) también pueden ser útiles en casos de agresividad. Existe el reporte de un caso de agitación y violencia incontrolable con antipsicóticos que respondió bien al clonazepam en dosis de hasta 12 mg/día y extendió su uso a conductas similares en el síndrome orgánico cerebral. Es importante señalar que el retardo mental se considera en muchas ocasiones como un síndrome orgánico cerebral; aunque no siempre existen datos convincentes de que sea el caso, se le pretende asociar con una lesión cerebral, a pesar de que la mayoría de estos pacientes no la muestran.

En las psicosis con estado confusional, llamado brote psicótico en débil mental, los fármacos de elección son la risperidona o el haloperidol, que se administran al inicio en dosis bajas —que con frecuencia son suficientes—, hasta eliminar el cuadro psicótico y suspender el fármaco de manera escalonada; en estos casos no deben prescribirse durante un tiempo prolongado.

La utilidad terapéutica de los bloqueadores betaadrenérgicos (propranolol) y la clonidina para la agitación psicomotora, la agresividad y autoagresión sólo se recomiendan como tratamiento experimental. Si se presenta hiperquinesia o agitación psicomotora sin estado confusional se pueden prescribir estimulantes. Existen algunos indicios de que el TDA y los trastornos de conducta en los niños forman parte de una continuidad, de manera que los estimulantes pueden proporcionar ayuda en algunos de estos casos; sin embargo, está por determinarse si los estimulantes sirven para los trastornos puros de la conducta.

Los benzodiazepínicos, salvo el clonazepam, no son recomendables, ya que favorecen la desinhibición, dificultando el manejo; no obstante, en otros síndro-

mes pueden ser de ayuda, en especial para los que presentan conductas de aislamiento.

Es frecuente que los pacientes con retardo mental desarrollen depresión; aquí pueden usarse los antidepresivos comunes. La depresión del retardo mental es más común de lo que se piensa y con frecuencia limita de manera adicional la capacidad de relación, adaptación y desarrollo del sujeto, cuyas manifestaciones principales son la apatía, la falta de interés y el desgano, los cuales a menudo no son atribuidos a esta alteración.

Trastorno bipolar

Cuando un paciente con retardo mental muestra signos claros de un trastorno bipolar puede usarse litio, lamotrigina u otros reguladores del afecto con buenos resultados. Algunos estudios señalan que la proporción del trastorno maniaco depresivo en el retardo mental es de 4.4%; aun cuando el diagnóstico no es sencillo de realizar, en estos casos se recomienda valorar los antecedentes de trastornos afectivos en los familiares ante la sospecha de esta patología. Las manifestaciones clínicas en el paciente incluyen inquietud, destructividad y agresividad, que se presenta por periodos y difiere de su conducta basal, por ello es de gran importancia conocer la conducta normal previa. Además, pueden presentarse estados confusionales, taquipsiquia y alteraciones en los patrones de sueño y alimentación. Las dosis de litio o divalproex son similares a su contraparte de pacientes con CI normal; no obstante, existe un mayor riesgo de que presenten crisis convulsivas con el litio.

No existe un tratamiento específico para cada uno de los diferentes grados de retardo mental, a saber: leve, moderado, grave y profundo, de manera que el esquema farmacoterapéutico es el mismo para toda la gama.

Trastorno generalizado del desarrollo

Autismo, síndromes de Rett y de Asperger, y trastorno desintegrativo

Se codifican en el eje II del DSM-IV-TR, por lo que el paciente con este trastorno puede tener cualquier otra alteración mental, aunque la más común es el retardo mental; cada trastorno se trata con los fármacos específicos.

Síntomas principales

Trastorno en la interacción social, la comunicación, la imaginación, la inteligencia, las actividades y los intereses; conductas estereotipadas y repetitivas; altera-

ciones en la postura, el movimiento, la alimentación y el sueño; respuestas inapropiadas a los estímulos sensoriales; falta de interés en las personas; incapacidad para juegos cooperativos y de grupo; escaso desarrollo del lenguaje, estereotipias, ecolalia, inversión de pronombres, afasia nominal y expresiones idiosincráticas (lenguaje metafórico de Kanner); trastornos en la expresión facial y gestual; resistencia y alteraciones graves frente a los cambios del medio ambiente; vinculación excesiva con objetos, rutinas persistentes y fascinación por el movimiento; incremento de la memoria a largo plazo; labilidad emocional, reacciones inadecuadas frente a peligros reales, autoagresión y temor y demasiada ansiedad frente a situaciones inofensivas.

No existe una farmacoterapia específica contra los trastornos básicos del autismo, aunque sí contra sus complicaciones; sin embargo, muchos hallazgos señalan que algunos síntomas esenciales —como los trastornos en la interacción social, la comunicación, la imaginación, la inteligencia, las actividades y los intereses; las conductas estereotipadas y repetitivas; las alteraciones en la postura, el movimiento, la alimentación y el sueño; las respuestas inapropiadas a los estímulos sensoriales; y el desinterés por las personas, entre otros— sí mejoran con los antipsicóticos, aunque los síntomas no desaparecen por completo. Estas sustancias también mejoran la conducta desadaptativa, que incluye estereotipias e hiperactividad. Los diversos trabajos han intentado señalar los síntomas específicos que se modifican con estas sustancias, pero parece difícil hacer una clara separación, ya que un efecto influye sobre otro a tal grado que su desmembramiento resulta artificial. Algunos señalan que los neurolépticos mejoran el retraimiento social y otras conductas disruptivas y desorganizadas, como repeticiones y rituales; se considera que la hiperactividad, la impulsividad, la preocupación por fantasías, la incapacidad para tolerar cambios, las explosiones de agresividad y la relación con los compañeros son las conductas más beneficiadas. Lo que el terapeuta debe esperar es una mejoría del cuadro clínico general, disminuyendo algunos síntomas específicos. Al parecer, el fármaco ejerce parte de su acción terapéutica a través de una mejoría en los mecanismos de atención.

Se recomienda también el uso de neurolépticos sedantes para los pacientes con mayor grado de agitación psicomotora y la administración de neurolépticos más potentes para los síntomas de retraimiento y la inactividad.

El cambio puede ser notorio, pero hablar de la eliminación de síntomas no es posible, ya que por más que se eleve la dosis una gran parte de las alteraciones persisten.

Las dosis bajas (menores de 2 mg/día) de antipsicóticos (haloperidol, risperidona, trifluoperazina y flufenazina) son de gran utilidad y se prefieren respecto a los sedantes. En este caso no actúan como antipsicóticos, ya que estos pacientes por lo general no tienen alucinaciones ni ideas delirantes. Una teoría consideró equivocadamente que estos pacientes tenían una psicosis que con el tiempo pro-

vocaría una esquizofrenia en el adulto, por lo que se les prescribieron antipsicóticos automáticamente; sin embargo, este trastorno no tiene nada que ver con la esquizofrenia. Estos fármacos son los que con mayor fiabilidad han demostrado tener una capacidad terapéutica para algunos síntomas principales del autismo. Existen indicios de que al retirar el fármaco se presenta una recaída, pero también se observa que a mediano o a largo plazos sobreviene de todas maneras, a pesar de continuar con la sustancia, ya que este trastorno a menudo manifiesta cambios cíclicos. Dadas estas características, y para evitar el uso inútil de los antipsicóticos, se recomienda que en el tratamiento a mediano y largo plazos se verifique su efectividad, sustituyendo el compuesto por un placebo, para cerciorarse de su utilidad.

Síntomas secundarios y complicaciones

Estos pacientes pueden desarrollar depresión al percatarse de sus dificultades cuando llegan a la adolescencia o la adultez; estos casos se manejan de manera experimental con antidepresivos comunes, aunque no siempre con buenos resultados.

Las crisis convulsivas son frecuentes (25%) y a menudo se inician en la adolescencia, donde se recomiendan los anticonvulsivos, dependiendo del tipo de crisis. En algunos de ellos se incrementan la agresividad, la oposición y las conductas disruptivas, para las cuales también son de utilidad los antipsicóticos en dosis bajas.

Como respuesta a situaciones adversas y a su alteración cerebral pueden desarrollar un brote psicótico con estado confusional, agitación psicomotora, alucinaciones e ideas delirantes, los cuales pueden desaparecer al cesar el estímulo estresante; a menudo se requiere la prescripción de antipsicóticos durante un periodo limitado. En esta condición sí actúan como antipsicóticos.

Para la hiperquinesia asociada se ha prescrito el empleo experimental de metilfenidato, sin deterioro del cuadro autista, aunque no todos los autores están de acuerdo, ya que se reporta exacerbación de los síntomas y pueden incrementarse las estereotipias, empeorando o apareciendo síntomas psicóticos y agresividad; las dosis muy bajas de metilfenidato no exacerban las estereotipias.

Los bloqueadores beta (propranolol de 10 a 60 mg/día) y la clonidina (de 0.025 a 0.1 mg/día) han resultado útiles como tratamiento experimental contra la agitación, la agresividad y la autoagresión.

La bupiriona (2.5 a 20 mg/día), un ansiolítico no benzodiazepínico, se ha usado de manera experimental para controlar la agitación, la agresividad y la ansiedad de estos niños.

La naltrexona en dosis de 1 a 2 mg/kg se ha utilizado experimentalmente bajo la teoría de que el autismo ocasiona una alteración en las endorfinas. Los sínto-

mas que aminora incluyen el retraimiento social, la hiperactividad, la agresividad y la autoagresividad; asimismo, abate la producción del lenguaje irrelevante y su efecto colateral más destacado es la sedación. La famotidina también se ha utilizado como tratamiento experimental.

Los antiepilépticos para un propósito no epiléptico también están en experimentación, como es el caso del clonazepam, la carbamazepina y el ácido valproico, cuya administración no se recomienda sin una previa valoración continua de su efectividad.

El litio es otra sustancia que se ha propuesto experimentalmente para el tratamiento del autismo, aunque no deja de ser una sustancia con muchos riesgos para esa edad.

La clorimipramina ha demostrado una buena capacidad terapéutica contra los rituales y las conductas repetitivas de los autistas, consideradas similares a las de los trastornos obsesivo-compulsivos, en dosis máximas de 250 mg/día. Los efectos colaterales más significativos fueron los trastornos en el sueño, la sequedad de boca, el estreñimiento y el temblor moderado.

Para los rituales exagerados se han usado de manera experimental la fluoxetina y la paroxetina en dosis de 20 mg/día (Todd, 1991); al parecer, también mejoran la adaptación a los cambios de rutinas.

La fenfluramina (de 10 a 50 mg/día) es un anorexigénico con capacidad antiserotonínica cuya experimentación terapéutica surgió de la suposición de que los autistas tenían una hiperserotoninemia, que disminuye la irritabilidad, las explosiones temperamentales, la agresividad, la automutilación, la hiperactividad, las dificultades en los patrones de sueño y el aislamiento social; sin embargo, dichos cambios son transitorios. Los efectos colaterales más significativos fueron la pérdida de peso, los problemas de aprendizaje, la somnolencia y la irritabilidad incontrolable. Este fármaco todavía no ha demostrado su capacidad terapéutica de manera convincente, aunque cualquier paciente requiere una prueba para cerciorarse de su eficacia. No se conocen estudios comparativos del haloperidol y la risperidona.

Trastornos de conducta

Síntomas principales

Estos sujetos violan los derechos de los demás y transgreden las leyes y normas sociales. Presentan agresión física, crueldad y destrucción de la propiedad ajena con robos, estafas, falsificaciones, violaciones, asaltos, confrontación con la víctima y homicidio.

Hasta la fecha no existe un tratamiento farmacológico para estos síntomas; no obstante, como este trastorno puede estar relacionado con el TDA, el tratamiento

farmacológico probado hasta la fecha consiste en estimulantes o antidepresivos tricíclicos, aunque para el trastorno de conducta aislado no existe un fármaco útil.

Síntomas secundarios y complicaciones

Consumo de drogas, falta de remordimiento (frialidad emocional), baja autoestima, ansiedad, depresión, escasa tolerancia a la frustración, irritabilidad, irascibilidad, temeridad, embarazos no deseados, lesiones físicas por accidentes y peleas, así como suicidio.

Tratamiento parcial

Algunos terapeutas han aplicado de forma experimental los antidepresivos tricíclicos, con el objeto de abatir la ansiedad, la depresión y el posible riesgo suicida; no se recomienda el uso de benzodiazepínicos por la diátesis a la farmacodependencia y su efecto desinhibitorio.

También se han administrado de forma experimental antipsicóticos y litio contra la explosividad temperamental, la agresividad, la autoagresividad y la hiperactividad. De la misma manera se han aplicado antiepilépticos a los pacientes con trastornos de conducta, que además padecen epilepsia clínica o electroencefalografía —en particular carbamazepina—, como a los pacientes no epilépticos.

Depresión

Síntomas principales

Aunque la depresión infantil puede tener las características clínicas de su contraparte adulta, las manifestaciones somatoformes son más frecuentes y el tratamiento con fármacos está poco estudiado, por lo que existen dudas de su capacidad terapéutica en estudios doble ciego contra placebo. Los antidepresivos más utilizados para la depresión infantil son la imipramina y la fluoxetina, aunque la norimipramina también es una sustancia útil en esta edad (Coffey, 2000). Al parecer, los niveles terapéuticos en plasma deben ser mayores de 150 ng/mL de imipramina o norimipramina, los cuales revisten cierto riesgo cardiovascular. En caso de que se decida usarlos se recomienda administrarlos durante seis semanas, para valorar los resultados.

Antes de la administración de cualquier antidepresivo tricíclico se aconseja una amplia y cuidadosa valoración médica del niño, ya que todas las enfermedades provocan síntomas de depresión.

Además de los antidepresivos tricíclicos, también se recomienda la fluoxetina durante la infancia; debe iniciarse con 5 mg/día durante una semana e incremen-

tar poco a poco en dos semanas hasta alcanzar las dosis prescritas para los adultos (20 a 40 mg/día). Es importante estar seguros del efecto terapéutico de la sustancia, ya que a menudo se prescribe durante varios años sin obtener una respuesta adecuada.

En el caso de un trastorno bipolar, el litio y el divalproex parecen tener buena respuesta. Los niveles plasmáticos de litio deben ser similares a los de los adultos (0.6 a 1.3 mEq/L). Los efectos colaterales más comunes son enuresis, náusea e incremento de peso. La tendencia suicida y la autoagresión en esta edad no deben eludirse.

Conducta alimentaria

Incluye la anorexia, la bulimia nerviosa, la pica y la rumiación. La obesidad y los factores psicológicos que afectan el estado físico y los anorexigénicos se describen en otros libros (Uriarte, 2009).

Anorexia

Síntomas principales

Miedo irracional a ganar peso y alteración en la imagen corporal, donde la persona afirma estar obesa o tener una desproporción física que no existe. El curso puede ser tan grave y progresivo, que puede ocasionar la muerte (10% o más), o bien puede ser episódico, aunque en la mayoría de los casos consiste en un episodio único, de modo que la interpretación terapéutica de cualquier tratamiento deberá hacerse con mucho cuidado.

Aquí, el tratamiento con psicofármacos es sólo de apoyo y no deben administrarse de manera rutinaria (para una amplia revisión puede consultarse la obra de Pager, 2000). Se considera que estos fármacos son de utilidad después de que el paciente logra una regularización de su peso, ya que logran mantenerlo dentro de una conducta apropiada respecto a la alimentación y controlan otros síntomas psiquiátricos que a menudo acompañan a estos pacientes.

Cuando se presentan depresión, ansiedad, pensamientos obsesivos, trastornos de los impulsos o no se ha obtenido el beneficio terapéutico de la psicoterapia, los fármacos más útiles son los antidepresivos —en especial los ISRS, a pesar de su efecto anorexigénico—, en dosis promedio de 40 mg/día de fluoxetina o su correspondiente con otro ISRS.

Los antipsicóticos —de preferencia la sulpirida (300 a 400 mg/día) y un orexigénico, como la ciproheptadina en dosis de 12 a 30 mg/día— pueden ser de ayuda en los casos donde los antidepresivos no producen el beneficio esperado. El tratamiento con antipsicóticos no ha demostrado superioridad respecto al placebo y

es de mayor ayuda cuando el paciente está agitado. En lo que respecta a la ciproheptadina, las revisiones señalan que puede ser útil en los pacientes no bulímicos, muchas veces asociada con un antidepresivo tricíclico (amitriptilina en dosis de 150 mg/día).

El tratamiento de segunda línea ha consistido en los ADT, como la clorimipramina (50 mg/día) y la amitriptilina (140 mg/día). Este tipo de pacientes muestran mucha sensibilidad a los efectos anticolinérgicos, por lo que dichos fármacos deben emplearse con mucha precaución.

La prescripción de benzodiazepinas antes de las comidas es útil para abatir la ansiedad relacionada con la alimentación (Herzog y Beresin, 1991), aunque todavía se trata de un tratamiento experimental.

Otro tratamiento experimental es la insulina como estimulante del apetito (de 60 a 80 U/día). Esta aproximación para mejorar la orexia no parece ser muy atinada, ya que, en sentido estricto, el paciente no tiene anorexia; sin embargo, la ciproheptadina tiene resultados interesantes.

La sulpirida, la olanzapina y el litio son fármacos que incrementan el peso de los pacientes —como efecto colateral— y por eso se han utilizado en esta patología, aunque con resultados modestos.

El litio (de 0.9 a 1.4 mEq/L) puede ser muy riesgoso como tratamiento experimental, debido al desequilibrio hidroelectrolítico y el estado cardiovascular de este tipo de pacientes. Se han aplicado también L-dopa, promotores del vaciamiento gástrico —como la metoclopramida y la domperidona—, zinc (algunas deficiencias de este metal provocan anorexia), anabólicos —como la nandrolona— y hasta marihuana (delta-9 tetrahidrocannabinol), todos ellos como tratamiento experimental.

Síntomas secundarios y complicaciones

Como las personas que padecen anorexia se provocan vómito y usan laxantes, diuréticos y anorexigénicos, se tiene que hacer una valoración integral desde el punto de vista de la medicina interna y mantener una estrecha vigilancia respecto a los efectos colaterales de los fármacos que se prescriban, ya que la condición del paciente puede provocar reacciones severas. La considerable pérdida de peso origina amenorrea, hipotermia, bradicardia, hipotensión arterial, edema, descalcificación ósea, lanugo y muchos otros cambios metabólicos, que deberán ser atendidos por el médico internista.

En los episodios de bulimia y los síntomas obsesivo-compulsivos se puede recurrir a la clorimipramina, la cual resulta útil.

Un elevado porcentaje de los pacientes que tienen trastornos de la conducta alimentaria también son farmacodependientes (Katz, 1992). Se ha teorizado que estos trastornos tienen algo que ver con la conducta adictiva. La desimipramina puede ayudar a las dos patologías, sobre todo cuando la adicción es a la cocaína.

Bulimia

Síntomas principales

Episodios de voracidad (*binge eating*) y falta de control sobre el consumo de alimentos, o sea, una comilona. La vida de las personas que la padecen está dominada por cuestiones alimenticias, por lo que existe una preocupación excesiva por su figura y peso. La frecuencia de crisis de voracidad va desde algunas veces al mes hasta cinco o más episodios al día.

El tratamiento de elección son los antidepresivos. Los ISRS han demostrado capacidad para reducir los episodios de voracidad y el vómito, así como algunos síntomas que acompañan a este trastorno, como son la depresión, la ansiedad, los pensamientos obsesivos y el trastorno de los impulsos (Jager, 2000, p. 16). La fluoxetina es el único medicamento aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) contra la bulimia nerviosa, con dosis de 60 a 80 mg/día, dependiendo de la respuesta de cada paciente.

Los antidepresivos tricíclicos que más se han empleado son la imipramina (200 mg/día), la desimipramina (200 mg/día) y la amitriptilina (150 mg/día). Entre los IMAO se recomienda la fenelzina (60 mg/día). Hasta donde se sabe, todos estos fármacos son útiles sólo a corto plazo (Sohlberg, 1990).

El tratamiento de segunda línea está constituido por los antiepilépticos, en especial la carbamazepina. En estos casos se ha relacionado la bulimia con la epilepsia, ya que algunos casos muestran similitud con las manifestaciones bulímicas del síndrome de Kleine-Levin y el de Klüver-Bucy. El topiramato se encuentra en fase experimental.

Síntomas secundarios y complicaciones

Vómito con erosión dentaria por el ácido clorhídrico, incremento de las glándulas salivales, alteraciones electrolíticas, arritmias cardíacas y muerte súbita. Abuso de laxantes, diuréticos, anorexigénicos, sedantes, alcohol, dietas y ejercicio vigoroso. Algunos pacientes se tragan hasta el cepillo de dientes (Riddlesberger y col., 1991). También se presenta dolor abdominal por sobrellenado, el cual puede llegar a la ruptura gástrica o esofágica. Todas estas alteraciones tienen que manejarse con el apoyo del médico internista.

Pica

Síntomas principales

Ingestión persistente de sustancias no comestibles, como pintura, yeso, arena, cuerdas, cabello, ropa, papel, excremento de animales, hojas y piedras.

El tratamiento farmacológico es sólo experimental; se han utilizado desde antidepresivos hasta antiepilépticos, sin que exista una respuesta clara. El tratamiento de elección es la terapia conductual (Chatoor, 2000, p. 2704).

No existe tratamiento farmacológico de elección, pero se ha sospechado que estos niños tienen deficiencia de hierro o calcio —sin que hasta el momento se haya corroborado esto—, por lo que se han administrado complementos minerales.

Síntomas secundarios y complicaciones

Intoxicación por las sustancias ingeridas, infecciones e infestaciones, así como trastornos gastrointestinales, que tienen que tratarse con los medicamentos apropiados para cada caso.

Déficit de la atención con hiperquinesia

Síntomas principales

Falta de atención, impulsividad e hiperactividad.

Los estimulantes son las sustancias que han demostrado una mayor capacidad terapéutica para el control de este síndrome. La mayoría de los estudios demuestran que el metilfenidato ha sido benéfico en un gran porcentaje de casos (77%), seguido por las anfetaminas (74%) y por la pemolina (73%). En un estudio de 150 casos, realizado por el autor de este libro (Uriarte, 1998), sólo 50% de los pacientes mostraron una mejoría significativa con el metilfenidato en los diferentes parámetros. Desde hace varias décadas se sospechaba la posibilidad de una alteración dopaminérgica, pero en años recientes se encontró un trastorno en la DOPA del tallo cerebral (156:1209).

De 50% de los niños que se beneficiaron con el metilfenidato en dicho estudio, 73% mejoraron en conducta, 91% en aprendizaje y 27% en motricidad (estos porcentajes no son excluyentes). Sin embargo, si lo anterior se traduce a síntomas, ¿cuáles se modificarán específicamente y cuál o cuáles permanecerán prácticamente inalterables? Otros trabajos señalan que sólo 30% mejorarán en todos los aspectos del síndrome, incluidos los síntomas primarios y secundarios, lo cual quiere decir que el niño quedará prácticamente asintomático; no obstante, 50% obtendrán sólo algunos beneficios. Este hallazgo se aproxima al encontrado en el estudio de Uriarte, donde 23% tuvieron una mejoría en todos los parámetros, mientras que en 27% la mejoría fue parcial.

El beneficio se extiende a una amplia gama de síntomas, donde se incluyen la conducta, el aprendizaje y la psicomotricidad; sin embargo, resulta curioso saber que no se observan en todos los niños los mismos cambios, sino que cada uno obtiene una modificación muy específica, que hasta la fecha no se conoce lo suficiente. Algunos autores han realizado valiosos intentos para predecir el resultado terapéutico de los estimulantes en esta patología, pero no existe una directriz clara sobre la respuesta del paciente.

En el estudio de Uriarte se clasificó a los niños según el grado de inquietud: ligera, moderada y severa, y se encontró que el beneficio farmacológico no apuntaba específicamente hacia ninguno de estos grupos, de manera que no se considera útil como valor predictivo.

En la misma investigación se tomaron en cuenta también varios de los parámetros mencionados por algunos de los autores, como el grado de alteración electroencefalográfica, los signos neurológicos blandos y el grado de alteración en la ejecución visomotora (prueba de Bender), entre otros parámetros, aunque no se encontró un índice confiable predictivo en ninguno de sus enunciados. Estos hallazgos son compartidos también por otros autores, de modo que por el momento todavía se espera una directriz confiable que señale las características que deberá tener el niño, que responde favorablemente a la medicación estimulante.

Por otro lado, diversos autores han tratado de separar por áreas los beneficios que reportan los estimulantes, pero el autor de este libro y su grupo apartaron por un lado los trastornos de conducta (disruptiva), la capacidad perceptomotriz y el aprendizaje. No está por demás recordar que cada área puede afectar a la otra; sin embargo, es sorprendente que, aun cuando antes de la medicación las características del niño señalen aparentemente que la conducta es la causa de las dificultades de aprendizaje, una experiencia clínica frecuente revela que bajo el tratamiento farmacológico se puede mejorar el aprendizaje sin el menor cambio en la conducta, o viceversa. También puede suceder que todo el cortejo sintomático se modifique, aun cuando a primera vista parece que no existe articulación alguna entre un síntoma y otro —como síntomas primarios, secundarios o agregados.

Síntomas secundarios y complicaciones

Baja autoestima, fracaso escolar, negativismo desafiante, trastornos de conducta y trastornos específicos del desarrollo, los cuales mejoran parcial o totalmente con la administración de fármacos.

Cuando el déficit de la atención se asocia con enuresis y encopresis se indican como fármacos de primera línea los ADT; no obstante, los estimulantes pueden exacerbar estas alteraciones, de manera que pueden asociarse con los ADT.

Pueden presentarse manifestaciones obsesivo-compulsivas en hiperquinesia provocadas por los estimulantes (Borcherding y col., 1990), los cuales pueden eliminarse, para prescribir sólo los ADT, en especial la clorimipramina. Otro planteamiento totalmente opuesto ocurre cuando algunos TDA muestran alteraciones obsesivo-compulsivas y reflejan su incapacidad para organizar jerárquicamente los estímulos relevantes e irrelevantes de su ambiente, más que expresarse como una alteración en el sentido obsesivo-compulsivo típico; para este autor, el trastorno se beneficia a menudo con los estimulantes, lo cual no sucede o incluso puede exacerbar dicho trastorno.

Una actitud antisocial franca suele ser refractaria al tratamiento con estimulantes; no obstante, en un amplio porcentaje de niños esta medicación provoca una sensación de vulnerabilidad e inseguridad que, aun cuando se puede entender como un efecto colateral, tendrá cierta capacidad terapéutica, ya que los niños muy osados muestran mayor cautela en sus conductas e incluso pueden desarrollar tendencia al llanto si observan una escena deprimente. Esta modificación en el estado afectivo la observó el mismo Bradley, quien descubrió los estimulantes contra la hiperquinesia desde 1937; como se verá más adelante, es uno de los efectos colaterales más frecuentes, omitido en gran parte de la bibliografía reciente.

Los trastornos formales del pensamiento, entre los cuales se incluyen taquilia, verborrea, taquipsiquia, pararrespuestas, disgregación del pensamiento y fuga de ideas, mejoran bajo tratamiento estimulante. Dichas alteraciones son más frecuentes de lo que se pensaba: en el perfil psicopatológico del grupo estudiado por el autor y su equipo (Uriarte, 1998) se encontró en 22% de los casos.

El médico que prescribe debe tener en cuenta que el TDA es una alteración estable; incluso se la puede considerar como un rasgo de personalidad, una alteración que difiere de otras (como la depresión, la fobia o la epilepsia, que tienen periodos críticos). Así, el medicamento cambia las actitudes que un niño ha mostrado desde que nació, por lo que los padres podrán desconcertarse.

Esquema de tratamiento

A diferencia del autismo y de otros trastornos, en esta patología el esquema de tratamiento es tan valioso como la prescripción del fármaco adecuado. El metilfenidato se administra de dos a cuatro veces durante el periodo más activo del día, con excepción del de acción prolongada. Este esquema no debe ser rígido, sino que su horario dependerá de la respuesta individual.

Hoy, el juicio clínico proporciona la directriz fundamental para la dosificación, pues ni los mg/kg de peso ni los niveles plasmáticos son parámetros de utilidad. No se considera conveniente administrar los estimulantes después de las 5 P. M., ya que pueden provocar insomnio. Al inicio del tratamiento deben prescribirse dosis bajas (p. ej., 5 mg de metilfenidato por la mañana) e incrementar la dosis gradualmente hasta obtener el mayor efecto terapéutico con el menor número de manifestaciones colaterales. El fraccionamiento de la dosis puede implicar media tableta a las 7:00 A. M., media tableta a las 10:30 A. M. y media más a las 2:00 P. M.; es común que el beneficio del fármaco sólo alcance unas tres o cuatro horas, por lo que se requiere un apoyo durante el recreo.

El beneficio se puede presentar en algunos pacientes hasta las dos o cuatro semanas de iniciado el tratamiento, por lo que no es prudente retirarlo si en los primeros días no se observa mejora alguna, incluso puede suceder que empeore en

alguna de sus manifestaciones, lo cual no es indicio del resultado final, ante el entendido de que en la mayoría de casos el efecto terapéutico se presenta entre media hora y una hora después de administrar el estimulante.

En caso de que el niño obtenga un beneficio marcado con dichas sustancias, la pregunta que cabe formular enseguida es: ¿por cuánto tiempo deberá tomar el fármaco? La respuesta más sencilla hasta el momento es: durante el tiempo que lo necesite; sin embargo, ¿cómo se sabe que el niño requiere el medicamento? Es bien sabido que el ritual mismo que conlleva las actitudes médicas proporciona alguna mejoría; por ello, el procedimiento más simple consiste en administrar un placebo, lo cual permite estar seguro de que efectivamente se ayuda al paciente con la administración del estimulante.

Resulta difícil pronosticar el tiempo que el niño necesitará la sustancia; así, en ocasiones bastan dos o tres meses, mientras que otras veces la prescripción se hace por varios años. En la primera circunstancia parece que el trastorno se corrigió de base, lo cual se podrá asignar teóricamente a una modificación permanente en el receptor dopaminérgico.

En el estudio de Uriarte (1998) no se encontró ningún caso de *kindling* farmacológico o tolerancia invertida, fenómeno que supuestamente se presenta con los estimulantes, que consiste en que la administración de dosis menores repetidas durante determinado tiempo produce el mismo efecto que una dosis mayor: de antemano se entiende que éste no es el resultado de la acumulación del fármaco en el cuerpo, sino de una hipersensibilidad en el receptor, que en este caso sería el dopaminérgico.

Por lo general no se encuentra tolerancia al efecto terapéutico, de modo que la misma dosis que el niño toma para controlar sus síntomas puede servir después de tres o cuatro años. No obstante, en casos aislados el beneficio del fármaco es sorprendente al principio, pero decrece hasta extinguirse con el paso de las semanas, a pesar de que se le incremente la dosis. Este efecto se ha visto tanto con los estimulantes como con los ADT.

También se ha visto que un número todavía indeterminado de casos dejan de responder favorablemente al estimulante después de haberlo tomado meses o incluso años. Para este fenómeno no existe explicación farmacológica básica adecuada, pues si se tratara de tolerancia un incremento de la dosis bastaría para corregir los síntomas. Debido a estos hallazgos, no extraña que Charles y col. (1979) aseguren que el efecto a largo plazo de estas sustancias es prácticamente nulo si se compara con el beneficio obtenido durante el primer periodo. Dicha afirmación se origina en el resultado obtenido por Charles al retirar el medicamento que sus pacientes recibieron durante un tiempo prolongado, sin observar cambios importantes en los distintos parámetros valorados. Esta proposición recuerda la precaución que se debe observar cuando se administren tales sustancias, de modo que habrán de retirarse cuanto no tengan una función beneficiosa. Así,

es probable que el niño que ha tomado el fármaco durante un tiempo y se ha favorecido con un cambio en la relación familiar y escolar, al suspender el medicamento se mantenga dentro de márgenes más o menos adecuados de interacción con los demás. Son necesarios los estudios a mediano y a largo plazos para conocer con exactitud el grado y la frecuencia de la tolerancia del metilfenidato en los niños con TDA.

Otra duda que está por resolverse es si el metilfenidato es más efectivo entre los 6 y los 12 años de edad y si la carbamazepina y la atomoxetina resultan más útiles en los menores de 6 años de edad.

El psiquiatra debe esforzarse en aclararle al niño la función del tratamiento medicamentoso, con el fin de que adquiera la responsabilidad de tomárselo, sobre todo cuando requiera la dosis en la escuela, pues no es aconsejable que la maestra se la proporcione o que sus compañeros vean que necesita la pastilla para aprender y portarse bien. Al percatarse de estas complicaciones, algún terapeuta podría indicar una dosis mayor por la mañana; sin embargo, cuando esto se lleva a cabo, el niño puede sentirse muy abatido, por lo que el fraccionamiento de la dosis dado como ejemplo deberá ser resultado de una observación cuidadosa.

Selección del fármaco

El niño con TDA no siempre requiere un medicamento. Para tomar una decisión se puede recurrir a algunos criterios útiles: una vez hecho el diagnóstico se administra el medicamento; si no se obtiene el resultado deseado, se aplicará otro tratamiento; lo que significa en todo TDA como prueba cuando los síntomas son muy importantes; cuando el resto de los tratamientos no han proporcionado la mejoría deseada; o también:

1. Después de valorar todos los aspectos ambientales y del desarrollo.
2. Que exista un programa terapéutico bien trazado.
3. Que los síntomas realmente causen incapacidad.
4. El medicamento se deberá administrar temporalmente.

El autor de este libro y su grupo piensan que cuando el niño muestra un déficit debe iniciarse una terapia psicopedagógica, pero cuando ésta sea insuficiente después de unos cuatro meses se requerirá al menos una prueba terapéutica con el fármaco.

Cabe recordar que en este caso la farmacoterapia es el tratamiento primordial. Sin duda alguna, en los casos severos la diferencia está entre permanecer en la escuela o ser expulsado; entre ser un individuo creativo o ser destructivo y rechazado.

Como puede deducirse, los estimulantes son las sustancias de mayor utilidad para estos niños si se les considera como un síndrome, en el entendido de que en

una proporción menor el beneficio se obtiene con otros fármacos, como los antidepresivos tricíclicos, los antiepilépticos y los antipsicóticos. A continuación se señalan las principales características de cada uno de ellos.

Para asegurar cuál grupo de fármacos es el más indicado en cada caso se plantearon algunos criterios; sin embargo, ninguno es confiable. El criterio que sigue el autor de este libro consiste en, primero, administrar un estimulante; si no se obtiene una respuesta adecuada, se prescribe un ADT; si esto tampoco resulta, se aconseja un antiepiléptico. La creencia de que los TDA que tienen un EEG con descargas anormales e inmadurez neurológica, pero sin epilepsia clínica, requieren un anticonvulsivo es un hecho que no ha podido demostrarse, a pesar de lo razonable de tal sugerencia.

Antidepresivos

Son fármacos de segunda línea; entre los más utilizados se encuentran la imipramina y la norimipramina, cuyas dosis varían de 10 a 100 mg/día y se dan en una sola toma, por lo general antes de dormir. Al parecer favorecen a los niños con un fuerte componente depresivo y con enuresis funcional, aunque no es una regla.

La mayoría de los estudios en los que se comparó el metilfenidato con la imipramina por lo general se inclinan por el estimulante; no obstante, se observa un mayor beneficio con la imipramina en las áreas que les conceden mucha importancia, como las respuestas fisiológicas y las funciones cognoscitivas. Cabe subrayar también que con este antidepresivo se presentaron mayores efectos colaterales que con los estimulantes, además de que el efecto anticolinérgico muscarínico dificulta la atención, la memoria y el aprendizaje, en especial con dosis elevadas.

Antiepilépticos

El que con mayor frecuencia se prescribe en México es la carbamazepina. En EUA la FDA no ha aceptado esta sustancia contra el TDA, por lo cual no existen muchos trabajos al respecto. La prescripción de un antiepiléptico se origina en la idea de que el TDA puede ser una epilepsia subclínica, en la cual sólo existen las manifestaciones conductuales y ocasionalmente electroencefalográficas. Un hallazgo que favorece tal percepción es el hecho de que numerosos hiperquinéticos muestran un electroencefalograma anormal con mayor número de ondas lentas y algunas descargas paroxísticas; así, en pacientes con estas manifestaciones electrofisiológicas se ha considerado como tratamiento de elección; sin embargo, en otros estudios (Uriarte, 1998), al comparar la carbamazepina con el metilfenidato, se observó una mayor ventaja del estimulante, incluso en los pacientes que presentaban electroencefalograma inmaduro y con descargas, pero sin epilepsia

clínica. Además, los niños que recibieron el antiepiléptico tuvieron importantes efectos colaterales, como severa somnolencia durante los primeros días y mayores problemas de atención y concentración para el trabajo escolar, aunque las alteraciones de conducta se eliminaron. No obstante, el efecto de la carbamazepina respecto al metilfenidato todavía merece ser estudiado con mayor profundidad. En este renglón vale la pena hacer una consideración: cuando un niño con epilepsia desarrolla hiperquinesia bajo el tratamiento anticomitial se le puede administrar conjuntamente un estimulante, pues un incremento del anticomitial puede provocar mayor hiperquinesia.

Las dosis más útiles de carbamazepina van de los 100 a los 1 000 mg/día, generalmente en una sola toma por la noche o fraccionada en las tres comidas, según la respuesta de cada paciente. Por nuestra parte, no consideramos que se deba prescribir carbamazepina como fármaco de primera línea, tanto por sus efectos colaterales como por su limitado efecto terapéutico y la iatrogenia que ocasiona.

Ansiedad infantil

Aunque la ansiedad se presenta en todas las edades, existen algunos cuadros clínicos que aparecen exclusiva o preferentemente durante esta edad. Es importante señalar que las benzodiazepinas no son muy efectivas contra la ansiedad en esta etapa de la vida.

Angustia de separación

El niño presenta demasiada ansiedad, hasta llegar al pánico, cuando se le quiere separar de las figuras de apoyo. También puede presentar síntomas cardiovasculares o gastrointestinales, en parte como intento por permanecer con la figura de significancia, así como otros miedos patológicos y fobias. A menudo dice que lo persiguen monstruos, lo que puede confundirse con alucinaciones. Los antidepresivos tricíclicos, en especial la clorimipramina y la fluoxetina, constituyen el tratamiento farmacológico experimental más utilizado.

Mutismo selectivo

Se trata de una incapacidad persistente para hablar en situaciones sociales específicas como la escuela, donde se requiere dicha habilidad, a pesar de que en otros contextos puede expresarse bien. La paroxetina se ha utilizado de manera experimental en los casos con tendencia a cronificarse, en especial si están asociados con una fobia social.

Evitación

En esta situación el niño presenta mucha ansiedad durante el contacto con desconocidos, pero la relación con los familiares es cálida y apropiada. Los antidepre-

sivos tricíclicos, en especial la imipramina y la fluoxetina, constituyen el tratamiento farmacológico experimental más utilizado en esta patología.

Aquí se incluye la fobia escolar en los niños, la cual responde bien al alprazolam (0.5 a 1 mg/día) y a la imipramina (50 a 150 mg/día).

Hiperansiedad

Se refiere a una ansiedad excesiva o no realista, cuyos equivalentes somáticos con frecuencia aparecen como dificultades para respirar, molestias cardiovasculares y gastrointestinales, etc.; asimismo, se añaden fobias y tendencias perfeccionistas. Los antidepresivos tricíclicos, en especial la clorimipramina, constituyen el tratamiento farmacológico experimental más utilizado.

Ansiedad médica

En algunos procedimientos exploratorios y terapéuticos médicos el niño puede desarrollar un elevado grado de ansiedad antes de su ejecución, como en el caso de las curaciones en los quemados, el tratamiento odontológico, etc. Se ha utilizado alprazolam para la ansiedad aguda anticipatoria 30 min antes de la intervención.

Trastorno reactivo del apego

Se trata de una reacción del niño frente a una educación claramente patológica, que puede provocar una conducta de tipo inhibido o desinhibido. A la fecha no existe tratamiento farmacológico útil, pero se ha intentado administrar de manera experimental antidepresivos, benzodiazepinas (clonazepam) y antipsicóticos, dependiendo de las manifestaciones expresadas.

Farmacodependencia

En los estudios experimentales se han aplicado antipsicóticos de acción prolongada en adolescentes, con la finalidad de impedir el continuo abuso de fármacos.

Encopresis funcional

Síntomas principales

Consiste en la evacuación intestinal en sitios inapropiados después de los cuatro años de edad, con exclusión de patología orgánica. Hasta 25% de estos niños también padecen enuresis funcional.

Además de otras medidas se han usado antidepresivos tricíclicos, en especial la amitriptilina y la imipramina, como tratamiento experimental.

Enuresis funcional

Síntomas principales

Es la micción involuntaria entre niños mayores de cinco años de edad, sin patología orgánica que lo explique. Siempre debe tenerse presente que se enfrenta un trastorno que en la mayoría de casos se supera con la edad, de manera que los tratamientos deberán contemplar esta variable.

Los fármacos de elección son los antidepresivos tricíclicos, de los cuales el más prescrito es la imipramina, aunque la amitriptilina también tiene una buena capacidad terapéutica. Las dosis de estas sustancias van de 10 a 50 mg/día en una sola toma por la noche, cada tres meses; se recomienda disminuir la dosis para ver si el niño controla el esfínter. No se recomienda la prescripción de anticolinérgicos puros, como el trihexifenidilo o el biperideno, ya que su efectividad es menor y tiene muchos efectos colaterales (Walsh y Menvielle, 1991). Recientemente se está utilizando la desmopresina en pacientes resistentes a los antidepresivos tricíclicos, en dosis de 20 a 40 µg intranasales; la dosis puede llegar hasta los 200 µg, aunque con muchos efectos colaterales (Mikkelsen, 2000).

Trastornos adaptativos

Síntomas principales

Se trata de una reacción desadaptativa ante un factor estresante identificable, que tiene una duración menor de seis meses y se manifiesta como ansiedad, depresión, agresividad, irritabilidad, desapego académico, vandalismo, síntomas físicos y retraimiento social, entre otras manifestaciones.

De manera experimental, y como terapia de apoyo, se han usado los tranquilizantes —en especial las benzodiazepinas— durante un tiempo breve, ya que con frecuencia es necesario abatir los síntomas para iniciar un tratamiento adecuado no farmacológico (Enzer y Cunningham, 1991).

GERONTOPSICOFARMACOLOGÍA

Conforme avanza la edad de un individuo sus tejidos y células se deterioran, llevando a todo el organismo a su declinación funcional y a la muerte. Estos cambios se observan en toda la economía y afectan todos los aparatos y sistemas. Por ello, conforme la población vive más años, las enfermedades de la tercera edad se in-

crementan, provocando comorbilidad y el uso de varios fármacos con las interacciones correspondientes. Por eso, el manejo de los psicofármacos en esta edad requiere un análisis por separado, ya que tanto la psicopatología como el efecto de las sustancias son diferentes.

Algunos estudios (Duman, 2005) demuestran que el estrés y la depresión disminuyen la neurogénesis cerebral y los antidepresivos restituyen estos efectos, por lo que se asume que son neuroprotectores.

Cambios seniles

Por un lado están los cambios en el sitio donde los psicofármacos ejercen su acción, que es el cerebro, y por el otro las modificaciones en el resto del organismo que alteran la farmacocinética de las sustancias. Para empezar, las células son menos eficientes para restaurar los daños, lo cual es el resultado de que al pasar los años las células y los tejidos cambian, llevando al organismo a una declinación funcional y a la muerte; no obstante, las alteraciones no se presentan con la misma intensidad en todos los procesos orgánicos, sino que existen áreas más afectadas, que son las que van a determinar las modificaciones patológicas en la farmacocinética y farmacodinamia de todos los medicamentos.

Cambios cerebrales

El peso del cerebro disminuye entre 10 y 20% como consecuencia principal de la pérdida de lípidos y proteínas. Las circunvoluciones se encogen, estrechándose las crestas y ampliándose los surcos. Se incrementa el volumen de los ventrículos laterales, lo mismo que la cantidad total de líquido cefalorraquídeo, y el agua intracelular disminuye. El flujo sanguíneo puede descender y la resistencia vascular se incrementa. El consumo de oxígeno, glucosa, lípidos y proteínas totales disminuye.

Hay cambios en los neurotransmisores implicados en el efecto psicofarmacológico. Los receptores neuronales están afectados, provocando una mayor sensibilidad al efecto de los fármacos; esta sensibilidad puede ser el resultado de un decremento de neurotransmisores. En la dopamina puede verse un claro déficit, quizá por la disminución de dos enzimas involucradas en la producción de las catecolaminas (tirosinhidroxilasa y dopadescarboxilasa), así como por el incremento de la actividad de la MAO, que corresponde clínicamente a un deterioro de la actividad motora y la aparición de temblores, pero también a una mayor afectación de los efectos colaterales extrapiramidales de los antipsicóticos y al parecer de su capacidad para provocar discinesia tardía o distonía tardía. El mis-

mo fenómeno se observa con la acetilcolina, donde los valores de esta sustancia son menores, quizá por un decremento en la colinacetiltransferasa, provocando confusión y trastornos en la orientación y la memoria; como consecuencia se presenta una mayor sensibilidad a los efectos colaterales anticolinérgicos muscarínicos que comparten algunos antiparkinsonianos, los antidepresivos tricíclicos y los antipsicóticos. Se ha visto una hipersensibilidad a las benzodiazepinas, con el consecuente incremento en su potencia —en particular en sus efectos colaterales—, al parecer por un decremento en la descarboxilasa del ácido glutámico.

La disminución neuronal no es homogénea, sino que es escasa en los núcleos del hipotálamo que regulan la función endocrina, en comparación con la sustancia *nigra* y el *locus coeruleus*, donde es mayor (Selkoe, 1992). Pero los cambios no se limitan a la muerte neuronal, sino que los cuerpos neuronales, los axones y las dendritas se atrofian. En el citoplasma de algunas células, en especial del hipocampo, se acumulan filamentos de proteína que reciben el nombre de marañas neurofibrilares; estas proteínas alteradas vienen del citoesqueleto neuronal. En los lisosomas se acumula lipofucsina, que es el pigmento derivado de la digestión incompleta de las membranas internas. Se observa decremento de la fluidez membranal de los sinaptosomas y pérdida de sinapsis, dendritas y sus espinas.

Se incrementan la glía —en especial los astrocitos fibrosos— y su tamaño altera la composición lípida de la mielina. En los espacios interneuronales del hipocampo y la corteza cerebral se acumulan depósitos esféricos, llamados placas seniles, que al principio contienen la proteína β -amiloidea. Todos estos cambios alteran el funcionamiento óptimo del tejido nervioso, con las consecuentes manifestaciones clínicas, dependiendo de la zona y de la magnitud afectada (Viktoroff, 2000). Aunque todavía existen muchas incógnitas para saber a qué obedecen los cambios seniles y sus consecuencias, hay algunas teorías que sostienen la aplicación de sustancias de manera experimental, para evitar dentro de lo posible el deterioro normal y patológico de la senectud —como evitar el incremento de los radicales libres, la acumulación de la proteína amiloidea, mejorar la función de la citocromooxidasa y de otras enzimas involucradas en la producción de neurotransmisores, en especial la acetilcolina y la dopamina.

Dadas estas características, es fundamental tomar en cuenta que la neurobiología que subyace en la tercera edad es cualitativamente diferente a la que se observa en el adulto, de modo que muchas de las reacciones con los psicofármacos son diferentes no sólo en los efectos colaterales, sino también en los terapéuticos; por ejemplo, parece que los antidepresivos son más efectivos en la tercera edad, en especial los IMAO, de manera que no sólo son los efectos negativos, sino que los mismos cambios favorecen la capacidad terapéutica de algunas sustancias (Nagy y col., 1994).

Por todas estas características, es necesario considerara al anciano desde el punto de vista de la psicofarmacología como una elemento aparte.

Cambios extracerebrales

La absorción de las sustancias por parte del aparato digestivo también se afecta con la vejez, se incrementa el pH gástrico y disminuyen el flujo sanguíneo y la motilidad; estos factores afectan la absorción, en especial de los fármacos que requieren una difusión activa.

La distribución se incrementa por la mayor proporción grasa-músculo, lo cual conduce a un incremento aparente en el volumen de distribución de los fármacos liposolubles. Como todos los antipsicóticos son liposolubles, se puede incrementar su depuración renal. También disminuye la cantidad de agua corporal y la piel se torna más seca, con una menor capacidad para almacenar los medicamentos.

Los niveles plasmáticos de albúmina están disminuidos y la gammaglobulina aumenta, lo cual provoca una mayor fracción libre del fármaco, que conlleva más efectos colaterales y terapéuticos. Sin embargo, los cambios clínicos por esta alteración al parecer no son tan importantes (Salzman, 1990), sin olvidar que algunos fármacos —como los antidepresivos tricíclicos— se unen a las proteínas plasmáticas hasta 90%, alterando su distribución, su paso por la barrera hematoencefálica y su eliminación renal en edades avanzadas. El funcionamiento hepático está disminuido, por lo que incrementa la fracción no metabolizada de los psicofármacos durante el primer tránsito hepático; aunque no es bien conocido el efecto de esta alteración, la proporción de algunos metabolitos activos puede tener efecto en la capacidad terapéutica de dichos fármacos, en particular para la cimetidina, el propranolol y los antidepresivos tricíclicos.

Al disminuir la capacidad metabólica del hígado (biotransformación) para la desmetilación y la hidroxilación se incrementa la vida media y, por lo tanto, la permanencia del fármaco madre o sus metabolitos primarios, elevando los niveles plasmáticos y el efecto farmacológico general de los psicofármacos que requieren estos procesos para desintoxicarse; tiene una particular importancia la acumulación de fenitoína y fenobarbital hasta niveles tóxicos.

Las reacciones de biotransformación hepática se han dividido en dos fases (Salzman, 1990): la primera es la transformación oxidativa de las enzimas microsomales y la segunda son las reacciones de conjugación. Es la primera fase la que está afectada en la tercera edad, llevando a una acumulación de las concentraciones del fármaco en su fase estable, así como de sus metabolitos activos.

La excreción de los fármacos se abate por la disminución del flujo sanguíneo renal, la reducción en la depuración, la proporción del filtrado glomerular, la capacidad de reabsorción y la excreción por los túbulos renales, lo cual abate principalmente la depuración del litio, prolongando su vida media.

En las personas de edad la ruta parenteral puede provocar una considerable elevación sérica de la sustancia inyectada, porque los procesos de envejecimiento alteran su capacidad de almacenaje.

Desde el punto de vista farmacodinámico, el anciano constituye un grupo menos homogéneo que el de personas jóvenes, ya que muchos de los cambios son resultado de patologías que no están presentes en todos los sujetos.

Entidades nosológicas de particular interés en la senectud

Es importante tomar en cuenta que en las clínicas de población geriátrica hasta 70% padecen un trastorno mental. Algunas entidades nosológicas de los adultos, como la depresión y la ansiedad, pueden dificultar el diagnóstico, dadas las características propias de la tercera edad, donde uno de los factores determinantes es la asociación con otras enfermedades y con los fármacos que recibe contra ellas, esto es, la multimorbilidad y la polifarmacia. Por ello, es común que el clínico se vea forzado a prescribir sustancias sin tener el cuadro nosológico bien integrado.

Trastornos adaptativos

La tristeza y la angustia son parte constitutiva de la vida del anciano. En esta edad se presentan con mayor frecuencia los trastornos adaptativos, como resultado de enfermedades físicas y mentales, incapacidades y limitaciones para responder con suficiente energía y decisión a las amenazas y cambios del medio ambiente, sensación de ineficacia y vulnerabilidad por el declive físico y mental, de modo que la vejez se considera una enfermedad en sí, además de que hay que sumarle las dificultades ocupacionales y laborales, así como las pérdidas de seres queridos y situaciones gratificantes. Todas estas condiciones provocan duelos intensos y prolongados que en algunos casos requieren tratamiento.

Las manifestaciones de los trastornos adaptativos incluyen ansiedad, depresión y alteraciones en la conducta, así como la combinación de varios síntomas. Las benzodiazepinas son útiles en este trastorno cuando su manifestación principal es la ansiedad.

Las manifestaciones conductuales, como agitación psicomotora, dromomanía y vagabundeo, beligerancia, agresividad e ideas de referencia, pueden controlarse con antipsicóticos potentes, como el haloperidol o la risperidona.

Agitación psicomotora

Es el resultado de alteraciones orgánicas o vivenciales que a menudo se acompañan de manifestaciones psicóticas y confusionales. Es muy importante vigilar cuando una sustancia se suspende bruscamente, en especial los tranquilizantes, ya que son los que a menudo provocan este cuadro.

El tratamiento de elección consta de antipsicóticos potentes, como el haloperidol y la risperidona, en dosis muy bajas (0.5 mg/día), vigilando la respuesta extrapiramidal, que puede ser severa. Los antipsicóticos sedantes no son de mucha utilidad, salvo sus excepciones, ya que tienden a provocar hipotensión ortostática, sedación y mayor grado de confusión mental y agitación.

En el tratamiento de segunda línea se incluye el propranolol en dosis de 10 a 100 mg/día en los pacientes sin compromiso cardiovascular o asmático. La hipotensión ortostática es uno de los efectos colaterales que hay que vigilar.

Se ha administrado trazodona de manera experimental, la cual ha demostrado capacidad para controlar esta patología cuando se administra en dosis de 50 a 200 mg/día. Por su efecto somnífero, la trazodona puede ser un fármaco de apoyo antes de dormir. También se ha usado la difenhidramina en dosis de 25 a 200 mg/día.

La carbamazepina (200 a 500 mg/día) y el litio también se han utilizado, pero se recomienda administrarlos cuando las demás opciones fracasen, ya que los efectos colaterales, incluidos la confusión y el riesgo de caídas (sobre todo con el litio), pueden complicar el cuadro. La buspirona ha demostrado cierta utilidad en dosis de 2.5 a 20 mg/día.

Delirium

El *delirium* puede resultar de trastornos metabólicos, deficiencias alimenticias y vitamínicas, administración de sustancias con efectos hipotensores y la asociación de psicofármacos con efecto anticolinérgico muscarínico, como un antipsicótico, un antidepresivo tricíclico y un antiparkinsoniano; también puede originarse cuando los psicofármacos se aplican solos, por lo que se recomienda una apropiada valoración por parte de medicina interna y después por el área de psiquiatría.

Depresión

En la tercera edad es común que la depresión se manifieste por apatía, falta de energía, descuido y aislamiento, y que el cuadro semeje una demencia, por lo que cuando el diagnóstico no es muy claro se recomienda aplicar un antidepresivo como prueba terapéutica.

En esta etapa de la vida la depresión puede considerarse equivocadamente como producto de una enfermedad física o mental y se puede pensar que su simple tratamiento la eliminará; aunque eso puede ser cierto en un grupo de pacientes, en la mayoría se requiere un tratamiento con antidepresivos. No hay que olvidar que una depresión es una complicación común de infarto cerebral, en especial en la región frontal izquierda anterior.

Los fármacos de elección son los ISRS (fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, ritanserina, etc.) y en segunda instancia se puede recurrir a los antidepresivos tricíclicos estimulantes, como los derivados desmetilados de la imipramina y la amitriptilina; se recomienda iniciar con dosis bajas de 25 mg/día e ir incrementando la dosis según la respuesta particular de cada paciente; aun con ello, es importante vigilar la cardiotoxicidad, incluyendo una valoración electrocardiográfica en caso necesario. La dosis habitual de escitalopram es de 10 mg una vez al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg, según la respuesta individual del paciente. Generalmente el efecto antidepresivo se obtiene entre dos y cuatro semanas de tratamiento. El tratamiento de los episodios depresivos requiere de tratamiento inicial, así como también de tratamiento de mantenimiento. Después de la resolución de los síntomas durante el tratamiento inicial se requiere un periodo de tratamiento durante por lo menos seis meses para consolidar la respuesta. Los IMAO son una buena elección, además de que pueden mejorar la funcionalidad de las monoaminas involucradas en el proceso demencial. Se tiene que valorar el riesgo de los alimentos que contengan tiramina, aunque con los IMAO reversibles, como la moclobemida, no se requiere dieta y pueden usarse para mejorar cierto grado de alteración en los procesos cognitivos del envejecimiento normal y patológico. No hay que olvidar que en los pacientes con demencia mejoran las capacidades cognitivas cuando se corrige la depresión. Parece ser que en la tercera edad funcionan mejor los antidepresivos que en cualquier otra, aunque no todos los investigadores coinciden con esto.

Ansiedad

El apoyo farmacológico se tiene que prescribir sólo cuando la intensidad y la persistencia de la ansiedad incapaciten al sujeto, sin olvidar que muchas veces la ansiedad se somatiza, de ahí que los pacientes busquen ayuda médica y no psiquiátrica.

Cuando la ansiedad no es muy significativa se pueden utilizar bloqueadores beta, algunos analgésicos —como la Aspirina®— y antidepresivos con efecto sedante —como la trazodona, la paroxetina o la mirtazapina—, cuando estén indicados por sus manifestaciones depresivas. Si la ansiedad es significativa y se acompaña de insomnio, el tratamiento de elección son las benzodiazepinas en dosis pequeñas (de 1 a 5 mg/día de diazepam o el equivalente de otra), durante un periodo breve de dos a seis semanas; sin embargo, es frecuente que se necesite más tiempo. Se considera que las benzodiazepinas que no tienen metabolitos activos son de mayor utilidad, ya que no tienden a acumularse; no obstante, se recomienda que el clínico valore las reacciones individuales, ya que es común que el mejor resultado se obtenga de benzodiazepinas con metabolitos activos. El trata-

miento de segunda línea es la buspirona, que no tiene algunas características negativas de las benzodiazepinas, pero tampoco su efectividad terapéutica.

Escitalopram ha mostrado en estudios clínicos una eficacia superior al placebo en los síntomas de ansiedad de la escala de depresión MADRS, tensión interna y alteraciones del sueño. Además, los resultados de un estudio doble ciego, controlado con placebo, demostraron que escitalopram fue mejor que el placebo en la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAMA) y en el factor ansiedad de la Escala de Depresión de Hamilton (HAMD). La dosis habitual de escitalopram es de 10 mg una vez al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg, según la respuesta individual del paciente. Se recomienda continuar el tratamiento durante por lo menos 12 semanas para consolidar la respuesta y controlar regularmente al paciente para evaluar los beneficios del tratamiento.

Sueño

Hasta 40% de los ancianos se quejan de trastornos del sueño, lo cual es producto de cambios en la cantidad, composición y distribución circadiana, que conducen a una escasa satisfacción en el dormir.

En la tercera edad se reduce la cantidad de sueño y se alteran los patrones de sueño-vigilia por el proceso de envejecimiento, asociado con otras enfermedades físicas no psiquiátricas —como dolores y dificultades respiratorias, entre otras—, así como trastornos afectivos y de ansiedad y factores sociales, económicos y laborales, que empeoran la condición del durmiente. Antes de iniciar un tratamiento con somníferos es importante valorar al paciente de manera integral en lo concerniente al sueño.

El anciano pasa más tiempo en la cama intentando dormir y muestra despertares nocturnos frecuentes, además de que 75% de ellos duermen siesta y los cambios en el horario laboral, la inactividad y el tiempo libre se vuelven parte del problema, de modo que se tiene que ayudar a que el anciano los resuelva.

Desde el punto de vista fisiológico, están las alteraciones en la distribución del REM; esta etapa del sueño se ve interrumpida por espigas características del estado 2 del sueño, y un decremento notorio en la amplitud de la actividad delta (sueño de ondas lentas), trastornos más frecuentes en el hombre que en la mujer. El uso inadecuado de alcohol, nicotina y cafeína empeora el cuadro.

Algunos ancianos requieren por el resto de la vida de somníferos; cuando éste sea el caso, necesitan una estrecha vigilancia para evitar que se incremente la dosis, y mucha precaución con la asociación a otros fármacos. Particular importancia reviste valorar el efecto diurno de los somníferos, ya que el paciente puede estar en riesgo de caídas, aislamiento y falta de impulso vital. El anciano debe recibir la dosis más baja de somnífero durante el tiempo más corto.

Apnea del sueño

Hasta 87% de los pacientes añosos que se quejan de insomnio padecen también cierto grado de apnea (Mendelson, 1987), lo cual parece ser el resultado de una incapacidad del sistema nervioso central para estimular el diafragma y los demás músculos involucrados en la respiración. Aquí se recomienda mucha precaución con el uso de benzodiazepinas, ya que su efecto relajante muscular puede exacerbar esta alteración.

Otras patologías

1. La psicosis reactiva asociada con estado confusional es frecuente en los ancianos.
2. La disnomia, la anomia y otros síndromes, sin que exista demencia global, son frecuentes en la tercera edad.
3. Seudodemencia. La depresión puede ser confundida con demencia y viceversa, en especial cuando el sujeto muestra un impedimento físico o una enfermedad intercurrente.
4. El envejecimiento normal provoca incapacidad cognoscitiva, aunque no llega a ser una demencia, pero los clínicos a menudo prescriben algunas sustancias, descritas bajo el subtítulo de demencias, con el objeto de mejorar esta función en la mayor medida posible.

Psicofármacos que más se utilizan contra las alteraciones no cognitivas

Precauciones especiales

La mayoría de los psicofármacos que se usan contra los síntomas asociados de las demencias tienen utilidad en la tercera edad para patologías similares —sin que exista una demencia propiamente dicha— se describen juntos, ya que los efectos colaterales, la interacción y la farmacocinética de la tercera edad se presentan en la mayoría de los pacientes que padecen también demencia. En los países desarrollados 95% de la población mayor de 65 años de edad recibe medicamentos, que varían de 5 a 12 tipos diferentes, en un promedio 13 prescripciones al año (Salzman, 1990). Hasta 50% de ellos usan psicofármacos, que muchas veces son combinados, por lo que es necesario plantear bases racionales para una farmacoterapia útil.

Los ancianos con alteraciones neurológicas, cardiovasculares, hepáticas y renales requieren dosis y vigilancia especiales durante la administración de cualquier fármaco.

No hay que olvidar que una dieta bien balanceada, el ejercicio y la actividad social pueden ser el mejor tratamiento de muchas afecciones físicas y mentales del anciano.

Una gran cantidad de publicaciones señalan que uno de los principales factores relacionados con las alteraciones mentales de todo tipo en los ancianos son el resultado de una sobredosis o el uso inadecuado de los fármacos; hay que recordar que es en esta edad donde se prescribe el mayor número de fármacos, lo cual implica interacciones de toda índole, así como iatrogenia.

Debido a las dificultades propias de la vejez, el médico, en su desesperación por corregir las diversas manifestaciones de la multimorbilidad y olvidando los efectos colaterales, prescribe sustancias que a menudo empeoran el estado general del paciente, apartándose de su objetivo primordial, que es mejorar las funciones, de modo que a menudo se requiere una evaluación objetiva de los procesos mentales, con el fin de determinar si están afectados o no. Los estudios más objetivos son los neuropsicológicos y psicofisiológicos.

La valoración integral de un anciano es indispensable antes de la prescripción de cualquier psicofármaco; debe incluir el análisis de factores socioambientales y preguntas sobre victimización, que en la mayoría de los casos pasa inadvertida.

Según las características que en seguida se van a estudiar, en la tercera edad existen consideraciones diagnósticas específicas, enfermedades propias y tratamientos especiales (Salzman, 1990). El patrón de síntomas muestra algunas diferencias significativas respecto al adulto, lo cual modifica los criterios diagnósticos y la respuesta a los fármacos es diferente tanto en sus efectos colaterales como en los terapéuticos.

Otro factor que no debe olvidarse es que más de 90% de los pacientes psiquiátricos de la tercera edad padecen otra enfermedad no psiquiátrica, en particular cardiovascular, inmunitaria o relacionada con el área de medicina interna. Ello conlleva al uso de muchos medicamentos —algunos de ellos innecesarios—, sobredosis y remedios caseros y alternativos, que a menudo provocan iatrogenia, por lo que la eliminación o racionalización de su administración mejora al paciente considerablemente.

El uso de psicofármacos durante la tercera edad puede implicar algunos problemas, como falta de comunicación de los efectos colaterales, riesgo de alterar otros aparatos y sistemas que el mismo proceso de la vejez hace más vulnerables y peligro de caídas asociadas con fracturas de difícil reparación por osteoporosis cuando se administra cualquier fármaco con efectos sedantes, entre muchos otros trastornos más.

La sedación durante el día puede provocar letargo, ataxia, *delirium* y alucinaciones; además de abatir la capacidad de atención, concentración y aprendizaje, provoca apatía y puede desencadenar el síndrome del ocaso, que es un estado confusional y de agitación que tienen lugar al iniciarse la noche.

La presión arterial es un parámetro que debe vigilarse con atención, ya que una disminución de 20 mmHg en la presión sistólica puede ser un factor de riesgo de los psicofármacos con capacidad hipotensora; puede haber una severa hipotensión ortostática con lipotimia, provocada por una falta de perfusión sanguínea en el cerebro al momento de levantarse y ponerse de pie, que precipita mareo y ataques cardiacos; esto tiene un particular riesgo cuando el anciano se levanta en la noche para ir al baño. A menudo hay caídas con fracturas, las cuales son de particular riesgo cuando involucran el fémur y el hueso iliaco; esto puede provocar una mayor inseguridad en el anciano, así como aislamiento, empeorando así su socialización y exacerbando las patologías propias de una desaferentación ambiental. Los neurolépticos con mayor efecto hipotensor son los sedantes, como la clorpromazina y la levomepromazina; entre los antidepresivos tricíclicos está la amitriptilina, así como los IMAO, por lo que se aconseja el control esfigmomanométrico durante cada entrevista, así como la adecuada revisión de todos los medicamentos que recibe de los otros especialistas, en especial los hipotensores y los diuréticos.

Con mucha frecuencia los ancianos reciben un amplio grupo de sustancias, dado que el médico no sabe qué hacer y los prescribe más que con un criterio científico, como un ritual, u obedeciendo a algunas teorías atractivas, pero no demostradas, de cómo se puede beneficiar al paciente modificando algunos procesos enzimáticos.

El principal propósito de la psicofarmacología es mejorar los procesos mentales y no necesariamente prolongar la vida, lo cual involucra por fuerza un estado aceptable de salud del organismo como un todo. La coordinación motora puede afectarse también e incapacitar al paciente para realizar diversas actividades, hasta provocarle disartria.

Interacciones farmacológicas

La multimorbilidad del anciano conlleva el uso de varios fármacos de diversos especialistas, los cuales interactúan con la medicación psicotrópica. En ocasiones son los mismos fármacos los que provocan trastornos importantes, como apatía, insomnio, etc.

Benzodiazepinas

El proceso metabólico de las benzodiazepinas se altera en la tercera edad; las que tienen metabolitos activos desmetilados, como el diazepam, prolongan su vida media de 50 h en los jóvenes a 150 h en los ancianos, donde participa en gran medida la baja depuración del desmetildiazepam. El flurazepam es similar, con una vida media de 65 h en el paciente joven, que se prolonga hasta 200 h en el anciano. El esquema de tratamiento para administrar una dosis en días alternos puede ser

de ayuda; sin embargo, la mayoría de los pacientes prefieren la administración cotidiana.

Estas sustancias se usan mucho en la tercera edad, en especial contra el insomnio y la ansiedad. Aunque el DSM IV-TR no contempla un apartado especial para estos trastornos, la respuesta farmacológica y la necesidad de su administración requieren un apartado especial, ya que de otra manera podrían confundirse con la ansiedad situacional del adulto y pretender sólo dar el fármaco durante un periodo restringido. Es posible que la ansiedad y el insomnio de la tercera edad sean el resultado de un proceso de deterioro orgánico cerebral o que su fragilidad psíquica, resultado de un deterioro físico general, ocasione que el sujeto resulte demasiado vulnerable a las amenazas cotidianas, lo cual origina ansiedad e insomnio. Independientemente de la etiología, que por el momento se desconoce o puede ser combinada, un buen grupo de ancianos requieren el uso de benzodiazepinas durante muchos años, ya que al retirarlas y proporcionarles un placebo no se cubre de manera satisfactoria su problema, aunque al principio se recomienda prescribirlas durante el menor tiempo posible. Los casos de administración útil de benzodiazepinas se observan cuando se consumen cantidades bajas (< 5 mg/día de diazepam o su correspondiente) y no se eleva la dosis.

Los trabajos de Salzman (1990) señalan que las benzodiazepinas administradas de manera crónica en los ancianos muestran un sutil y constante deterioro de sus capacidades cognitivas, apatía, sedación y trastornos en la coordinación motora que semejan la demencia; sin embargo, los pacientes desean continuar con el tranquilizante. No hay que olvidar que las benzodiazepinas tienen un efecto más severo en las funciones cognitivas de los pacientes con demencia. Se ha discutido si el uso prolongado de una dosis constante de benzodiazepinas equivale a farmacodependencia; no obstante, el autor de este libro considera que no lo es cuando el sujeto recibe más una ayuda que perjuicios. Sin embargo, la prescripción de una benzodiazepina por tiempo prolongado (más de tres meses) requiere una valoración de los parámetros cognitivos y de ejecución para no provocar iatrogenia.

Antidepresivos

Hasta el día de hoy aún no se ha podido demostrar que un antidepresivo en particular sea más efectivo entre las personas de la tercera edad que los demás, a pesar de la buena reputación de los IMAO, por lo que debe elegirse el que tenga menos efectos colaterales, como el escitalopram. Los efectos colaterales de los antidepresivos tricíclicos son riesgosos —dada su capacidad anticolinérgica muscarínica—, como el *delirium*, los trastornos de la memoria, la capacidad cognitiva, las alteraciones del ritmo, la frecuencia y la conducción cardíacas, la hipotensión arterial, la retención urinaria (en especial cuando existe hipertrofia prostática) y el estreñimiento, entre otros problemas; estos efectos los comparten otros fármacos con la misma capacidad anticolinérgica muscarínica, como algunos antipsi-

cóticos y antiparkinsonianos. De particular importancia resulta en los pacientes con Alzheimer, ya que una de las carencias es la reducción de acetilcolina, que se agrava con estos fármacos. una de las carencias es la reducción de acetilcolina, que se agrava con estos fármacos. El metabolismo de los antidepresivos tricíclicos se retarda en edades avanzadas, por lo que se presentan niveles plasmáticos más elevados.

IMAO

Son sustancias de particular utilidad tanto en depresión como en algunas dificultades cognitivas y amotivacionales del anciano. Uno de los esquemas teóricos bioquímicos es que la MAO de anciano es más activa y su inhibición mejora varios aspectos durante esa edad. De mucha utilidad resulta en demencia de Alzheimer con depresión (Ashford y Ford, 1979; Jenike, 1985).

ANSIEDAD

Introducción

La ansiedad es una respuesta normal frente a las situaciones de amenaza, que pueden ser por la presencia o ausencia de personas, objetos, condiciones o lugares, es decir, la existencia de amenazas o carencia de seguridad. La ansiedad ayuda a guardar en la memoria los peligros a los que nos hemos enfrentado o los que suponemos, y también prepara a nuestro organismo para los riesgos —sea mediante la huida o la lucha—, así como para elaborar estrategias frente a amenazas potenciales.

Cuando la ansiedad es excesiva, persistente e indiscriminada, y además se perciben amenazas significativas que no son reales, deja de ser adaptativa e impide el desarrollo del individuo, por lo que entonces requiere tratamiento.

Los trastornos ansiosos son múltiples y representan un gran desafío, pero no se restringen a la psiquiatría, sino que abarcan el resto de la medicina y de la psicología.

Las personas que padecen ansiedad acuden con todo tipo de médicos y utilizan cualquier remedio a la mano, y una buena parte de ellas desconocen que se trata de un trastorno en las funciones mentales y no en la porción del cuerpo donde se percibe la molestia; inclusive algunos médicos tampoco se percatan de ello, ya que cuando existen palpitaciones se cree que es el corazón el que está fallando y con el agotamiento o las dificultades de concentración se piensa que faltan vitaminas; como las alteraciones se distribuyen por todo el sistema nervioso autónomo, las molestias son múltiples y en todo el cuerpo, de manera que aparecen síntomas somáticos e hipocondriasis.

La enorme capacidad de simbolización del ser humano lo hace particularmente vulnerable a estas patologías.

La ansiedad como fenómeno adaptativo

De la misma manera en que la tristeza es una reacción normal frente a las frustraciones y pérdidas, la ansiedad es una respuesta normal frente a las situaciones amenazantes. En todos los individuos puede aparecer y es un mecanismo de adaptación muy útil para prever y solucionar problemas; de ahí que suprimirla totalmente puede ser más dañino que benéfico.

Con base en la ley de Yerkes–Dodson, se puede constatar que cierto grado de ansiedad favorece las capacidades creativas del individuo, pero al rebasar el punto crítico esta capacidad disminuye marcadamente; puede apreciarse que tanto la baja de ansiedad como la ansiedad exagerada son desadaptativas. Aunque para muchas personas puede parecer que una disminución de la ansiedad puede ser una bendición, está claro que esta condición provoca demasiada confianza en el sujeto y lo conduce a no evaluar riesgos y a cometer errores, en tanto que la ansiedad exagerada provoca reacciones intensas frente a situaciones que no son una amenaza real, de modo que es inútil para separar las situaciones de peligro de las situaciones inocuas.

Si se le administra un ansiolítico a un paciente con angustia moderada, provocada por una situación vivencial difícil, se estará eliminando un mecanismo de adaptación, donde la misma ansiedad ayudará a superar dicha situación, incluso esta condición ansiosa es muy importante para que el sujeto realice una psicoterapia o implemente por sí mismo las estrategias apropiadas para enfrentar la adversidad. Por ello, antes de prescribir un ansiolítico hay que tener presente que la ansiedad es un acontecimiento normal y un mecanismo de adaptación muy útil, por lo que suprimirla por completo puede ser más dañino que benéfico, de manera que es indispensable una adecuada valoración de cada caso, aunque tampoco hay que omitir la sustancia cuando el paciente realmente la necesite.

No se debe olvidar que los trastornos ansiosos son los más frecuentes de la patología psiquiátrica: 10 a 30% de la población general los padecen durante algún momento de su vida.

Ansiedad frente a las enfermedades somáticas

Cualquier alteración en el estado de salud puede provocar ansiedad, ya que el individuo percibe que su vida está en riesgo; sin embargo, las distintas enfermedades provocan diferente magnitud de ansiedad, por ejemplo, en la angina de pecho

el paciente sufre una angustia extrema, incluso una sensación inminente de muerte, lo cual sucede en otras insuficiencias vasculares o respiratorias, ya que la vitalidad del órgano o función involucrada desencadenan un intenso estado de alarma. Algunos trastornos específicos provocan con mayor intensidad la descarga, porque están íntimamente ligados con las estructuras anatómicas, bioquímicas o fisiológicas de los centros de alarma, a saber:

1. Alteraciones mentales como depresión, inicio de una esquizofrenia y todos los trastornos ansiosos que se describen más adelante.
2. Alteraciones neurológicas que tengan un efecto estimulante directo sobre el sistema límbico, como son los tumores, los traumatismos, los trastornos vasculares, la encefalitis, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Wilson, la corea de Huntington y la epilepsia.
3. Alteraciones sistémicas que comprometen la oxigenación, como son los trastornos cardiovasculares y pulmonares; las alteraciones endocrinas que activen los sistemas de alarma mediante los neurotransmisores noradrenalina, adrenalina y dopamina, como en el hipertiroidismo, el feocromocitoma, la hipoglucemia, el síndrome carcinoide, el síndrome premenstrual, la porfiria, la mononucleosis infecciosa, el síndrome poshepatítico, la uremia y los síndromes de abstinencia por depresores del sistema nervioso central, como el alcohol y los tranquilizantes; la enfermedad de Cushing y los estados deficitarios de vitaminas B₁₂ y B₃.
4. Fármacos; incluye algunos psicofármacos como los estimulantes, las anfetaminas, el metilfenidato, los antidepresivos, los antipsicóticos (acatisia), los agentes simpaticomiméticos usados para el asma y otras condiciones neumológicas, la cafeína, la *cannabis*, el mercurio, el arsénico, el fósforo, el disulfuro de carbono, el lactato de sodio y el benceno, entre otros.

Reacción ante el peligro o síndrome general de adaptación

Si los organismos no tuvieran que enfrentarse a condiciones extremas donde está en riesgo su vida, únicamente regularían los cambios menores sin llegar nunca a estados de alarma; pero como el aniquilamiento de la vida es un fenómeno común, se han implementado respuestas defensivas que en su mayoría son fenómenos opuestos a la homeostasis, los cuales se han denominado síndrome general de adaptación.

Se trata de una respuesta integral adaptativa a las amenazas contra la supervivencia que se organiza por el sistema límbico frente a una alteración en la regulación de la temperatura, el incremento del bióxido de carbono y la disminución de la glucosa, del volumen sanguíneo y de la tensión arterial; la respuesta se pro-

voca también con la amenaza o la simbolización de una amenaza. Estos cambios originan una respuesta intensa y duradera del *locus coeruleus*, que por medio de la noradrenalina estimula el resto del sistema límbico, provocando a su vez el síndrome general de adaptación.

El síndrome general de adaptación es una reacción que, igual que muchas otras, involucra una interrelación entre los cambios emocionales que se dan en el cerebro y las funciones del resto del organismo. En este caso, es el conjunto de cambios vinculados con el sistema de defensa frente a un peligro inminente, de modo que tendrá que pelear, huir o quedarse paralizado. Estos cambios tienen el propósito de poner al organismo en la mejor condición para una situación de emergencia, por lo que se incrementan la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, con el fin de que todo el cuerpo tenga los materiales necesarios a disposición para utilizarlos. Uno de ellos es la glucosa, la cual se eleva para ser utilizada como energía inmediata por parte de los músculos, que a su vez soportaron una vasodilatación para poder recibir una mayor cantidad de sangre; el otro componente importante es el oxígeno, útil para diversos procesos metabólicos, con lo que el sujeto comienza a hiperventilar. Estos cambios los regulan principalmente la adrenalina y el cortisol. Los vasos sanguíneos periféricos disminuyen de volumen o sufren vasoconstricción, la cual tiene el fin de evitar un sangrado en caso de una lesión de la piel o de los tejidos más expuestos; las pupilas se dilatan y hay una tendencia a evacuar el intestino y la vejiga, para tener el menor peso posible.

Desde el punto de vista emocional, el individuo está ansioso antes del enfrentamiento, pero en el momento de la lucha está más tranquilo, debido a la secreción de endorfinas y otras sustancias neurales que lo hacen insensible a las lesiones de pequeña magnitud, incluso a algunas de mayor proporción. Puede suceder que el miedo lo paralice e insensibilice a las lesiones o la muerte, pero en este caso las endorfinas lo ayudan a descansar en paz. El quedarse “congelado” también se ha relacionado con la inmovilidad que algunos animales presentan para no ser vistos o comidos, porque supuestamente están muertos.

Angustia, sentimiento y emoción

Una de las clasificaciones de la angustia más útiles para la clínica es la que la separa en explícita e implícita. La angustia como sentimiento puede explicarse, en tanto que como emoción es implícita e inefable. Por ello, aun cuando creemos que podemos describir todas nuestras emociones, no es posible hacerlo, incluso en los textos de psicopatología moderna se evita la prolijidad por su imprecisión. Tampoco llegan a ser muy coherentes el sentimiento y la emoción, en especial cuando existe patología de la ansiedad, de allí que las personas que no la padecen tienen graves dificultades para entender a las que sí la tienen, molestándose por

el hecho de que el sujeto no les puede explicar a qué le tiene miedo o qué le provoca angustia, como si todo el universo experiencial pudiera resumirse en palabras.

Emoción (implícita)

La emoción se percibe como la repercusión en nuestras vísceras de los cambios mentales y viceversa; es una sensación física y mental donde participan el sistema nervioso sensitivo periférico, el autónomo, el endocrino y el muscular. Esta respuesta la orquestan la amígdala, el hipotálamo y el tallo cerebral; es inefable, por lo que resulta muy difícil que tenga acceso a las palabras y a las explicaciones. Debido a estas características se consideran manifestaciones implícitas, inconscientes y subverbales.

Por ejemplo, cuando se incrementa la frecuencia cardíaca surge el miedo, porque el sistema nervioso llega a la conclusión de que algo malo va a pasar, pero el sujeto no puede describir qué es o cuál es la amenaza. Las emociones muchas veces desarrollan su propia respuesta, independiente de la conciencia, sin llegar a ser explícitas; posteriormente, en algunas ocasiones, se pueden integrar como explícitas y conscientes, como los ataques de pánico.

Sentimientos (explícitos)

Se refiere a los pensamientos que despiertan las emociones, que son más conscientes, simbólicos y elaborados; las estructuras cerebrales que participan en este proceso son la corteza cerebral —en especial el cíngulo—, el hipocampo y los lóbulos frontales. Se considera que son manifestaciones conscientes, explícitas y, por lo tanto, verbales. El cerebro conceptualiza la información periférica dependiendo del contexto y de las experiencias individuales, para darle el símbolo apropiado (Iversen y col., 2000).

Emoción y experiencia somática o autonómica

Como bien puede desprenderse del concepto de síndrome general de adaptación, la mayoría de la experiencias emocionales comparten cambios vegetativos; esto quiere decir que en el ser humano no existe una clara diferencia entre un fenómeno visceral y uno emocional, de allí las manifestaciones psicosomáticas de la expresión humana y también de su patología.

El estrés es otro de los fenómenos más interesantes y devastadores de la experiencia humana, cuya pormenorización rebasa los intereses de la presente obra, pero en seguida se describen sus principales consecuencias e implicaciones.

Enfermedades psicosomáticas

Hasta ahora se ha descrito cómo el sistema nervioso autónomo muestra procesos fisiológicos congruentes con la adaptación, pero el organismo no es tan sabio como parece, por lo que uno de los resultados más incongruentes de las respuestas de nuestro sistema nervioso autónomo son las enfermedades psicosomáticas. Aunque todavía se debate mucho sobre el origen de estas enfermedades, algunas partes del rompecabezas comienzan a integrarse.

Uno de los factores más importantes es que, a pesar de la buena adaptación del organismo a los diversos cambios del medio ambiente, el sistema nervioso no ha evolucionado lo suficiente como para hacer una diferencia entre una amenaza física y una psicológica; esto quiere decir que deberíamos tener una respuesta diferente cuando está en peligro la integridad física que cuando la amenaza es sólo psicológica; para aclarar este concepto es necesario distinguir la reacción que deberíamos tener cuando un león nos está persiguiendo para comernos, donde necesitamos echar a andar todos los componentes del síndrome general de adaptación para huir o enfrentarnos; otra cosa muy distinta es que una persona nos ponga en ridículo o que por no pagar una deuda (amenaza psicológica) tengamos un síndrome general de adaptación, un fenómeno que ocurre por la incapacidad del sistema nervioso para separar los dos tipos de amenaza, lo cual da como resultado que nuestro organismo sufra bajo dicha información indiferenciada, conduciendo en parte a que se desencadene una enfermedad psicosomática. Veamos qué sucede teóricamente cuando una amenaza real o ficticia se presenta frecuentemente en un ser humano. Pensemos en una persona que no tiene suficientes ingresos para pagar sus deudas; en esta condición el cerebro percibe una amenaza y su única forma de reaccionar es incrementando la presión arterial y elevando la glucosa sanguínea, entre otras; ninguno de estos mecanismos de adaptación le servirá para resolver su problema económico, incluso va a tener insomnio, agotamiento por el gasto de energía que representa para el organismo estar mucho tiempo en estado de alerta y una reducción de su rendimiento laboral, que puede conducirlo a un problema económico mayor. Pero no sólo es eso, su organismo puede entonces padecer una úlcera, hipertensión arterial, colitis nerviosa, cefalea, etc., lo cual lo lleva a enfrentarse a un trastorno ansioso. Todo esto quiere decir que en lugar de ayudarlo a resolver su problema económico el síndrome general de adaptación, que en este caso más bien es de desadaptación, le provoca enfermedades que antes no tenía y por más cambios que realice el organismo lo único que logrará es un mayor grado de enfermedad —a esta respuesta también se le ha dado el nombre de disestrés, lo cual significa un estrés disfuncional. Aquí es donde notamos que el sistema nervioso está mal diseñado, por lo menos para enfrentar las amenazas del hombre moderno, en el cual la pérdida de la integridad física no es una amenaza muy constante, mientras que la amenaza psicológica se

presenta a cada instante, ya que la competitividad en el terreno intelectual, económico y de prestigio es una de las motivaciones más comunes del hombre moderno; por ello se considera que gran parte de las reacciones del sistema nervioso autónomo son obsoletas, pero como la evolución no se corrige en años sino en milenios, hay que esperar ese tiempo para obtener los cambios necesarios y no reaccionar de la manera a la que estamos acostumbrados.

Expresión de la ansiedad

Cuando el estrés es duradero el individuo puede presentar manifestaciones predominantemente somáticas, psíquicas o conductuales, donde el órgano u órganos afectados dependen de cada sujeto, así como cuál manifestación es la más aparente. Como la relación entre estas tres esferas es muy estrecha, es difícil separar cada uno de sus componentes, por lo que a veces resulta imposible considerarla diferente de un trastorno puramente físico extracerebral. En el caso de los alexitímicos, los cuales muestran importantes dificultades para expresar de manera psíquica y conductual la ansiedad, predominan las manifestaciones somáticas.

Manifestaciones conductuales

Se refiere a las diversas actitudes o posturas corporales y a la conducta que asume el individuo bajo en estado de ansiedad, que implica una mayor vigilancia y protección ante posibles o supuestas amenazas.

Una es la inquietud motora donde el sujeto no puede mantener por mucho tiempo una determinada posición, mueve las manos y los pies, se estruja las manos, se muerde las uñas o los labios, hace muecas y aparecen tics y movimientos estereotipados. Los reflejos y reacciones musculares se exacerban, de manera que padece dolores musculares en la espalda y la parte posterior del cuello, entre otras regiones, así como la postura de inseguridad, donde el sujeto demuestra su aprensión.

Manifestaciones psíquicas

El sujeto siente la inquietud torturante de estar en peligro o ser vulnerable en su integridad física o psíquica, tensión emocional, desasosiego, zozobra, congoja y preocupación, “como si fuera a ocurrir algo malo de un momento a otro, sin saber exactamente qué, quién y de dónde procede la amenaza”, por lo que el sujeto está alarmado o aterrorizado, y en un estado de aprensión expectante.

Asimismo, aparecen preocupaciones inmotivadas, que son pensamientos iterativos y exagerados sobre la propia salud, el futuro, el trabajo, la sociedad, la fa-

milia o la vida después de la muerte. Ello provoca en el sujeto diversas incapacidades, como dificultad en la atención y concentración, trastornos de memoria y, en consecuencia, escaso rendimiento laboral, escolar y social; también elabora mecanismos de protección para dicha amenaza que lo tienen demasiado atareado, provocando duda, irresolución, astenia, apatía, fatiga física y mental, y desorganización de pensamiento y acción para responder a las amenazas o exigencias reales de la vida cotidiana. Otra de las manifestaciones más frecuentes es la hipervigilia, que provoca insomnio, sueño superficial y no reparador, pesadillas, inquietud mientras duerme, despertares frecuentes, impaciencia y reacciones emocionales exageradas. La irritabilidad es otra de las conductas más notorias, pues el sujeto se molesta con facilidad, no tolera los estímulos normales ni las frustraciones, mostrando actitudes agresivas o de desaprobación. Las alteraciones perceptuales más frecuentes son la desrealización, la despersonalización y las ilusiones.

Manifestaciones somáticas o autónomas

Se relacionan directamente con la preparación del organismo para el combate o la huida, coordinados por el sistema de alarma cerebral, y fueron denominadas por Selye (1978) como síndrome general de adaptación, antes descrito. Pero cuando la amenaza es crónica y tienen una duración prolongada, se percibe un incremento en la frecuencia cardíaca, palpitaciones, extrasístoles, variaciones en la presión arterial, dificultad para respirar, sensación de falta de aire o asfixia, tos, temblor, mareo, sudoración, palidez y manos húmedas y frías. Las manifestaciones gastrointestinales incluyen náusea, vómito, agruras, incremento del peristaltismo, diarrea, sequedad de boca (xerostomía), sed, hambre o anorexia. Los genitourinarios son polaquiuria, disfunción eréctil, eyaculación precoz, frigidez, anorgasmia, trastornos en el ciclo menstrual, disuria y dispareunia.

Ansiedad patológica

1. La disminución o la sobrecarga de ansiedad es desadaptativa. Como se mencionó, una disminución de la ansiedad puede provocar dificultad para entender situaciones donde existe una amenaza, por lo que al no tomar las precauciones apropiadas pueden cometerse equívocos significativos que ponen en peligro la integridad o el bienestar del sujeto; por ello, las personas con un elevado umbral a la ansiedad cometen a menudo transgresiones sin importarles las consecuencias; esto sucede en la personalidad antisocial, en la manía y bajo la influencia de diversos depresores del sistema nervioso central, como el alcohol, que es el más común.
2. En los trastornos por incremento de la ansiedad las personas no olvidan ni disminuyen su ansiedad frente a situaciones amenazantes que ya no existen

y es poco probable que se vuelvan a presentar; en algunos casos sólo supieron de ellas por referencia o se las imaginaron, aunque perciben esas situaciones como inmediatas, amenazantes e incontrolables.

3. Los trastornos de la expresión de la ansiedad se presentan en los pacientes con lesiones de la corteza cerebral y en casos de esquizofrenia, donde sus rostros no manifiestan apropiadamente sus estados emocionales, lo cual conduce a un conflicto con el interlocutor.

Tratamiento farmacológico por síntomas

Con el propósito de llevar a cabo el tratamiento farmacológico apropiado, los trastornos ansiosos se han subdividido en grupos de síntomas, ya que en la mayoría de los casos se requiere una aproximación individual para combatirlos. A la fecha la segregación más útil es la ansiedad psíquica y somática (Iversen y col., 2000).

Ansiedad somática

1. **Tensión motora.** Se manifiesta como temblor, contracciones, sacudidas, agotamiento, tensión y dolores musculares. Estas alteraciones responden sobre todo a las benzodiazepinas.
2. **Hiperactividad vegetativa.** Se presenta una sensación de asfixia, dificultad en la respiración, palpitaciones, taquicardia, sudoración, manos frías y húmedas, sequedad de boca, mareo o sensación de inestabilidad, náusea, diarrea, micción frecuente, dificultad para tragar y sensación de nudo en la garganta. Estos componentes vegetativos pueden tratarse con bloqueadores beta, como el propranolol, los cuales son de particular efectividad en las palpitaciones, la taquicardia y la sudoración.
3. **Hipervigilancia.** El sujeto responde con alarma exagerada, irritabilidad y dificultad de concentración para conciliar y mantener el sueño. El tratamiento más específico son las benzodiazepinas.

Ansiedad psíquica

El sujeto siente una inquietud torturante, se percibe atrapado o al borde de un peligro y vive con la sensación de vulnerabilidad a su integridad física o psíquica, tensión emocional, desasosiego, zozobra, congoja y preocupación. Estas alteraciones responden a los antidepresivos, aunque por lo general tienen que combinarse con tranquilizantes.

Síndromes específicos

Los medicamentos para combatir los trastornos por ansiedad y estrés son muy variados; aunque en muchos manuales se habla de medicamentos de primera línea, la mayoría de los estudios no concluyen lo mismo, de manera que a menudo se requieren combinaciones y pruebas con las sustancias que se exponen. Paradójicamente, los antidepresivos son los de primera elección y no los tranquilizantes, lo que conduce a preguntarse si estas alteraciones comparten la química de la depresión. Aunque por el momento no se cuenta con una respuesta clara, cuando no se trata un trastorno ansioso es común que se presente depresión (Gorman y col., 2002).

La infancia y la adolescencia presentan características específicas en cuanto a síndromes ansiosos, además de que durante estos periodos y en la vejez el grado de ansiedad general es más elevado que en los adultos. Muchos de los trastornos por ansiedad se inician en la infancia y pueden permanecer durante toda la vida, pero la mayoría son autolimitados a eventos específicos.

Trastorno de pánico con y sin agorafobia

Síntomas principales

Hace poco se creía que el tratamiento farmacológico estaba encaminado a eliminar sólo los ataques de pánico y que ello mejoraría la ansiedad anticipatoria, la agorafobia y la evitación fóbica, pero los estudios mostraron que esta aproximación estaba equivocada (Papp, 2000, p. 1490).

Tratamiento

Los fármacos de elección son la venlafaxina, los ISRS y los IMAO (moclobemida). Un amplio estudio (Gorman y Shear, 1998) encontró que los ISRS son superiores a la imipramina y el alprazolam. Los fármacos de segunda línea son los antidepresivos tricíclicos, como la imipramina. La mayoría de los pacientes requieren dosis terapéuticas antidepresivas; aquí vale la pena señalar que estos pacientes responden con una hiperestimulación (ansiedad, insomnio y taquicardia) a las primeras dosis de todos los antidepresivos, por lo que se recomienda iniciar con dosis muy bajas —10 mg/día o menos— e incrementarlas según la respuesta de cada paciente; a menudo se requiere combinarlos con benzodiazepinas. Para obtener los mejores resultados hay que aguardar entre 8 y 12 semanas. La nortriptilina y la clorimipramina también han demostrado un efecto similar al de la imipramina, pero no así la maprotilina (Gorman y col., 2002). En el caso de

la fluoxetina se recomienda iniciar con dosis bajas, en especial si existe el antecedente de hiperestimulación a otros antidepresivos, y utilizar 5 mg/día o incluso menos (Roy-Byrne y Wingerson, 1992).

Algunas pruebas señalan que para controlar la evitación fóbica se requieren dosis superiores de antidepresivos a las que son útiles para los ataques de pánico; además, bajo tratamiento farmacológico, lo primero que se controla son los ataques de pánico (cuatro a ocho semanas), después la ansiedad anticipatoria (6 a 12 semanas) y finalmente la evitación fóbica (más de 10 semanas) (Gorman y Shear, 1998, y Gorman y col., 2002).

Las benzodiazepinas son fármacos de apoyo; las que mejor reputación terapéutica tienen en esta patología son el clonazepam en dosis de 0.5 a 3 mg/día, el alprazolam de 0.4 a 3 mg/día —aunque otros autores observan que en ocasiones se requieren hasta 10 mg/día— y el lorazepam de 2 a 4 mg/día (Schweitzer y col., 1990). Para utilizar sólo estos tranquilizantes es importante saber que el paciente no tenga síntomas de depresión, ya que ésta puede empeorar.

Si se utiliza escitalopram se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis única de 5 mg diarios durante la primera semana, antes de incrementar la dosis a 10 mg diarios. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg, según la respuesta individual del paciente. La máxima eficacia en el tratamiento de los trastornos de pánico se alcanza al cabo de aproximadamente tres meses de tratamiento.

El tratamiento combinado con benzodiazepinas se indica desde un principio en los casos de ansiedad importante, que resulta ingobernable con los antidepresivos; éstos se asocian durante un tiempo y después se retiran las benzodiazepinas.

A los ISRS se les han añadido antidepresivos tricíclicos y litio, y se han usado como coadyuvantes el pramipexol —un antiparkinsoniano—, la gabapentina, el ácido valproico, el opipramol y la buspirona, pero todos ellos son una alternativa terapéutica en etapa experimental.

En compañía de crisis de pánico o situaciones fóbicas se han administrado antidepresivos tricíclicos, IMAO y benzodiazepinas: alprazolam y clonazepam.

Las crisis de angustia pueden llegar hasta el pánico y son autolimitadas a unos minutos o a horas, y no representan un fenómeno estable y constante, por lo que deberán prescribirse los fármacos como preventivos.

Duración del tratamiento

Un buen grupo de pacientes tomarán el fármaco durante algunos meses y podrán discontinuarlo por un tiempo; se enfrenta un trastorno crónico y al parecer las recaídas son más frecuentes cuando se trata sólo con benzodiazepinas que cuando se trata con antidepresivos, o una combinación de ambos; quizá el síndrome de abstinencia a las primeras puede ser parte de la recaída.

En general se considera que el tratamiento debe durar al menos un año (Gorman y Shear, 1998, p. 14), pero es importante considerar también la adaptación del paciente a su medio social y laboral, para lo cual las psicoterapias son de vital importancia.

Casos resistentes

Los antidepresivos pueden combinarse con antiepilépticos, como la carbamazepina y el ácido valproico, pero hay que revisar si el paciente consume drogas, como dosis elevadas de cafeína, cocaína, marihuana o alcohol; asimismo, es necesario valorar la comorbilidad con el insomnio, la depresión y otras enfermedades no psiquiátricas. En los pacientes que desencadenan el ataque de pánico por el uso de cocaína, marihuana u otras sustancias, los fármacos de mayor utilidad son los antiepilépticos; esto se ha relacionado con el fenómeno *kindling* (Papp, 2000, p. 1495).

En lo que concierne a las psicoterapias, la cognitivo-conductual y la desensibilización sistemática pueden asociarse con el uso de fármacos; al parecer con el resto también puede ser útil la combinación, aunque no existen estudios bien diseñados que lo avalen.

Agorafobia sin pánico

Síntomas principales

Las manifestaciones son semejantes a las crisis de pánico, pero sin el componente total del ataque, además de orinarse sin darse cuenta, enfermarse y tener miedo de pedir ayuda y otras situaciones embarazosas en público.

Tratamiento

La imipramina tiene un buen efecto terapéutico, aunque al parecer todos los ADT y los IMAO pueden ser de ayuda. Las dosis de los ADT pueden ser pequeñas —25 mg/día—; no obstante, en otras ocasiones hay que subirlas a los niveles terapéuticos antidepresivos (150 mg/día).

La clorimipramina se ha considerado uno de los mejores ADT para el tratamiento de la agorafobia con ataques de pánico. El escitalopram, la fluoxetina y otros ISRS han demostrado también una buena capacidad terapéutica en dosis de 5 a 10 mg/día en los niños y de 20 a 40 mg/día en los adultos.

Para la expresión vegetativa de los síntomas ansiosos, como la disnea, el mareo, las palpitaciones, el temblor, las náuseas o las parestesias, pueden ser de ayuda las benzodiazepinas y los betabloqueadores. Estos mismos tranquilizantes

también pueden ser de utilidad cuando se administran poco tiempo antes de exponerse a una situación fóbica, lo cual resulta de mucha ayuda en el tratamiento de desensibilización sistemática.

Fobias

Síntomas principales

Se trata de un miedo circunscrito a un estímulo, como hacia algunos animales, a sangrar y a las alturas, entre muchos otros. La ansiedad anticipatoria y la conducta de evitación son elementos psicopatológicos importantes que se han tratado con benzodiazepinas.

Ante el enfrentamiento inminente puede haber pérdida de conciencia por síncope vasovagal. Entre las consideraciones más importantes para el tratamiento de todas las fobias está la ansiedad que el sujeto presenta cuando se enfrenta al objeto o situación temida, es decir, no es un trastorno que está presente de manera permanente.

Por otro lado, la conducta de evitación aparece casi siempre.

Tratamiento

Para el manejo de la ansiedad anticipatoria se han utilizado las benzodiazepinas, sobre todo en los sujetos que le temen a la extracción de sangre, a los viajes en avión, a las alturas o a los elevadores, etc., o cuando se les está aplicando una terapia de desensibilización sistemática. Los IMAO y los ISRS son los fármacos de elección como tratamiento crónico y la clorimipramina parece tener una efectividad similar a la de ellos.

La mayoría de las fobias que se inician en la infancia desaparecen sin tratamiento, de modo que la interpretación de cualquier resultado terapéutico deberá ser muy cuidadosa; no obstante, las que persisten hasta la adultez no remiten sin tratamiento (DSM-IV-TR).

Barbitúricos en el tratamiento conductual y desensibilización sistemática de la fobia

El medicamento que ha resultado tener mayor utilidad es el tiopental sódico, que es un barbitúrico de acción corta utilizado para el tratamiento de la desensibilización sistemática por inhibición recíproca. El sitio donde se lleve a cabo esta intervención debe contar con un reanimador y un tanque de oxígeno, en caso de hipersensibilidad al tiopental.

Antes de su aplicación se tienen que descartar patologías que pueden sufrir afección por la administración de barbitúricos, como es el caso de la porfiria y similares. No se deberán comer sólidos durante las tres horas previas al tratamiento. Después del tratamiento el paciente deberá permanecer en la sala de espera el tiempo suficiente para que no sufra mareo y no podrá conducir vehículos durante el resto del día. El paciente deberá colocarse en una posición reclinada cómoda, para aplicarle 50 mg de tiopental sódico en solución acuosa a 2.5%; este fármaco se administra por vía intravenosa en forma de bolo para provocar un estado de tranquilidad de cuatro a seis minutos, en los que el paciente se encontrará física y mentalmente alerta. Al paciente con los ojos cerrados se le induce a imaginar un ataque en el que haya tenido ansiedad fóbica, teniendo en mente siempre el efecto tranquilizante del barbitúrico. En seguida se le insta a imaginar otro ataque en el futuro y se le afirma que puede controlarlo, disminuirlo o eliminarlo por medio de la ejercitación. Pasados entre 10 y 15 min, y sin el fármaco, el paciente repite estos ejercicios; en estos momentos el efecto del tiopental es menor que durante los primeros seis minutos. En los días siguientes debe intentar disminuir los ansiolíticos que está tomando y se le instruye con algunos ejercicios de relajación simple, donde practique con la asociación de la imagen que guarda de la crisis fóbica y con la respuesta de relajación obtenida con el tiopental; los ejercicios se deben realizar por lo menos dos veces al día.

Para dicho tratamiento también puede aplicarse benzodiazepinas por vía oral; sin embargo, los ejercicios de asociación fobia-relajación deben realizarse cuando se obtenga el mayor beneficio por el efecto del fármaco, lo que en general corresponde a unos 30 min después de su ingestión. Este procedimiento se realiza dos veces por semana durante dos semanas y luego una vez a la semana durante cuatro semanas.

Fobia social

Síntomas principales

Se trata de un exagerado temor a la evaluación de los demás durante el acto de comer, de firmar (calambre del escribano), de hablar y de orinar en un excusado frente a los demás, por lo que puede tratarse de una enfermedad profesional en el caso de los músicos, cantantes y actores; también se le ha llamado ansiedad de ejecución.

Tratamiento

Responde favorablemente a los betabloqueadores administrados un par de horas antes de la exposición. No obstante, cuando la fobia presenta una mayor cantidad de síntomas, los ISRS, en particular el escitalopram, la paroxetina y la sertralina

son los fármacos de elección, pero también es útil el citalopram, aunque la clorimipramina y los IMAO parecen tener una efectividad similar a éstos. Los antidepresivos se prescriben durante algunos meses en dosis menores que en el caso de una depresión (Gorman y col., 2002).

La dosis recomendada de escitalopram para el manejo de la fobia social es de 10 a 20 mg cada 24 horas.

Se ha reportado que algunos trastornos de personalidad de larga duración conceptualizados como hipersensibilidad en las relaciones interpersonales e incomodidad para la socialización, como el trastorno evitativo, responden favorablemente a la administración de fenelzina (de 30 a 90 mg/día) durante seis semanas y posiblemente a la moclobemida (de 150 a 600 mg/día). Otro aspecto es la fobia social producto de alteraciones médicas, como es el caso del temblor en el paciente con síndrome de Parkinson, lo cual provoca en el sujeto que la padece una hipersensibilidad a la socialización; dichas manifestaciones pueden mejorar con el tratamiento experimental de fenelzina, sin que la patología de fondo cambie en lo más mínimo.

Trastorno obsesivo–compulsivo

Síntomas principales

Las obsesiones son trastornos en las ideas, impulsos, pensamientos o imágenes, en tanto que las compulsiones son el elemento conductual.

Tratamiento

Los medicamentos que más ayudan son los que incrementan la serotonina cerebral: la clorimipramina (de 50 a 200 mg/día) es el tratamiento de elección, seguido por la fluoxetina (de 20 a 60 mg/día), la paroxetina (de 20 a 60 mg/día) y la fluvoxamina. Del grupo de las benzodiazepinas, el clonazepam es el que tiene la mejor respuesta, seguido por el resto. La clorimipramina se usa en dosis iniciales de 25 mg/día, dependiendo de la respuesta del paciente; sin embargo, pueden aplicarse las dosis antidepresivas convencionales; este fármaco abate la mayoría de los síntomas obsesivo–compulsivos con mayor efectividad a los dos meses de tratamiento (Insel y col., 1983). Una mejoría significativa se obtiene sólo en 50% de los casos, de manera que se tiene que asociar —en particular con las benzodiazepinas (alprazolam y clonazepam)— para obtener mejores resultados. Al suspender la clorimipramina algunos pacientes sufren recaída (Pato y col., 1988).

Es el trastorno ansioso que menos responde al tratamiento y el de más difícil control farmacológico (Papp, 2000, p. 1496). Se requiere mantener el antidepresivo por lo menos 10 semanas para ver la respuesta terapéutica.

Antes de cualquier intervención con fármacos es importante evitar el frecuente error de confundir la personalidad con el trastorno obsesivo-compulsivo; para la primera no existe ninguna sustancia útil, por lo que la intervención con medicamentos se restringe sólo al trastorno. Algunos pacientes muestran muchas ideas de autorreproche y conducta sin propósito, pero sin manifestar ansiedad. En estos casos también resulta útil sólo la clorimipramina.

En los casos de lentitud obsesiva primaria pocas veces el sujeto reporta ansiedad, salvo cuando se le impida realizar sus rituales, de modo que no siempre es necesario administrar una benzodiazepina.

Los intentos por subdividir esta patología con un propósito farmacoterapéutico, es decir, administrando clorimipramina, ISRS o IMAO, no han dado resultado hasta el momento. La aproximación más interesante ha sido la que separa a los pacientes predominantemente obsesivos de los que presentan un componente más severo de compulsión; sin embargo, tampoco es posible la aplicación del fármaco con base en este esquema. La mayoría de los estudios muestran que con los fármacos pueden eliminarse por completo todos los síntomas en 30% de los pacientes y que en el resto se reducen con mayor proporción las obsesiones, mientras que las conductas rituales son más resistentes. Los pacientes más crónicos y disfóricos son los que mejores resultado obtienen.

Escitalopram ha mostrado un efecto benéfico y clínicamente significativo en la calidad de vida de los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo (TOC), según la evaluación hecha mediante las escalas SF-36 (cuestionario de salud abreviado de 36 ítems sobre resultados médicos) y SDS (escala de discapacidad de Sheehan). La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente la dosis puede incrementarse a 20 mg al día. Como el TOC es una enfermedad crónica, los pacientes deben ser tratados por un periodo suficiente para asegurarse de que están libres de síntomas. Este periodo puede ser de varios meses o incluso mayor.

Los IMAO son los medicamentos de segunda línea y también pueden combinarse, siguiendo las precauciones apropiadas, cuando el trastorno es muy resistente a los antidepresivos tricíclicos. Incluso antes del descubrimiento de la clorimipramina como el fármaco de elección, los IMAO eran la primera alternativa. La tranilcipromina (20 mg/día) y la fenelzina (de 30 a 90 mg/día) fueron las más usadas. Los pacientes que mejor respondieron a estos fármacos fueron los que también tenían mucha ansiedad y crisis de pánico. La imipramina (150 mg/día) ha proporcionado ayuda a pacientes con una obsesión monotemática —como la evacuación intestinal sin rituales o la depresión; en este caso el autor de esta obra la compara con una fobia social.

La trazodona (200 mg/día) proporcionó un buen efecto antiobsesivo en un paciente que además tenía tricotilomanía y que no había respondido a los fármacos de primera línea, aunque el tratamiento aún es experimental.

Hace varias décadas algunos teóricos sospecharon que las manifestaciones obsesivo-compulsivas eran producto de una depresión enmascarada, por lo que respondían a los antidepresivos; sin embargo, aún no existe indicio alguno de que éste sea el caso, ya que la mayoría de los antidepresivos no son útiles contra el trastorno obsesivo-compulsivo; incluso en algunos pacientes se ha tenido que añadir otro antidepresivo para eliminar las manifestaciones de la depresión, ya que la clorimipramina no era suficiente; esto significa que en algunos sujetos disminuyen los síntomas obsesivo-compulsivos sin cambio alguno en la depresión. Por otro lado, los pacientes sin depresión, pero con un trastorno obsesivo-compulsivo, responden bien al fármaco. El efecto terapéutico de todos estos fármacos puede ocurrir sobre todos los síntomas o sobre algunos en especial, sea de manera parcial o total; por ejemplo, un paciente puede experimentar la eliminación completa de todos los síntomas, en otro se eliminan sólo las obsesiones y algunas conductas basadas en rituales permanecen, y en otro más continúan presentes las obsesiones, aunque sin la fuerza emocional que tenían antes, es decir, las experimenta, pero no lo entorpecen en el desempeño de sus actividades. En otros casos el psicofármaco actúa sólo como facilitador para otra terapia, donde el paciente no obtiene beneficio alguno en los síntomas, sino que el fármaco le sirve únicamente para que la terapia conductual de exposición pueda llevarse de manera apropiada. También puede suceder que un paciente con un trastorno obsesivo-compulsivo esté muy deprimido y no pueda responder bien a la psicoterapia, de manera que el uso de un antidepresivo para eliminar la depresión es el prerrequisito para el inicio de la mejoría global, sin que el fármaco tenga un efecto directo sobre las manifestaciones obsesivo-compulsivas.

Estrategias para el incremento de los efectos terapéuticos de la clorimipramina y la fluoxetina

Las benzodiazepinas, en particular el clonazepam y el alprazolam, constituyen un tratamiento ansiolítico coadyuvante en el efecto de la clorimipramina, el escitalopram y la fluoxetina, sobre todo al inicio. Sin embargo, cuando los antidepresivos disminuyen los síntomas obsesivo-compulsivos, se abate al mismo tiempo la ansiedad sin necesidad de continuar con los ansiolíticos. Al parecer, la ansiedad en el trastorno obsesivo-compulsivo es secundaria, de manera que, a excepción del primer periodo de tratamiento, no se recomienda el uso de los ansiolíticos, salvo excepciones.

Los ansiolíticos, exceptuando el clonazepam (Hollander y Pallanti, 2002), no han demostrado con claridad un efecto antiobsesivo cuando se administran como único fármaco, a pesar de que existen muchos estudios de las diferentes benzodiazepinas; es por ello que se asocian con la medicación principal como fármacos de apoyo, de forma que cuando no existe ansiedad su efecto sobre este trastorno

es nulo o por lo menos mínimo. Incluso está por determinarse si las benzodiazepinas tienen un efecto ansiolítico como fármaco único en esta patología.

Hasta la fecha, la adición de litio, fenfluramina, buspirona en dosis de 60 mg/día (Grady y col., 1993; McDougle y col., 1993), antipsicóticos, hormona tiroidea, triptófano u otro antidepresivo (ADT con IMAO) no ha sido útil, con excepción de reportes anecdóticos o experimentales (Grady y col., 1993). La LSD es un tratamiento experimental cuyos riesgos no lo hacen recomendable; sin embargo, existen reportes de que algunos pacientes se han beneficiado. Para el trastorno obsesivo-compulsivo resistente a los tratamientos convencionales se han aplicado experimentalmente pulsos intravenosos de clorimipramina.

Síntomas secundarios y complicaciones

La depresión es una complicación frecuente que ha llevado a tratar a los pacientes con la adición de otro antidepresivo (moclobemida, un IMAO) a los tricíclicos, con buenos resultados.

El ácido valproico y la carbamazepina pueden ser de ayuda para las alteraciones en el EEG y los trastornos neurológicos, aunque todavía no existen estudios bien diseñados que afirmen esto categóricamente. Cuando las manifestaciones obsesivas se asocian con reacciones autoinmunitarias encefálicas, la plasmaféresis y los antibióticos, o ambos, son los tratamientos de elección.

El abuso de fármacos, en especial los tranquilizantes, deberá tenerse siempre presente. En los pacientes con antecedentes de trastorno bipolar los antidepresivos pueden ocasionar un episodio maniaco. En estos casos debe añadirse litio a la clorimipramina; este metal se ha utilizado para tratar el trastorno obsesivo-compulsivo, pero su efectividad es baja, por lo que su uso sólo se recomienda cuando los fármacos de primera línea no proporcionen resultados benéficos, pero al parecer se requiere un diagnóstico dual para que se observen sus beneficios. El litio también se ha utilizado asociado a los antidepresivos, pero no se ha demostrado que incremente su efecto antiobsesivo (Jenike, 1992).

Cuando un paciente esquizofrénico tiene manifestaciones obsesivo-compulsivas, la clorimipramina no es la mejor opción, ni siquiera asociada con el antipsicótico; en estos casos éste es el más eficaz.

Algunos pacientes con un trastorno obsesivo-compulsivo muy severo pueden parecer psicóticos, o sea, semejan una idea delirante, por ello se han utilizado los antipsicóticos; sin embargo, su capacidad terapéutica parece ser menor que la obtenida con los antidepresivos o los ansiolíticos. Aunque se han probado antipsicóticos incisivos como el haloperidol o la trifluoperazina, los que parecen ayudar más son los sedantes como la clorpromazina y la olanzapina; por ello se ha sugerido que el efecto de estas sustancias es más bien tranquilizante que propiamente antiobsesivo, de manera que un antipsicótico puede asociarse como fármaco de

apoyo. Debido a que es común que estos pacientes reciban antipsicóticos durante un tiempo prolongado, se recomienda verificar si tienen un verdadero efecto terapéutico, y en caso de que sea afirmativo, no deberán prescribirse por un periodo prolongado, debido al riesgo de discinesia tardía.

Algunos pacientes tienen únicamente pensamientos obsesivos, pero sin ningún ritual asociado, por lo que responden también a la clorimipramina.

Estrés postraumático

Síntomas principales

Se manifiesta como pesadillas y fenómenos de *flashback* (el sujeto revive la experiencia traumática), y síntomas de anestesia emocional, evitación y supresión activa de malos recuerdos; puede haber episodios disociativos, pensamientos recurrentes e intrusos, depresión y ansiedad. A menudo resulta de un abuso sexual y físico en la infancia. La sobreexcepción del sistema nervioso central incluye crisis de pánico, crisis convulsivas y trastornos del sueño, en particular insomnio.

Tratamiento

Se encamina a corregir los síntomas presentes en cada paciente, ya que una aproximación farmacológica integral no ha dado resultados útiles, de modo que el tratamiento sólo es de apoyo y experimental, y sus resultados son escasos. El tratamiento de elección consiste en ISRS, como el escitalopram, la fluoxetina y la sertralina; como segunda opción se pueden utilizar los antidepresivos tricíclicos, en especial la clorimipramina, y los IMAO contra los pensamientos intrusos (142:956). La imipramina resulta útil contra los *flashbacks* (140:509).

La clonidina y el propranolol se han usado como tratamiento experimental contra el sobrecogimiento (Pynoos y col., 1991). Se recomienda precaución al prescribir benzodiazepinas, dado el riesgo de abuso. La clonidina y el propranolol pueden ser de ayuda para las manifestaciones autonómicas. El litio y la carbamazepina pueden disminuir la sobreexcepción frente a condiciones estresantes menores, así como al sentimiento de que se pierde el control. Los antipsicóticos sedantes se han usado como apoyo para los otros psicofármacos.

Los síntomas más difíciles de controlar son la anestesia emocional, donde el sujeto no siente ningún cariño ni tiene la capacidad de intimar, y la apatía; parece que la fluoxetina en dosis de 80 mg/día muestra un efecto útil (Papp, 2000, p. 1498). La lamotrigina, un antiepiléptico, tiene buena capacidad contra la evitación y la anestesia emocional, aunque este tratamiento es sólo experimental (Gorman y col., 2002).

En la infancia se presenta falta de interés en las actividades propias de la edad y sensación de que el futuro se acorta o no existe, por lo que los afectados no creen que puedan casarse o terminar una carrera; uno de los síntomas más específicos es que creen que pueden hacer profecías. Este trastorno es resistente a todo tipo de terapia y a menudo gratifican al sujeto, porque piensa que tiene capacidades muy por encima de los demás y algunos pueden tener mucho éxito popular y económico.

En la infancia la meta del tratamiento farmacológico es evitar o reducir la posibilidad de que se perpetúen los síntomas, en particular la incapacidad emocional y las alteraciones en la identidad (personalidad múltiple); desafortunadamente, no existe hasta la fecha un tratamiento farmacológico confiable contra estas manifestaciones.

Uno de los indicios para contemplar el uso de fármacos es cuando se presenta una alteración importante y persistente en el dormir. En este caso las benzodiazepinas o los antipsicóticos sedantes, como la clorpromazina y la levomepromazina, pueden ser útiles agentes somníferos. En estudios experimentales la clonidina ha proporcionado mejoría frente a los componentes fisiológicos del sueño, mejorando las parasomnias. La ciproheptadina se ha usado experimentalmente contra las pesadillas en esta patología (157:1524).

Estrés agudo

Tiene las mismas características del estrés postraumático, pero se presenta en el primer mes del evento traumático. Se han utilizado principalmente tranquilizantes, pero se está investigando el efecto profiláctico de los antiepilépticos, en particular de la gabapentina.

Ansiedad generalizada

Síntomas principales

Se manifiesta como una ansiedad y preocupación excesivas, poco realistas e incontrolables, y múltiples quejas somáticas, lo cual explica las visitas con diversos médicos. Se trata del trastorno mental diagnosticado con mayor frecuencia en los adultos (8.3%), pero en los niños no existen estudios comparativos y se considera que puede ser igual de frecuente.

Recientemente se ha demostrado utilidad con la venlafaxina. Los antidepresivos tricíclicos tienen un buen efecto terapéutico, que se manifiesta hasta las seis semanas, en comparación con el de las benzodiazepinas, las cuales logran un

efecto similar durante la primera semana. Para el tratamiento se deberá valorar la posible asociación de estas sustancias, así como el riesgo de farmacodependencia por parte de las benzodiazepinas y de efectos colaterales anticolinérgicos por parte de los antidepresivos tricíclicos. La asociación de imipramina y buspirona resulta útil (157:1972). La sudoración, las palpitaciones y el temblor responden a los betabloqueadores. Se han usado tropisetron y serazepina de manera experimental (Papp, 2000, p. 1496).

La eficacia de escitalopram en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) se demostró en tres estudios controlados con placebo, de dosis flexible, multicéntricos de ocho semanas que compararon 10 a 20 mg/día de escitalopram con el placebo en pacientes de consulta externa entre 18 y 80 años de edad que cumplieron los criterios de DSM-IV para TAG. En los tres estudios escitalopram mostró mejoría promedio sustancialmente mayor que el placebo en la Escala de Hamilton de Ansiedad (HAM-A).

La dosis habitual de escitalopram es de 10 mg una vez al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg, según la respuesta individual del paciente. Se recomienda continuar el tratamiento durante por lo menos 12 semanas para consolidar la respuesta y controlar regularmente al paciente para evaluar los beneficios del tratamiento.

Casi todos los psicofármacos se han probado en ansiedad infantil, pero sólo los antipsicóticos sedantes —como la clorpromazina—, las benzodiazepinas y los antidepresivos tricíclicos han demostrado un grado confiable de efectividad. En el caso de los antipsicóticos potentes, existen reportes (Linnet, 1985) de que el haloperidol y el pimozide pueden desencadenar fobia escolar.

Trastornos afectivos o del estado de ánimo

Los estados de ánimo son condiciones emocionales que matizan las experiencias de la vida, sea en el sentido depresivo o eufórico; se habla de una alteración cuando se incrementa esta condición, convirtiéndose en una conducta desadaptativa (ver DSM-IV-TR). Los estados extremos son la depresión y la manía, pero van desde la depresión psicótica, la depresión mayor, la subdepresión, la eutimia, la hipomanía y la manía, hasta la manía psicótica.

DEPRESIÓN

La depresión se caracteriza por un humor disfórico, pérdida del interés y del placer, alteraciones en el apetito y el sueño, alteraciones psicomotoras, letargo, preocupaciones y sentimientos de minusvalía y culpa, dificultades en la concentración y pensamientos de muerte y suicidio.

La mayoría de los investigadores (Hirschfeld, 2002) consideran que la depresión es un trastorno heterogéneo y que en algunos de los subtipos se conoce bien su respuesta al tratamiento; no obstante, en otros casos la respuesta es dudosa y otras alternativas terapéuticas pueden ser más valiosas que los fármacos, como la psicoterapia y la electroterapia.

A pesar de que en el DSM-IV-TR aparecen sólo cinco tipos de depresión: trastorno orgánico depresivo, depresión mayor, trastorno adaptativo con depresión, distimia y demencia con depresión (excluido el trastorno bipolar), en este espacio se describen cuadros clínicos y situaciones, ya que la respuesta farmacológica es diferente entre ellos.

Epidemiología

Es difícil conocer la cantidad de quienes padecen depresión; sin embargo, algunos autores consideran que ocurre en 10% de la población total, lo que en México equivale a 10 millones. Otro dato de interés es que en el curso de una vida existe la posibilidad de que 26% de las mujeres padezcan una depresión y 12% de los hombres (Karasu y col., 2000). Hasta 73% de los pacientes que reciben antidepresivos son prescritos por médicos que no son psiquiatras y con frecuencia el diagnóstico no es muy preciso (Mojtabai y Olfson, 2008), además de que se desconoce el número de los que se automedican. Una forma de depresión poco característica, pero que al parecer es más frecuente de lo que se creía, es la llamada depresión larvada o enmascarada, que consiste en un conjunto de síntomas somáticos con escasos componentes depresivos propiamente dichos, que aproximadamente suman 10% o más de los pacientes que acuden a todo tipo de médico; en el caso de los cardiólogos puede llegar hasta 50%, predominantemente trastornos depresivo-ansiosos con manifestaciones somáticas intensas.

Esta depresión mejora considerablemente con los IMAO o ISRS y por lo general es mal diagnosticada y mal tratada por el médico no psiquiatra, que muchas veces emplea un tranquilizante de tipo benzodiazepínico, vitaminas o un analgésico durante un tiempo prolongado. Este grupo de trastornos, llamados psicósomáticos, constituye un porcentaje más elevado de lo que se piensa y en los países como México aún no se ha cuantificado la magnitud del problema.

Por otro lado, puede suceder que estas alteraciones neurovegetativas no se consideren una enfermedad y que el médico de buena fe, pero con una inapropiada ética profesional, le dé unas palmaditas al paciente, le diga que no tiene nada y lo envíe a casa, a pesar de los trastornos significativos que manifiesta y del riesgo de suicidio que implica.

No debe pasarse por alto que la depresión puede semejar cualquier otra enfermedad no psiquiátrica, así como ésta puede enmascarar una depresión.

Historia natural

Las manifestaciones de una depresión se desarrollan en el transcurso de días, semanas o meses; algunas manifestaciones prodrómicas son ansiedad, fobias, crisis de pánico, problemas en el dormir, abatimiento general y apatía. A menudo se relaciona con un evento emocionalmente traumático, como es una enfermedad no psiquiátrica, el uso de drogas (en especial alcohol y cocaína), la predisposición familiar y personal a la depresión, y la muerte o separación de un ser querido. Vale la pena recordar que la distinción de depresiones en endógenas y reactivas no tiene utilidad para el tratamiento con fármacos, ya que todas responden en la misma proporción.

Un dato que puede ser de utilidad clínica, aunque no todos los autores coinciden, indica que 50% de los enfermos que se deprimen sufren otro episodio, en tanto que 30% permanecen con algunos síntomas entre cada periodo. Un episodio depresivo es un trastorno autolimitado que dura en promedio un año; 80% de los afectados se recuperan totalmente en dos años, aunque pueden tener otra recaída, lo cual quiere decir que en 20% se prolonga (más de dos años); 35% recaen en un año. El inicio brusco y la depresión moderada se relacionan con una buena recuperación, en tanto que los episodios previos se relacionan con futuras recaídas. Hasta en 25% de los casos se presenta depresión doble.

Como en todas las afecciones, la adhesión al tratamiento es fundamental para obtener los resultados deseados; como se sabe, algunas publicaciones no contemplan ese factor, por eso se reunió un grupo de expertos, que propusiera las estrategias más útiles para asegurar los mejores resultados (Trivedi y col., 2007).

Indicaciones

Para tratar con fármacos a un paciente deprimido es necesario formularse las siguientes cuestiones: ¿es patológica la depresión?, es decir, ¿necesita la ayuda de un profesional? Si es patológica, ¿qué diagnóstico exacto tiene?, ¿qué tipo de tratamiento es el más adecuado? No cabe duda de la importancia de escoger entre la farmacoterapia, el tratamiento de medicina interna, la psicoterapia y la electroterapia, o una combinación de ellas. Respecto a las psicoterapias, es mejor recomendar las que han demostrado efectividad en estudios bien diseñados, como la terapia cognitivo-conductual y la interpersonal; sin embargo, no se puede olvidar la idiosincrasia de cada persona.

Antes de cualquier aproximación terapéutica es importante saber si la depresión es crónica, recurrente y con historia familiar, conocer su severidad, comorbilidad y si se debe a una alteración del resto de la medicina, como un trastorno metabólico o endocrino, anemia, etc. En los ancianos y los niños es común encontrar otra enfermedad. Si es el caso, el tratamiento se dirige a corregir el problema básico, lo cual es suficiente para que desaparezca la depresión. A pesar de que el enfermo presente el cuadro típico de una depresión, siempre se le debe someter a un minucioso análisis médico general, para descartar cualquier otra etiología.

Ante una depresión severa el uso exclusivo de antidepresivos es la mejor opción. En caso de depresión cíclica se debe recurrir al tratamiento adecuado con moduladores del afecto. De todos los que padecen depresión, 70% mejorarán notablemente con la farmacoterapia, que para el resto no será de utilidad.

A pesar de las intensas investigaciones, aún no es posible seleccionar un anti-depresivo en términos de eficacia clínica, ya que la mayoría comparten esta capacidad de manera similar, salvo la hipericina (hierba de San Juan) y la adenosilme-

tionina, que son inferiores; por eso los factores de elección se basan en la presencia de los efectos colaterales, en los antecedentes de respuesta previa y en la habilidad del médico para manejar un fármaco.

Las pruebas de múltiples investigadores resumidas en una excelente guía para el tratamiento de la depresión (Karasu, 2000) muestran que ningún antidepresivo es superior al primero que apareció (imipramina), de modo que no se justifica la prescripción de un “antidepresivo de tercera generación” sólo por su novedad y no por los criterios clínicos mencionados.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

A pesar de minuciosas y talentosas investigaciones, ningún antidepresivo es más eficaz que la imipramina, por lo que se eligió como paradigma. La mayoría de los estudios bien diseñados señalan que los antidepresivos mejoran a 70% de los pacientes con trastorno depresivo mayor, en tanto que con el placebo el beneficio se logra en 30% de ellos (Hirschfeld, 2002). Esta respuesta se obtiene en un mes de tratamiento continuo. Los síntomas que predicen una escasa respuesta al tratamiento antidepresivo monoterapéutico incluyen depresión psicótica, hipocondriasis, rasgos conversivos, distimia y múltiples episodios depresivos anteriores.

El DSM-IV-TR y la elección de antidepresivos

Después de un periodo de varias décadas los investigadores observaron que no todas las depresiones respondían a los mismos medicamentos; por ejemplo, no es lo mismo tratar a una persona con síntomas psicóticos que a una con depresión atípica.

En los pacientes con otros diagnósticos en el eje I, como abuso de sustancias, anorexia, ataques de pánico o trastorno obsesivo-compulsivo, el tratamiento puede ser diferente o combinarse con otros fármacos; por lo general el tratamiento de las otras patologías mejora la depresión (Rush, 2000).

Cuando existe otro trastorno en el eje II no se cambia el antidepresivo, pero a menudo requiere un ajuste de los medicamentos por las interacciones y los efectos colaterales y, por lo general, el pronóstico es menos favorable, dados los factores de riesgo implicados, además de que las otras afecciones dificultan el apego al tratamiento.

Si está presente otra patología del resto de la medicina (eje III) existe mayor morbilidad de la otra enfermedad, ya que la depresión afecta no sólo la respuesta inmunitaria, sino la adhesión al tratamiento, como en el caso del sida, donde se

administran los mismos antidepresivos. Además, es importante evaluar las interacciones con el resto de las sustancias prescritas, lo cual a menudo no resulta una tarea sencilla, tomando en cuenta que los antidepresivos pueden afectar la condición médica y viceversa.

Cuando coexiste otra enfermedad tradicionalmente se denominaba depresión compuesta, o sea, cuando se añade otro trastorno a los ejes I, II y III. Esta comorbilidad es más frecuente de lo que se creía y se estima que es 50% de todos los pacientes con diagnóstico de depresión (Keitner y col., 1991). En este caso es muy importante hacer la distinción con la depresión doble, así como con la depresión secundaria a un trastorno orgánico o psíquico. Este grupo de enfermos a menudo son resistentes al tratamiento normal y requieren un escrutinio más profundo, primero para conocer el tipo de padecimiento asociado y después para elegir su tratamiento.

En este caso no se recomienda ningún antidepresivo en especial —dado que todos son igualmente efectivos—, sino sólo la adecuada valoración de los efectos colaterales, así como las interacciones con los fármacos del otro tratamiento.

Respecto al eje IV, se sabe que el medio psicosocial afecta profundamente la condición depresiva del sujeto, y que el antidepresivo puede mejorar el nivel de asertividad; no obstante, las circunstancias externas —como abuso físico o sexual— requieren una intervención psicosocial activa.

La respuesta al tratamiento con antidepresivos en el eje V puede tener un impacto significativo y una mayor capacidad de adaptación y asertividad, en particular en los pacientes que no tengan otras manifestaciones prolongadas, pero en caso de no ser así, se recomienda una psicoterapia.

TIPOS DE DEPRESIÓN

Con el objeto de intervenir de manera eficaz con los antidepresivos, la depresión se ha dividido en varios subdiagnósticos, que responden mejor a un esquema específico de tratamiento, cuya utilidad es exclusiva para ese propósito. Aunque este esquema es provisional, la siguiente separación es producto de una amplia experiencia vertida en la bibliografía internacional (Rush, 2000).

Depresión mayor o primaria

Síntomas principales

Tristeza, pérdida de interés y placer, alteraciones del apetito, lentitud o agitación psicomotora, abatimiento general, sensación de ineficacia e inutilidad, dificulta-

des de concentración y de toma de decisiones, sensación de malestar y desesperanza, ideas de muerte y suicidio, convicción de que lo mejor sería estar muerto, autorreproches y pesimismo exagerado.

Fases del tratamiento

Con el fin de precisar el uso de los antidepresivos, el tratamiento de la depresión se divide, según su curso, en:

1. Fase aguda.
2. Continuación y mantenimiento.
3. Prevención.
4. Fase crónica.
5. Fin del tratamiento.

En la farmacoterapia de la fase aguda el objetivo es eliminar o disminuir los síntomas lo más pronto posible. La posología o esquema de tratamiento se refiere a las dosis iniciales, las dosis terapéuticas, el horario en que deben tomarse y el tipo de antidepresivo.

Se recomienda iniciar con los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) o los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y noradrenalina (ISRSyN) en dosis bajas. Los antidepresivos tricíclicos requieren de inicio de 25 a 50 mg/día de imipramina o su correspondiente en otro antidepresivo tricíclico; si el enfermo tiene insomnio puede administrarse un sedante-somnífero (benzodiazepina), que también puede ayudar durante el día como tranquilizante, en especial los de vida media larga. Si el paciente no muestra efectos colaterales significativos hay que incrementar la dosis de imipramina a 25 mg cada dos días hasta obtener una dosis diaria de 150 a 200 mg/día. El efecto terapéutico se obtiene a partir de las dos o tres semanas, aunque en algunos casos hay que esperar hasta las seis u ocho semanas; en el momento en que el cuadro se elimina o disminuye sensiblemente debe mantenerse la misma cantidad de fármaco por lo menos un mes y reducirlo poco a poco, con lo cual se entra en la fase de continuación.

Con los antidepresivos que no tienen efectos colaterales antimuscarínicos, como los ISRS, pueden prescribirse dosis iniciales completas (de 20 a 40 mg/día); sin embargo, con estas sustancias puede presentarse un grado intenso de náuseas y ansiedad, y deben vigilarse los síntomas con mucha precaución, ya que pueden constituir un factor de riesgo para el suicidio. Durante esta fase aguda debe brindarse consulta al paciente por lo menos una vez por semana, para detectar efectos colaterales y evaluar cómo se va modificando la psicopatología, además de brindar apoyo psicoterapéutico.

Si el enfermo responde poco en seis u ocho semanas con la dosis estándar (imipramina en dosis de 150 mg/día y fluoxetina de 20 a 40 mg/día), ésta puede incre-

mentarse en dosis elevadas, pero seguras (fluoxetina de 60 mg/día). Cuando no existe respuesta favorable alguna en ese mismo periodo se recomienda cambiar a otro antidepresivo con un perfil farmacodinámico diferente.

Escitalopram es ISRS altamente específico, efectivo y bien tolerado en los pacientes con trastorno depresivo mayor. En comparación con el placebo la mejoría de los síntomas es rápida. Kasper y col. realizaron un estudio para comparar el inicio de acción del escitalopram y otros antidepresivos mediante un análisis conjunto de estudios aleatorizados, activamente controlados, sobre el uso de escitalopram en el trastorno depresivo mayor.

Se aplicó la MADRS para evaluar el criterio principal y las escalas *Clinical Global Impressions of Improvement* (CGI-I) y *Clinical Global Impressions of Severity* (CGI-S) para evaluar los objetivos secundarios. Se efectuaron comparaciones con otros ISRS, como el citalopram, la fluoxetina y la sertralina, y con la venlafaxina de liberación sostenida (VXR), un inhibidor de la recaptura de serotonina y de noradrenalina. En total se analizaron los datos pertenecientes a 2 290 pacientes, de los cuales 1 202 recibieron escitalopram, 848 fueron tratados con otro ISRS y a 240 se les indicó VXR. La variable principal de eficacia fue la MADRS. Se comparó el cambio promedio en la puntuación total de la escala durante la primera semana entre el escitalopram y los demás fármacos.

Escitalopram tuvo un efecto más rápido en comparación con los demás ISRS. El tiempo promedio requerido para obtener una respuesta fue sustancialmente menor para los pacientes tratados con escitalopram respecto a todos los demás fármacos. Los resultados del análisis mostraron un cambio significativo en la puntuación total de la MADRS con la administración de escitalopram desde la primera semana de tratamiento y durante las semanas subsiguientes.

Cipriani y col. realizaron una revisión sistemática y de múltiples ensayos clínicos para evaluar la eficiencia comparativa y la aceptabilidad de 12 antidepresivos de segunda generación para el manejo de la depresión de nuevo diagnóstico: bupropión, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnaciprán, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina y venlafaxina.

Escitalopram y sertralina presentaron la mejor eficacia y aceptabilidad. Esto evidencia sólidamente la elección de escitalopram o sertralina como la medicación de primera elección a utilizar en el tratamiento de un paciente con depresión de nuevo diagnóstico.

Continuación y mantenimiento

Después de que pasa la crisis y todos o algunos síntomas han desaparecido, hay que mantener el estado de mejoría.

En la década de 1950, cuando se inició el tratamiento farmacológico de las depresiones, hubo alarma por la frecuencia de las recaídas al suspender el fármaco

inmediatamente después de la mejoría, de manera que los estudios recientes muestran que la administración del fármaco debe continuar por lo menos durante seis meses después de la remisión total de los síntomas.

Todavía está por saberse si los antidepresivos curan la depresión o sólo eliminan o disminuyen los síntomas en el tiempo que se prescriben. Durante el periodo de mantenimiento la dosis puede reducirse a la mitad, aunque los estudios recientes (Karasu, 2000) señalan que es conveniente mantener la dosis completa, por lo menos en la mayoría de los pacientes.

¿Por cuánto tiempo y qué dosis debe recibir el paciente? Si tiene varias recaídas debe pensarse en el tratamiento preventivo y a mediano o largo plazos.

Prevención o profilaxia

Se utiliza en pacientes que después de eliminar el cuadro depresivo y terminar el periodo de tratamiento hasta por seis meses tienden a recaer o a tener recurrencias; con la administración continua de la sustancia se evita un nuevo brote o se disminuye la frecuencia con la que se presenta. El objetivo es evitar una recaída, pero el fármaco no debe administrarse durante un periodo innecesario.

Los antidepresivos y los moduladores de afecto se indican para la prevención, y también se pueden asociar.

Los antidepresivos se recomiendan en dosis menores a las usadas para el brote agudo y cuando no exista un trastorno cíclico, ya que todos los antidepresivos pueden provocar un cuadro de manía.

Por su parte, los moduladores del afecto se recomiendan en el trastorno cíclico o cuando la prevención con antidepresivos es insuficiente.

Tratamiento de sostén

Se emplea en pacientes en los que no se pueden eliminar todos los síntomas; se les prescribe el antidepresivo como fármaco de apoyo, ya que al retirarlo el sujeto recae en la depresión, la cual puede ser más profunda.

Tratamiento prolongado

Se realiza en pacientes que lo necesitarán durante muchos años, ya que el fármaco ayuda a disminuir su cuadro o a eliminarlo, aunque cuando se suspende vuelve la patología. Aquí pueden incluirse algunos aspectos de prevención y sostén.

El tratamiento también se aplica a una depresión subaguda, como la distimia—que además se ha llamado subdepresión o depresión caracterológica—; en cuanto al tiempo, se consideran dos años cuando los síntomas no han remitido por completo a pesar de un adecuado tratamiento.

El optimismo que originó el descubrimiento de los antidepresivos no se mantuvo por mucho tiempo; es cierto que, a pesar de que los fármacos son el tratamiento más seguro y efectivo de la depresión, hay pacientes con resistencia, y se ha llegado a la conclusión de que el trastorno depresivo se prolonga en algunos, lo cual requiere un tratamiento más duradero y no siempre exitoso.

Fin del tratamiento farmacológico

No existe un periodo exacto para suspender los antidepresivos, pero se recomienda que se haga después de 6 a 12 meses de tratamiento apropiado con buena respuesta, evaluando los antecedentes de depresiones previas, las enfermedades intercurrentes, la gravedad de los episodios previos, las condiciones psicosociales y las preferencias de cada paciente. A menudo se requiere que continúe con una psicoterapia. Es importante diferenciar entre una recaída y un síndrome por supresión del antidepresivo, donde puede aparecer somnolencia, variaciones del estado de ánimo, apatía y trastornos del apetito (Karasu y col., 2000); de allí que la supresión del fármaco debe ser paulatina y con dosis menores durante al menos dos meses; se recomienda hacer una evaluación estrecha durante los siguientes seis meses, para detectar manifestaciones de recaída.

Predictores

A pesar de los múltiples estudios que se han realizado sobre depresión, a la fecha no existen factores de predicción confiables del resultado farmacológico en depresiones no complicadas; algunos parámetros pueden tener cierta utilidad, como la excreción de los catabolitos de monoaminas, la latencia al sueño REM, las pruebas de supresión a la dexametasona o la liberación de la hormona tiroidea. Tampoco es útil el concepto de depresión endógena, reactiva o situacional; al primer tipo también se le llamó depresión orgánica y al segundo psicógena.

Cuando existe comorbilidad, como enfermedades intercurrentes, farmacodependencia y problemas psicosociales significativos, a menudo la respuesta no es la apropiada y requieren tratarse, dentro de lo posible, las otras causas.

Síntomas asociados

Con el propósito de formar subgrupos de pacientes deprimidos que tengan mayor homogeneidad en los síntomas (DSM–IV–TR, p. 410) y con ello proporcionar un mejor tratamiento farmacológico, se han dividido de la manera siguiente:

Depresión con síntomas psicóticos

También se llama depresión delirante y, además del cuadro depresivo, se acompaña de alucinaciones e ideas delirantes congruentes con el afecto y excepcional-

mente no congruentes, que implican un mal pronóstico; este trastorno tiene alta probabilidad de suicidio y requiere la asociación de un antipsicótico al antidepresivo.

La combinación más bien documentada es la amitriptilina y la perfenazina; no obstante, pueden prescribirse otros antidepresivos tricíclicos o ISRS con otros antipsicóticos, como la imipramina y el haloperidol.

Cuando se administra únicamente el antidepresivo o el antipsicótico el trastorno puede exacerbarse o tener una capacidad terapéutica muy limitada; además, se ha informado que este tipo de depresión es más resistente al tratamiento que la no psicótica. No obstante, se han administrado únicamente antidepresivos como el escitalopram, la fluoxetina, la sertralina y la paroxetina, con un buen efecto terapéutico. Cuando la depresión delirante es resistente a la asociación de neurolépticos y antidepresivos se puede añadir litio (Price y col., 1991).

En este caso es importante hacer una diferencia con el trastorno esquizoafectivo, que es una variante del TB y requiere tratamiento de primera línea con litio o divalproex.

Depresión con síntomas catatónicos

Aquí se muestran trastornos motores significativos, como inmovilidad —que puede llegar a catalepsia o flexibilidad cérea y estupor—, actividad excesiva, negativismo, mutismo, movimientos voluntarios peculiares, ecolalia y ecopraxia, así como estereotipias, manierismos y obediencia automática. En este caso es muy importante descartar otras enfermedades médicas, como infecciones, enfermedades neurológicas, trastornos endocrinos o metabólicos, etc.

Esta alteración puede poner en riesgo la vida del sujeto, de manera que se recomienda la aplicación intravenosa y lenta de una benzodiazepina o amobarbital, y continuar con la administración oral de este tranquilizante; el uso de la terapia electroconvulsiva debe considerarse si el cuadro no cede. Después de que el cuadro catatónico desaparece, se recomienda iniciar con la prescripción de antidepresivos comunes y manejarla como una depresión mayor.

Depresión con síntomas de melancolía

Se refiere a la pérdida de interés en todo, los síntomas no mejoran cuando se presentan eventos favorables, al amanecer la depresión es peor, el despertar ocurre muy temprano, hay retardo o agitación psicomotora, hiporexia y pérdida de peso, culpa excesiva y no experimenta la depresión como una tristeza profunda. Esta depresión responde muy poco al placebo y muestra alteraciones significativas en los exámenes de laboratorio, como las concentraciones de cortisol y el perfil del EEG durante el sueño, entre otras alteraciones (DSM-IV-TR, p. 419).

A pesar de todos los intentos por mantener separado este tipo de depresión del episodio depresivo mayor, aún no permite utilizar un tratamiento específico y diferente.

Depresión posparto

Es cuando el trastorno depresivo se presenta dentro de las cuatro semanas posteriores al parto. Aunque un grado leve de depresión transitoria es común después de este suceso, que dura una o dos semanas y no requiere tratamiento, en algunas pacientes la depresión es mayor y duradera, por lo que el manejo farmacológico con antidepresivos comunes es necesario, ya que además pueden presentarse síntomas psicóticos; siempre hay que tener la precaución de no amamantar al bebé, porque la leche contiene cantidades suficientes de antidepresivos y de litio.

Depresión con patrón estacional

Dadas las características de México, no existen informes fiables que indiquen que los cambios estacionales provoquen depresión, pero teóricamente se presentaría depresión durante el invierno.

Depresión con síntomas atípicos

Estos pacientes reaccionan con alegría a los eventos favorables y pueden permanecer eutímicos durante cierto periodo. Otros síntomas cardinales son los vegetativos, el perfil invertido (incremento más que disminución del sueño, del apetito y del peso), la fatiga extrema y la sensibilidad al rechazo de los demás; este trastorno tiende a prolongarse, pero con pocos episodios depresivos. Se recomiendan los IMAO (Karasu y col., 2000); la segunda opción pueden ser los ISRS.

Seudodemencia

Se refiere a una depresión de la tercera edad con manifestaciones significativas de amnesia, desorientación, apatía y descuido personal y del ambiente; no obstante, es importante verificar si la depresión coexiste con demencia. Los IMAO son medicamentos muy útiles para este trastorno, pero en algunos estudios los ISRS parecen mostrar el mismo nivel de respuesta. La TEC puede ser una alternativa muy útil si no se obtienen los resultados adecuados con la farmacoterapia (Karasu y col., 2000). En la depresión de la tercera edad pueden asociarse los estimulantes (metilfenidato) a los ISRS en caso de que el antidepresivo solo no produzca el efecto deseado.

Depresión enmascarada

Se trata de una depresión con pocas manifestaciones clásicas, como son tristeza y ansiedad, pero con agotamiento, apatía, abuso de alcohol y otras sustancias, molestias somáticas, taquicardia y estreñimiento, entre otras. Se prescribe el mismo tratamiento que para la depresión mayor, aunque los IMAO parecen tener ventaja sobre el resto; aquí lo más importante es hacer un buen diagnóstico, ya que es común que los pacientes muestren múltiples quejas de resto de la medicina y, para contrarrestarlas, asocien diversos medicamentos que, por sí solos, pueden provocar las manifestaciones mencionadas.

Depresión con pánico

Esta depresión se caracteriza por un componente ansioso muy elevado y con crisis de pánico; el mejor tratamiento son los IMAO en dosis estándar; ante situaciones ansiosas se pueden añadir alprazolam y clonazepam.

Para la ansiedad, el insomnio y el pánico se administran benzodiazepinas, en especial cuando los antidepresivos con capacidad tranquilizante (trazodona y mirtazapina) no son suficientes; por lo regular otras manifestaciones se abaten con el tratamiento antidepresivo.

Distimia

Se trata de una depresión no muy severa que el individuo padece la mayor parte del día durante más de dos años; en niños y adolescentes tiene una duración de más de un año y se manifiesta sobre todo con irritabilidad, pero se pueden padecer también trastornos del apetito y del sueño, fatiga y poca concentración. Este trastorno se consideró como un rasgo de personalidad, pero puede ser el resultado de un trastorno médico o vivencial, o de una depresión que no remite por completo.

El tratamiento es experimental con cualquier antidepresivo en dosis medias, pero cuando la respuesta es aceptable se tiene que prescribir por varios años en dosis menores, ya que en un periodo de cuatro a seis meses no se mantiene de manera permanente el bienestar del sujeto; por lo general se recomiendan como tratamiento de elección los antidepresivos tricíclicos y los ISRS (escitalopram, fluoxetina, sertralina y paroxetina), que son los mejor estudiados a largo plazo.

Depresión secundaria

En estos casos se considera que la depresión obedece a un trastorno biológico, mental o vivencial que se presenta antes que ésta y puede explicarse por los cambios orgánicos o por la mera experiencia de encontrarse vulnerable a la muerte,

a incapacidad permanente o prolongada, o a una amenaza significativa para el paciente.

La depresión como resultado de una enfermedad no psiquiátrica

En este caso hay una relación directa con un mecanismo fisiológico (DSM–IV–TR). Existe también una relación temporal con el inicio, la exacerbación o la remisión de ambos fenómenos; por ejemplo, la influenza se acompaña a menudo de depresión —pero también puede presentarse antes, lo cual sucede con la corea de Huntington y la enfermedad de Alzheimer—, así como muchos trastornos neurológicos como infartos, infecciones, traumatismos y tumores; puede también suceder que la depresión acompañe a un trastorno como el hipotiroidismo, donde la depresión continúa a pesar del reemplazo hormonal. El uso de antidepresivos es similar al trastorno depresivo mayor, con el beneficio adicional de que al disminuir la depresión el enfermo está más comprometido con su rehabilitación.

Uno de los problemas más comunes es la depresión en pacientes con enfermedad de Alzheimer y otras demencias; el conflicto que se enfrenta de principio consiste en descartar una depresión seudodemencial, donde se recomienda como prueba diagnóstica un antidepresivo, el cual deberá tener la mínima potencia anticolinérgica muscarínica, ya que en la enfermedad de Alzheimer se considera que una buena parte de los síntomas se deben a la disminución de este neurotransmisor, de manera que los antidepresivos tricíclicos no se recomiendan —son mejores los IMAO y los ISRS. Es importante hacer notar que, aun cuando se trate de una depresión ligera, la apatía incrementa el deterioro del paciente con esta enfermedad; por ello, ante tal sospecha, más vale realizar una prueba terapéutica con estos fármacos.

En estos casos se recomienda eliminar primero que nada el trastorno de base; cuando esto no es posible y el trastorno persiste después de haber sanado el enfermo, se recomienda el tratamiento estándar con antidepresivos.

Uno de los factores que más ayudan a este tratamiento es el adecuado conocimiento de los fármacos que se usan para la otra patología del sujeto; primero, porque algunas sustancias pueden provocar una depresión como efecto colateral, y segundo, por las posibles interacciones que los antidepresivos tienen con la otra medicación, por lo que se aconseja la estrecha colaboración entre el psiquiatra y los demás médicos.

Como se creyó que este tipo de depresión tenía una participación orgánica, se pensó que los marcadores biológicos ayudarían en su diagnóstico, pero hasta la fecha no ha podido confirmarse. A pesar de los argumentos de que la depresión secundaria difiere básicamente de la primaria, tanto los síntomas como el tratamiento farmacológico son los mismos, de manera que para fines prácticos se incluye en el concepto de depresión mayor.

En 40% de los deprimidos se asume que su depresión es secundaria, ya que son portadores de otra patología. Por otro lado, 30% de los pacientes con enfermedades no psiquiátricas sufren al menos una depresión moderada, en tanto que sólo 25% de los pacientes con cáncer, enfermedad renal terminal o sida tienen una depresión mayor (DSM-IV-TR).

A continuación se exponen las particularidades de cada enfermedad.

Sida

Además de la experiencia de un diagnóstico tan amenazante como el sida, el virus provoca una encefalopatía que desencadena depresión o manía, letargo y trastornos en la concentración, la atención y la memoria. No obstante, la respuesta a los antidepresivos comunes es muy buena y en algunos casos resulta de ayuda su combinación con estimulantes, como el metilfenidato en dosis de 5 a 10 mg/día. Tanto las dosis como la respuesta terapéutica en cualquier etapa de la inmunosupresión son similares en los pacientes deprimidos sin patología alguna; la imipramina no afecta el sistema inmunitario, sino que parece favorecerlo al mejorar la depresión. Los ISRS se consideran fármacos de elección, porque no provocan tantos efectos colaterales como los tricíclicos; no obstante, cuando además se requieren efectos anticolinérgicos, estas últimas sustancias son de mucha utilidad. Una de las sustancias más útiles para este trastorno es la mirtazapina, por su efecto tranquilizante, somnífero y oréxico (McDaniel y col., 2000); además, se recomienda revisar esta excelente guía para el tratamiento farmacológico de los pacientes con sida.

En el tratamiento de estos enfermos es importante evaluar las interacciones, en especial con los antirretrovirales, ya que puede tener algunos riesgos el uso de cualquier psicofármaco con el ritonavir y de otros con el saquinavir y la zidovudina; por ejemplo, la venlafaxina está contraindicada cuando se administra indinavir.

Parkinson

Hasta 40% de los pacientes con enfermedad de Parkinson padecen depresión (Cummings, 1994), en especial los que presentan bradicinesia e inestabilidad para la marcha; es menor en los que predomina el temblor, cuyos principales síntomas son depresión y ansiedad con ideas de autculpa. Los fármacos de primera línea son los antidepresivos tricíclicos, ya que incluyen el efecto antimuscarínico, que es también un antiparkinsoniano; los demás antidepresivos son de segunda línea, con excepción de la selegilina, un IMAO que incrementa en gran medida la dopamina y que se usa principalmente como antiparkinsoniano.

Cáncer

La mayoría de los pacientes con este trastorno responden bien a cualquier antidepresivo, aunque cuando el sujeto recibe quimioterapia y padece náusea y vómito se ha utilizado con buenos resultados la mirtazapina, que tiene un efecto signifi-

cativo sobre los receptores de la serotonina 5-HT₃, lo cual ayuda a controlar las náuseas por la quimioterapia, como lo hacen el ondansetrón y el granisetron, entre otros; además, su efecto oréxico resulta de ayuda adicional.

El cuadro clínico de estos pacientes es muy similar a los que sufren depresión primaria; no obstante, el insomnio, el abatimiento general, la anhedonia, la anorexia, etc., pueden provocarse por la patología de base, de manera que el diagnóstico y el tratamiento deben centrarse en la autculpa, ideas suicidas, disforia generalizada, incapacidad para tomar decisiones, sensación de fracaso, pérdida del interés social, ideas autopunitivas y falta de satisfacción.

Es muy importante hacer un diagnóstico diferencial entre las enfermedades no psiquiátricas que provocan síntomas depresivos y una depresión secundaria, ya que el tratamiento se encamina, antes que nada, a corregir el trastorno de base. Entre los principales diagnósticos están las alteraciones cerebrales, como el infarto del hemisferio izquierdo, las demencias, las encefalopatías y las neoplasias.

Depresión inducida por una sustancia

En este caso la depresión es producto del efecto directo de una sustancia utilizada, sea con propósitos terapéuticos o recreativos, o por accidente, como en el caso de una toxina (DSM-IV-TR). El tratamiento farmacológico es semejante al del trastorno depresivo mayor. La administración de antihipertensivos, contraceptivos hormonales, corticosteroides o ACTH, tranquilizantes o estimulantes, pueden provocar depresión, la cual se elimina al retirar su administración.

Además, las alteraciones endocrinas, metabólicas y tóxicas, así como la deficiencia de vitaminas, desencadenan este trastorno.

Depresión y farmacodependencia

Se le llama también diagnóstico dual, lo cual significa farmacodependencia y otra patología mental. A menudo se trata de pacientes crónicos y resistentes al tratamiento antidepresivo estándar, donde el objetivo principal es la abstinencia de la droga antes de comenzar el tratamiento con los antidepresivos; hay que internar al paciente cuando el cumplimiento con el programa de supresión es mínimo. Se debe tomar en cuenta que en la mayoría de los deprimidos con farmacodependencia la mera eliminación de la droga quita la depresión, pero en ocasiones lo opuesto es cierto: al eliminar la depresión, el enfermo puede consumir una menor cantidad de la droga, o suprimirla.

En los adictos a los estimulantes no se recomienda la administración de IMAO, ya que pueden provocar muchos efectos colaterales de riesgo, incluyendo hipertensión arterial.

De manera experimental se han prescrito antidepresivos comunes a los farmacodependientes que tienen algunos síntomas de depresión, bajo el supuesto de que es la depresión la que favorece el consumo del fármaco. En los alcohólicos con depresión ayuda la imipramina, también de manera experimental, tanto para la conducta alcohólica como para la depresión (Nunes y col., 1993).

Trastorno adaptativo con depresión

Se refiere a la respuesta depresiva provocada por un evento estresante bien identificado, que se presenta dentro de los tres primeros meses del suceso y desajusta la vida del sujeto (DSM-IV-TR). El uso de fármacos es semejante al del trastorno depresivo mayor, aunque aún es experimental.

En estos pacientes se usan antidepresivos en dosis bajas, de preferencia los ISRS. Es posible que el efecto tranquilizante, analgésico y facilitador del sueño los ayude tanto como su capacidad antidepresiva, ya que las benzodiazepinas solas se han administrado con buenos resultados. Muchos de los pacientes con depresión reaccionan favorablemente en el transcurso de una semana.

En ocasiones no es fácil hacer una separación precisa entre depresión compuesta y secundaria, ya que ambas se acompañan de otro trastorno; sin embargo, como el ser humano tiende a adjudicar etiologías donde no sabe, cree hallar un vínculo con cualquier antecedente y parece que cualquier enfermedad lo justifica.

El concepto de depresión secundaria se enfrenta también a la idea de que, si una persona tiene otra enfermedad, es lógico que esté deprimida, en especial cuando el padecimiento es grave, por lo que puede concluirse de manera equivocada, pero automática, que no necesita tratamiento o que éste no le servirá, porque la realidad le señala que se morirá en un año o menos. Por otro lado, puede pensarse erróneamente que los síntomas del paciente son producto de una enfermedad básica significativa, como un tipo de cáncer o sida, y que nada tienen que ver con una depresión. A pesar de que estos conceptos parecen muy razonables, se ha demostrado que menos de un tercio de quienes padecen enfermedades graves (morirán en uno o dos años, y lo saben) se deprimen. Esto permite concluir que la mayoría de los pacientes con una enfermedad que amenaza su vida no están deprimidos y que, a pesar de la atinada lógica de considerar a estas personas como razonablemente propensas a una depresión, la mayoría no la desarrollan. Lo que le sigue en este razonamiento consiste en que, en efecto, puede eliminarse la depresión, lo cual ayudará al paciente a pesar de la tragedia que soporta. En este último paso es fácil demostrar que los antidepresivos son útiles en este trastorno, ya que existen suficientes estudios que lo aseguran, independientemente de lo trágico de su situación médica.

Vale la pena señalar que la depresión en sí misma provoca un deterioro de la calidad de vida, además de que la percepción pesimista de su enfermedad y de

otras experiencias lo conduce a no cumplir bien con su tratamiento, a abandonarse, a lamentarse y a acusarse de lo que sucede, empeorando con esto su estado general, por lo que al eliminar la depresión se tendrá como resultado a un sujeto más optimista, con una mayor capacidad para cumplir con un tratamiento y con una calidad de vida superior en el último trecho de existencia, si es que el trastorno provoca dicho desenlace. Además, está por verificarse si la depresión afecta el sistema cardiovascular, de modo que el riesgo de muerte se duplica en los deprimidos que soportarán una cirugía de corazón y la depresión también alterará el sistema inmunitario, afectando la función linfocitaria que acelera el desenlace fatal o una mayor incapacidad; es así que la depresión se considera una complicación amenazante para la enfermedad básica, desde el punto de vista biológico, y no sólo es un estado emocional molesto, como se creía antes.

Depresión pospsicótica

Se refiere fundamentalmente a la que se presenta en la esquizofrenia, después del brote psicótico y con tratamiento neuroléptico. En este caso se recomienda, primero, disminuir el neuroléptico a la dosis terapéutica mínima, ya que estos fármacos pueden provocar, por sí mismos, la depresión, en especial los más incisivos o de primera generación; en caso de que no haya una buena respuesta, se puede añadir un antidepresivo. Los antidepresivos tricíclicos y los ISRS son los mejor estudiados; sin embargo, los demás pueden ser de utilidad en todos los casos asociados con los antipsicóticos, pues de otra manera se exacerba la psicosis.

Depresión durante el embarazo

En este caso el riesgo mayor lo constituye el uso de fármacos que puedan afectar al producto, que es más sensible durante el primer trimestre; después pueden utilizarse con mucho menor riesgo los antidepresivos; de preferencia se recomiendan los que llevan más tiempo en el mercado, como la imipramina o la fluoxetina, pero deberá valorarse el uso de electrochoques.

Depresión doble

Así se le llama a la afección que presenta un sujeto que tiene distimia y se le añade un cuadro depresivo mayor; en este caso no existe un antidepresivo de elección, ya que al parecer todos son igual de efectivos, aunque en ocasiones sólo se quita la depresión mayor y permanece la distimia, la cual puede ser parcialmente mejo-

rada con los ISRS o con un IMAO a largo plazo (Karasu y col., 2000). Este trastorno provoca recaídas más frecuentes que la depresión sencilla.

Depresión refractaria o resistente

Es la que no responde satisfactoriamente a las dosis y al tiempo usual de tratamiento de dos antidepresivos con farmacodinamia diferente y administrados de forma secuencial, lo cual se presenta entre 20 y 30% de todos los pacientes deprimidos. Un caso práctico lo constituye el enfermo que no responde con 200 o 300 mg/día de imipramina administrada durante ocho semanas ni tampoco con 40 o 60 mg/día de paroxetina durante el mismo periodo.

Cuando se está frente a uno de estos casos es importante valorar lo siguiente (Schatzberg y col., 2003, p. 437):

1. Conocer si el paciente tomó la dosis durante el tiempo que se le prescribió.
2. Revalorar el diagnóstico.
3. Descartar o considerar otras enfermedades subyacentes, como depresión doble, anemia, eventos estresantes psicosociales, hipotiroidismo (en este caso se añaden T3 y T4), farmacodependencia y otras afecciones médicas.
4. Si no hay ninguna de las eventualidades, se puede prescribir otro antidepresivo de fórmula química distante, como un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina y noradrenalina (ISRSyN) en dosis completas (ver cada fármaco por separado) durante seis a ocho semanas.
5. Si el paciente no responde al paso 4, se debe prescribir un IMAO en dosis completas durante seis a ocho semanas. Este paso es muy importante, ya que no puede prescribirse un IMAO junto o a continuación de un ISRS, pues se tienen que dejar pasar unas cinco semanas en el caso de la fluoxetina.
6. Si no hay respuesta al llevar a cabo el paso 5, deberán administrarse juntos un IMAO y un antidepresivo tricíclico en dosis menores, bajo estrecha vigilancia y dieta; no debe utilizarse la clorimipramina, debido al riesgo del síndrome serotoninico.
7. Si no se tienen éxito con el paso 6, hay que administrar un antidepresivo tricíclico junto con litio u hormona tiroidea, o un estimulante, pero no todos juntos, y en el orden que aquí se señala.

Una buena parte de las depresiones que no responden al tratamiento con antidepresivos se debe a la falta de cumplimiento en la posología o a dosis insuficientes, por lo que más que una depresión resistente puede ser una depresión mal tratada.

Si no hay respuesta al tratamiento con fármacos, se tiene que considerar la posibilidad de asociar con una psicoterapia cognitivo-conductual o interpersonal, o la aplicación de electroterapia.

Depresión crónica

Puede ser el caso de una depresión resistente en la que el sujeto no regresa a su condición premórbida, es decir, a la remisión completa de sus síntomas, a pesar de haber sido tratado adecuadamente. Así, la respuesta al tratamiento es parcial y estos pacientes son más vulnerables a las recaídas. Los síntomas más frecuentes son ansiedad, insomnio, anhedonia, dificultades de concentración y crisis de pánico, por lo que se presentan muchos problemas laborales y una mayor tendencia al suicidio (Fawcett, 1994).

No hay que olvidar que, de todos los pacientes deprimidos, 20% serán resistentes a todos los tratamientos, en tanto que 30% sólo obtendrán una respuesta parcial.

Además de los intentos terapéuticos que se describen en la depresión resistente, cuando el cuadro no cede y se vuelve crónico se recomienda utilizar de primera línea un antidepresivo tricíclico (de preferencia imipramina) en dosis suficientes o elevadas (de 200 a 300 mg/día) durante un periodo no menor de ocho semanas; en caso de que se presenten efectos colaterales intolerables deberá aplicarse un ISRSyN. Cuando se prescribe un antidepresivo durante un tiempo prolongado deberá justificarse su administración con una adecuada valoración de la efectividad de la sustancia.

La depresión recurrente se refiere a que la persona sale de cuadro clínico y después regresa, sin que se trate de una depresión bipolar; en este caso hay que evaluar los factores de riesgo asociados, así como combinar el tratamiento farmacológico con el psicoterapéutico (Howell y col., 2008).

TRASTORNO BIPOLAR

El trastorno bipolar I (TB I) se caracteriza por episodios maniacos o mixtos, y muchas veces episodios de depresión mayor. El trastorno bipolar II (TB II) presenta episodios depresivos mayores acompañados de periodos hipomaniacos, pero nunca de episodios de manía o mixtos (DSM-IV-TR). Esta clasificación no resulta de utilidad para el tratamiento farmacológico (Perlis, 2005), por lo que se recomienda seguir las variables clínicas que se describen.

El primer brote maniaco o mixto aparece con más frecuencia antes de los 30 años de edad; si es depresivo, se presenta después de los 40 años de edad. Hasta 70% de los casos de trastorno bipolar (TB) comienzan con un cuadro de manía; cuando se inicia con depresión, el intervalo de presentación de un episodio maniaco va de uno a dos años. Un episodio de manía se abate con mayor rapidez (13 semanas) que un episodio depresivo (25 semanas). El grado de recuperación a los 18 meses es más elevado en los puramente maniacos (93%), menor en los depre-

sivos (78%) y un poco menor (68%) cuando la patología es mixta (Hirschfeld y Cross, 2002).

En el TB el riesgo de suicidio es elevado, alcanzando entre 10 y 15%.

Algoritmos

Son guías de tratamiento asociadas con un árbol de decisiones y desarrolladas de forma sistemática para ayudar al médico a controlar una situación clínica en particular, donde se encuentran recomendaciones y opciones de secuencia para un paciente promedio, basadas en resultados científicos y opiniones consensuadas de expertos (Perlis, 2005). El descubrimiento de una amplia cantidad de sustancias que ayudan en el TB complican una prescripción racional y algunas pueden ser sólo modas. La secuencia con que se aplican los fármacos —en caso de que el más indicado no dé resultado— no es sencilla. En el TB no se recomiendan los cambios bruscos en las dosis y menos la supresión, salvo que se trate de una emergencia, ya que se puede desestabilizar el cuadro clínico.

Depresión como primera manifestación

Lo más importante en este caso es determinar si se trata de un TB, por los antecedentes familiares, la presencia de hipomanía, etc. Cuando se desconocen estas manifestaciones y se prescribe un tratamiento con antidepresivos, como si se tratara de un trastorno depresivo mayor, el antidepresivo debe eliminarse paulatinamente, pero con rapidez, después de que la depresión se quita, ya que puede provocar manía o un episodio mixto (la polaridad tímica cambia en horas o días). Con esa respuesta puede tratarse de un TB, donde finalmente se administra litio. Los pacientes que toman antidepresivos y no tienen TB pueden desarrollar hipomanía o manía al salir de la depresión, por lo que no todos los que muestran esta respuesta necesitan un modulador del afecto. El tratamiento de primera línea en el TB con episodio depresivo es el litio, salvo sus excepciones, que se describen abajo, en los cuadros específicos.

Manía como primera manifestación

La psicopatología puede confundirse muchas veces con esquizofrenia y cuando ha tomado antipsicóticos deben suspenderse al momento de provocar depresión; estos pacientes son muy susceptibles para desarrollar discinesia o distonía tardía, en particular con los antipsicóticos típicos. El tratamiento de primera línea es el

litio, divalproex o un antipsicótico, salvo sus excepciones, que se describen abajo, en los cuadros específicos.

Ciclotimia

Es un trastorno crónico (más de dos años) con periodos (de dos a seis días) de subdepresión o hipomanía, y periodos variables de eutimia. El cuadro muestra en la mayoría de los casos subdepresión y en la minoría hipertimia. El tratamiento farmacológico es experimental. El litio y el divalproex son más útiles en los que tienen un trastorno incapacitante.

Episodio maniaco

Síntomas principales

Euforia, expansividad, irritabilidad, sobreestimación de sus capacidades, insomnio, verborrea, fuga de ideas, distractibilidad, sobreoptimismo, ejecución de múltiples actividades, hypersociabilidad, derroche de dinero, da consejos y dinero al primero que encuentra, y puede presentar psicosis (alucinaciones e ideas delirantes).

Tratamiento

Los fármacos de elección son el litio, el divalproex y los antipsicóticos. Se recomienda iniciar con dosis bajas de antipsicóticos, pero el litio en dosis de 300 mg/día repartido en dos tomas cada 12 h es un fármaco que podrá continuarse durante la fase de mantenimiento. Otros autores (Perlis, 2005) prefieren iniciar con antipsicóticos más divalproex, una sustancia que puede administrarse junto con litio cuando los síntomas no se controlan por completo. El litio y el divalproex pueden usarse solos contra el brote agudo cuando no es severo, pero su efecto no es inmediato, pues hay que esperar más de dos semanas para que desplieguen toda su potencia, así como cuando existen los medios hospitalarios o extrahospitalarios adecuados para el control del paciente; en principio, se trata de que el paciente no llegue a internarse y de normalizar lo más rápidamente posible sus funciones psicosociales.

Los antipsicóticos son el tratamiento de elección cuando el cuadro es severo y no es posible controlarlo sólo con los moduladores del afecto, por lo que se recomienda un antipsicótico potente, comenzando con dosis bajas de risperidona de 2 a 6 mg/día o de olanzapina de 5 a 20 mg/día, aunque también se pueden administrar quetiapina, ziprasidona y haloperidol, entre otros, para después ajustar la

dosis hasta que se controle el cuadro, lo que en promedio sucede entre una y tres semanas; dependiendo de los síntomas se reduce la dosis, vigilando siempre las manifestaciones de neurotoxicidad (Hirschfeld y col., 2002). El antipsicótico debe eliminarse o reducirse lo más pronto posible cuando se abate el cuadro maniaco o psicótico, debido al riesgo de provocar una depresión. Si un antipsicótico no muestra el efecto apropiado se recomienda sustituirlo por otro; la clozapina es una buena posibilidad si el paciente es resistente a los demás.

Si el paciente está muy agitado y no acepta la vía oral, los antipsicóticos de corta duración deben administrarse por vía parenteral, combinados en ocasiones con benzodiazepinas.

La carbamazepina (de 600 a 1 800 mg/día) y el ácido valproico (de 15 a 50 mg/kg/día) son útiles para el brote agudo cuando el litio está contraindicado por los cambios que provoca en el ECG, la miastenia, la nefropatía, la cerebelopatía o la demencia, o cuando el paciente es resistente al fármaco. La ventaja de estas dos sustancias respecto a un antipsicótico es que no provocan depresión después de la manía, síntoma que a menudo puede confundirse con la patología propia de este cuadro. Otra ventaja del uso de los antiepilépticos es en el paciente con TB y epilepsia. La desventaja particular de la carbamazepina y el ácido valproico es cuando existe lesión hepática, la cual puede empeorar. Para algunos autores (Post, 2000) la carbamazepina domina el episodio maniaco con la rapidez de los antipsicóticos, como el haloperidol y la risperidona. La oxcarbazepina todavía se encuentra en fase experimental.

La electroterapia se indica en los casos de mujeres embarazadas o en pacientes resistentes a dosis apropiadas de los medicamentos, con manifestaciones severas y riesgo suicida (Perlis, 2005).

Síntomas asociados

Labilidad emocional, psicosis (alucinaciones e ideas delirantes), insomnio, agresividad, catatonía y estado confusional.

Tratamiento

En caso de psicosis no se recomienda un antipsicótico típico, como el haloperidol en dosis elevadas; más bien resulta útil un antipsicótico sedante, como la olanzapina o la risperidona, que pueden administrarse junto con el litio o el divalproex.

Cuando el insomnio o la agitación no se controlan sólo con los antipsicóticos sedantes (olanzapina o levomepromazina) puede prescribirse benzodiazepinas, como clonazepam y lorazepam; no se recomiendan para este trastorno las triazol-benzodiazepinas (triazolam y alprazolam), porque pueden provocar brotes maníacos (Post, 2000).

Episodio depresivo

Los periodos maniacos o mixtos del TB casi siempre son menos prolongados que los depresivos. Durante estos episodios existe un riesgo importante de suicidio, por lo que el objetivo principal del tratamiento incluye normalizar la conducta y lograr una función psicosocial apropiada; el segundo objetivo consiste en no provocar una manía o ciclización rápida, sea por el efecto de los antidepresivos si es que se utilizaron o por el mismo cambio de polaridad propio del TB.

Se requiere una particular precaución para el uso de los antidepresivos durante esta fase, ya que pueden provocar una rápida ciclización o manía, por lo que están contraindicados como monoterapia en el TB. En un amplio estudio doble ciego contra placebo (Sachs y col., 2007) se incluyó a 366 pacientes que tomaban bupropión o paroxetina asociados al tratamiento con moduladores del afecto; los resultados mostraron que no mejora la depresión ni favorece la manía, los ciclos rápidos o la hipomanía, así como tampoco ayudó la terapia psicosocial.

Cuando se presenta un episodio depresivo leve o moderado se recomienda iniciar sólo con un modulador del afecto, de preferencia el litio; si no se obtiene el resultado apropiado, deberá añadirse lamotrigina (Ukaegbu y col., 2008). En caso de intolerancia o ineficacia del litio se puede usar el divalproex, a pesar de que su efecto no es tan rápido como el de los antidepresivos; los moduladores del afecto pueden controlar el cuadro en unas cuatro semanas. El uso de carbamazepina se reserva para los casos donde los otros moduladores del afecto son inútiles o están contraindicados. Frente a una depresión severa se pueden usar los antidepresivos, de preferencia los no tricíclicos, siempre asociados con un modulador del afecto (Perlis, 2005).

Al decrecer la depresión se recomienda eliminar lo más pronto posible el anti-depresivo y continuar con litio si el caso lo requiere. Si el TB se acompaña de manifestaciones psicóticas se recomienda añadir un antipsicótico, de preferencia olanzapina o risperidona, aunque los demás pueden ser útiles. También se recomienda sumar un antipsicótico cuando se prescriben antidepresivos, en caso de que en episodios anteriores el paciente haya cambiado con facilidad a la manía; recientemente se combinaron en una misma tableta la fluoxetina y la olanzapina con ese propósito. Por lo general no se recomiendan los antidepresivos como profilácticos para la depresión, ya que los moduladores del afecto —en particular el litio y la lamotrigina— son más efectivos y con menor riesgo de inestabilidad tímica.

La electroterapia es una alternativa para la depresión severa, el riesgo de suicidio, la catatonia o la psicosis, y durante el embarazo o ante resistencia a los fármacos (Hirschfeld, 2002).

Las psicoterapias cognitivo-conductual e interpersonal se recomiendan como coadyuvantes en los episodios de depresión, pero no han demostrado utilidad en la manía o en los episodios mixtos.

Episodio hipomaniaco

En este caso puede iniciarse con litio, evitando el antipsicótico; también la carbamazepina y el ácido valproico son útiles. Puede acompañarse de benzodiazepinas, en especial clonazepam (de 2 a 8 mg/día), si se requiere un efecto sedante o somnífero; este fármaco se ha usado de manera experimental junto con el litio para el control de la manía, dado que tiene un ligero efecto modulador del afecto.

Episodio mixto

En esta condición se presentan al menos durante una semana manía y depresión cada 24 h; aquí se recomienda empezar lo más pronto posible con divalproex y, en segundo término, con litio; se puede añadir un antipsicótico, dependiendo de la gravedad.

Ciclo rápido

En este caso se presentan al menos cuatro episodios —manía, depresión, episodio mixto o hipomanía— en un año. Se está frente a una patología de difícil control, lo cual requiere una particular habilidad por parte del clínico. Aquí es importante detectar otras enfermedades, como hipotiroidismo, consumo de drogas (cocaína) y alcohol, antidepresivos y otros medicamentos (corticoides), los cuales son factores que pueden inducir esta condición.

El tratamiento de inicio consiste en divalproex o lamotrigina, pero si no se obtienen los resultados esperados con los primeros se puede utilizar litio y carbamazepina; a menudo se requiere una combinación de ellos. Los síntomas de manía o mixtos se controlan mejor con el divalproex, mientras que los depresivos se manejan con lamotrigina o su asociación con litio.

Trastorno bipolar en la infancia y la adolescencia

En esta edad se presentan a menudo episodios mixtos, ciclan rápido y psicosis; también es común la comorbilidad con trastornos de conducta y déficit de la atención. Los síntomas no son tan específicos como en la adultez y con frecuencia llevan a un tratamiento por dificultades académicas y conductuales. En la adolescencia existe un mayor riesgo de consumir alcohol y drogas en los periodos hipomaniacos.

El tratamiento de inicio también consiste en litio o divalproex, pero también se han utilizado antipsicóticos atípicos y carbamazepina, así como su combina-

ción. En esta edad existen respuestas diferentes de los psicofármacos, en comparación con lo que ocurre en la etapa adulta.

Trastorno bipolar en la vejez

El inicio de esta patología en la tercera edad se asocia con alteraciones médicas, medicamentos o drogas. Las lesiones corticales o subcorticales del hemisferio derecho pueden provocar estos síntomas y asociarse con un elevado riesgo de mortalidad, por lo que se deberá realizar una profunda evaluación médica y neural.

Cuando se necesita litio por lo general se requieren niveles plasmáticos más bajos de 0.4 a 0.6 mEq/L, tratando de evitar interacciones negativas con otras sustancias y evaluando el impacto cognitivo, ya que en esta edad puede ser algo muy importante.

Profilaxia y mantenimiento

Después de eliminar el cuadro agudo la primera consideración consiste en evaluar si se requiere tratamiento profiláctico, el cual se prescribirá durante varios años, por lo que constituye una decisión de importancia, dado que cualquier fármaco tiene efectos colaterales y es necesario contemplarse el riesgo-beneficio. El objetivo de prolongar el tratamiento es evitar las recaídas, el suicidio, la rápida ciclización y la inestabilidad afectiva, así como mejorar la adaptación psicosocial. Después de cualquier episodio existe un riesgo elevado de recaída entre 6 y 12 meses, por lo que la mayoría de las guías de tratamiento para el TB (Hirschfeld, 2002; Goodwin, 2003; Perlis, 2005) consideran que después de haber tenido un solo brote maniaco o varios depresivos se deberá administrar el tratamiento profiláctico —de preferencia con litio—, en particular cuando el sujeto tiene varios brotes, cuando se precipitan de manera abrupta o grave con psicosis o con estado confusional, y cuando el control por parte del paciente o familiar es mínimo y no puede regularse.

El litio es efectivo como profiláctico contra los episodios maniacos (de 60 a 80%) y es eficaz en menor proporción en los depresivos. El divalproex es la segunda opción, seguido de la lamotrigina, la carbamazepina y finalmente de la oxcarbazepina. Los antipsicóticos, en particular la olanzapina y la clozapina, son una buena alternativa cuando los moduladores del afecto son ineficaces en el TB I (sobre todo manía). La lamotrigina es más efectiva en el TB II (depresión).

Al principio se recomienda administrar litio en dosis bajas (600 mg/día) repartido en dos tomas cada 12 h. Una semana después hay que determinar los niveles plasmáticos; es importante tomar en cuenta que durante el episodio maniaco las

concentraciones de litio son menores, de modo que la patología modifica la farmacocinética, pero al disminuir el cuadro maniaco los niveles séricos se incrementan, por lo que muchas veces se requiere una disminución de la dosis.

Si con los niveles plasmáticos terapéuticos de litio no se controla el cuadro, se puede combinar con divalproex; si el resultado tampoco es satisfactorio se puede añadir un tercer fármaco, como la carbamazepina, evaluado siempre las interacciones de estos compuestos, las cuales pueden ser complejas (ver cada fármaco por separado).

Es necesario asegurarse de que el esquema de administración es apropiado y resulta efectivamente útil; al confirmar que el tratamiento es en verdad positivo, éste deberá prolongarse durante varios años. Como los moduladores pueden tener variaciones en los niveles plasmáticos se recomienda determinarlos cada mes y después cada dos a seis meses, dependiendo de la condición mental y médica del paciente.

Otro objetivo fundamental es cuidar que el paciente no tenga efectos colaterales significativos, somáticos, psicológicos o sociales, que van desde la somnolencia, el incremento de peso y la apatía hasta la disfunción sexual, entre otros, lo cual lleva a no tomar los medicamentos como se prescriben, constituyendo la principal causa de recaídas y la poca efectividad del tratamiento; en este rubro es donde se pone a prueba la habilidad y la experiencia del psiquiatra, no sólo en el conocimiento de los fármacos, sino en su destreza psicoterapéutica.

Si bien es cierto que el efecto antimaniaco del litio se presenta después de las dos semanas, muchos otros síntomas, como beligerancia, irritabilidad, etc., ceden hasta después de varios meses, por lo que la modificación del cuadro como un todo se logra ya entrada la etapa de profilaxia.

Algunos autores sugieren la administración del litio una vez al día en los pacientes que muestran muchos efectos colaterales; en caso de que no haya una buena respuesta, se puede cambiar a una dosis cada 12 h. No se recomiendan días libres de fármaco, ya que a menudo desestabilizan al paciente.

No obstante, algunos pacientes que han tenido uno o varios episodios jamás vuelven a presentar otro, a pesar de que no hayan tomado el tratamiento profiláctico; es importante subrayar esto, ya que no todos requieren este tipo de tratamiento.

Por desgracia, no todos los síntomas se eliminan en todos los pacientes mediante el tratamiento profiláctico, a pesar del uso apropiado de los fármacos y de las mejores combinaciones, de allí que sea importante hacerle una evaluación periódica al paciente, para detectar alteraciones, así como preguntarle a la familia sobre conductas inusuales (pródromos: insomnio, gastos innecesarios, irritabilidad, viajes inesperados, cambios en la actividad laboral e inestabilidad emocional). Un factor que nunca se debe olvidar es el escaso apego al tratamiento, que en algunos estudios llega a ser de 64%.

Psicoterapia y psicoeducación

La psicoterapia, particularmente la cognitivo-conductual o interpersonal, puede resultar de utilidad, dependiendo de la idiosincrasia del paciente. La psicoeducación del paciente y de la familia es un factor fundamental, porque permite entender el trastorno y mantener apego al tratamiento.

Es importante aclararle al paciente que puede volverse adicto a la hipomanía o a la manía, ya que la sensación de bienestar le parece natural y puede creer que es su verdadero estado emocional, sin desear regresar a la eutimia, debido a su sensación de futilidad.

Manejo de las oscilaciones del talante durante el tratamiento profiláctico

El primer paso consiste en valorar si el paciente toma el fármaco de manera adecuada. Si bien es cierto que los moduladores del afecto impiden en una buena parte de los casos que se presenten tanto la depresión como la manía, un inadecuado ajuste del nivel plasmático o la incapacidad de estas sustancias para controlar las oscilaciones del proceso patológico ocasionan un descontrol en el paciente. Se recomienda valorar los niveles plasmáticos, ya que pueden encontrarse en dosis insuficientes, a falta de absorción o a la negligencia del enfermo, así como explicarle al paciente cuál debe ser el esquema de tratamiento para lograr el mayor beneficio y hacer hincapié en que debe cumplirlo.

El segundo paso consiste en confirmar si se está tomando inapropiadamente o sin consultar al médico algún antipsicótico o antidepresivo, o si está abusando del consumo de alcohol, drogas, un anorexígeno (sibutramina) o cualquier otro psicofármaco, incluidas las sustancias “naturistas”, pues se ha visto que el ginseng y *Ginkgo biloba* provocan una intensa ansiedad y otras manifestaciones. Cuando se presenta una depresión hay que evaluar si el paciente está tomando antipsicóticos sin consultar al médico, pues en ocasiones lo hacen por sí mismos, porque piensan que son tranquilizantes. Cuando manifieste síntomas de manía, disforia o hipomanía, hay que averiguar si se autoprescribe antidepresivos o estimulantes; esta conducta es frecuente, ya que algunos se han vuelto “adictos a la manía” y argumentan, racionalizando, que su verdadero estado de ánimo es el hipomaniaco; este es un grupo de pacientes que representa un problema significativo de manejo. Otros consumen marihuana, éxtasis o cocaína sin considerar el riesgo de recaídas.

Cuando las manifestaciones son manía, disforia o hipomanía, y no existen factores que las provoquen, como fármacos, se recomienda aumentar la dosis del modulador del afecto según los niveles plasmáticos; si no se obtiene resultado,

deberá añadirse otro, de preferencia litio más divalproex. Por lo general no se recomiendan los antipsicóticos durante la profilaxia, salvo que se presente psicosis o que ésta sea la única forma de controlar el cuadro.

En el caso de depresión se recomienda aumentar la dosis del modulador del afecto según los niveles plasmáticos; posteriormente se puede combinar litio con lamotrigina o ácido valproico, como si se tratara de un TB resistente, o añadir antidepresivos en dosis menores a las estándar cuando la depresión es severa y no responde a las medidas anteriores, valorando cualquier cambio en el estado de ánimo, ya que existe el riesgo de provocar manía o disforia. Al parecer, los no tricíclicos y los IMAO son de mayor utilidad en este caso (Schatzberg y col., 2003, p. 457). Cuando la asociación de estabilizadores del afecto no proporciona el resultado deseado y la persona frecuentemente cae en depresión, el paso que debe seguirse es la adición de T3 (25 µg de liotironina por la mañana); si no se obtiene una respuesta en tres semanas, deberá añadirse un ISRS o un IMAO. El bupropión más litio parecen tener un efecto muy útil tanto a nivel agudo como crónico para el control de las oscilaciones depresivas (Post, 2000).

En algunos casos existen situaciones bien determinadas que provocan una recaída o exacerbación de la patología, a pesar de seguir con un adecuado esquema de tratamiento; los precipitantes específicos son los periodos del año, el estrés psicosocial, los aniversarios y los fármacos, entre otros factores. Como medida profiláctica se recomienda reforzar el tratamiento con dosis bajas de antipsicótico o carbamazepina durante el periodo crítico y retirarlo lo más pronto posible, bajo estrecha vigilancia.

Trastorno bipolar sin farmacoterapia de mantenimiento

Si el sujeto no requiere prescripción profiláctica de moduladores del afecto, sea por los efectos colaterales, por su ineficacia, porque no lo desea o porque las crisis son ocasionales y pueden controlarse con rapidez con un antidepresivo o con un antipsicótico por periodos breves, debe tomarse en cuenta que muchos pacientes no se percatan cuándo están entrando a la fase de manía o depresión, por lo que se requiere una evaluación familiar para impedir que lleguen a un cuadro grave. En estos casos se requiere una asesoría psicoterapéutica.

Respuesta al tratamiento

Los pacientes que no cumplen con el tratamiento, los que abusan del consumo de alcohol u otras sustancias, los que presentan ciclos rápidos y los que tienen periodos mixtos de manía con depresión son los que muestran menor respuesta al litio.

Existe otra separación que permite conocer la respuesta al tratamiento con litio, donde se toma en cuenta la secuencia con que se presentan los episodios y su relación con los intervalos libres, la cual se describe a continuación:

1. La manía o hipomanía seguida inmediatamente de depresión y después de intervalo libre responde mejor al litio a largo plazo o de mantenimiento.
2. La depresión, después manía o hipomanía, e intervalo libre, responden ligeramente menos al tratamiento que la secuencia 1.
3. Los cicladores rápidos o lentos, pero sin intervalo libre, responden poco al litio.
4. Las secuencias irregulares también responden mal al litio.

Los que mejor responden a la carbamazepina son los que tienen una depresión o manía más severa, muestran más rasgos disfóricos (periodos de depresión durante la manía) y son cicladores rápidos (Post y Uhde, 1987).

- **Cicladores rápidos.** Son los que tienen más de cuatro episodios por año. Responden poco al litio, y mejor al valproato y la carbamazepina.
- **Cicladores continuos.** Los que fluctúan permanentemente entre la depresión y la manía, con escasos o nulos periodos eutímicos. Experimentalmente responden mejor a la combinación de litio y carbamazepina o ácido valproico.
- **Manía con estado confusional.** Se recomienda al inicio el uso de risperidona o haloperidol, hasta que el *delirium* se elimine; después puede tratarse con dosis estándar de litio (Uriarte, 2003).
- **Síntomas psicóticos.** En este caso el paciente presenta alucinaciones e ideas delirantes, por lo que se recomienda añadir los antipsicóticos hasta eliminar estos síntomas y después continuar con el modulador del afecto si el caso lo requiere.
- **Catatonía.** Se recomienda la TEC cuando las benzodiazepinas y los neurolépticos no proporcionan el resultado esperado.
- **Manía secundaria.** Se refiere a la provocada por un trastorno identificable, en especial orgánico y particularmente neurológico. Después de corregir las alteraciones del resto de la medicina, cuando es posible, y si el paciente no mejora, se aplica un tratamiento similar al de un brote maniaco.

Trastorno bipolar resistente al tratamiento profiláctico

Para un conocimiento apropiado del trastorno y una valoración certera de la resistencia al tratamiento se recomienda que el paciente, con la ayuda de su familia, elabore un calendario donde vaya anotando las variaciones diarias del estado de ánimo, ya que a menudo se minimizan los cambios tímicos; dichas variaciones

no deben dejarse sólo a la memoria, ya que son fáciles de olvidar. En el calendario debe anotarse el periodo crítico, los cambios en el estado emocional, el sueño–insomnio, la concentración mental, la actividad física, los medicamentos y otros factores que consideren el paciente o sus familiares.

Es útil el uso de una escala donde el paciente escriba en el 0 cuando está eutímico, en los menos (–100) cuando está extremadamente deprimido y en los más (+100) cuando está muy maniaco; en esta última circunstancia es poco probable que el paciente lo haga. En caso de que existan, deberán anotarse los factores psicosociales y la periodicidad anual y estacional, entre otros eventos que se consideren significativos para provocar la afección.

En este caso es importante individualizar las manifestaciones de cada sujeto, porque algunos comienzan con ideas religiosas y otros con síntomas paranoides, insomnio o viajes.

Principales causas de resistencia

Ineficacia del litio

Aquí se considera que, a pesar de seguir adecuadamente con el esquema de tratamiento (niveles plasmáticos de 1 mEq/L), entre 20 y 40% de los pacientes con TB son resistentes al efecto terapéutico del litio (Jefferson y Greist, 2000).

Cuando el enfermo no responde al litio en ninguno de sus síntomas es prudente suspenderlo paulatinamente e iniciar con ácido valproico. En este caso hay que esperar unas tres semanas, además de valorar el uso conjunto de antipsicóticos. La carbamazepina en dosis de 600 a 2 000 mg/día, con niveles plasmáticos de 10 µg/mL, es otra opción. Estos dos antiepilépticos están todavía en fase experimental para el tratamiento profiláctico o de mantenimiento ante el predominio de depresión, pero con efectividad demostrada para el periodo agudo de manía. Cuando la respuesta al litio es menor o insuficiente, pueden añadirse carbamazepina o ácido valproico, ambos en dosis completas. Cuando la asociación de dos de ellos ha sido insuficiente se han administrado juntos estos tres reguladores del estado de ánimo.

El topiramato y la lamotrigina son otra posibilidad, aunque todavía experimental, para los casos de manía resistente a los agentes convencionales. La clozapina y la olanzapina son posibilidades útiles cuando el enfermo es resistente a los reguladores del afecto (Post, 2000).

Demasiados efectos colaterales

Un grupo de pacientes obtienen un buen efecto terapéutico, pero con efectos colaterales intolerables, que impiden continuar con el tratamiento.

En este caso se recomienda valorar los niveles plasmáticos y disminuirlos hasta 0.6 mEq/L, y administrar sólo una dosis al día, por ejemplo, 300 a 600 mg/día de litio por la noche; si muestra todavía algunas molestias, deben prescribirse correc-

tores; en caso de que la patología se controle se puede seguir este tratamiento. Cuando los niveles de litio se abaten puede suceder que el paciente comience a manifestar depresión o manía, en cuyo caso es posible añadir valproato o carbamazepina.

Si con niveles de 0.6 mEq/L muestra todavía efectos colaterales que no se mejoran con correctores, puede disminuirse todavía más el litio, pero añadiendo carbamazepina o ácido valproico.

Interacción con otras drogas

Diversas sustancias disminuyen o nulifican la capacidad terapéutica de los moduladores del afecto. A menudo el enfermo utiliza sustancias con fines recreativos o que cree que le ayudan, muchos de ellos son farmacodependientes y requieren un manejo apropiado antes de proseguir con cualquier otra estrategia terapéutica.

Inadecuado esquema de tratamiento

Aquí se agrupan los pacientes que no toman en forma adecuada el modulador del afecto y tienen niveles plasmáticos subterapéuticos, así como los que durante algunos días omiten la sustancia —en estos casos es la falta de cumplimiento la que provoca la ineficacia terapéutica. Aquí deberá aplicarse el modulador del afecto de la manera correcta (niveles plasmáticos entre 0.6 y 1.2 mEq/L de litio) y valorar por un periodo no menor de tres meses la ayuda que le proporciona. Es de vital importancia explicarle al enfermo que debe tomar todos los días el fármaco y no sólo cuando le extraigan sangre para determinar los niveles, ya que esta conducta es muy frecuente.

Tolerancia

Algunos pacientes desarrollan una tolerancia al efecto terapéutico del litio después de que lo usaron durante un tiempo y lo suspendieron; en estos casos puede utilizarse la carbamazepina, el ácido valproico o la electroterapia (Hirschfeld y col., 2002).

Comorbilidad

El TB a menudo se asocia con trastornos ansiosos y uso de drogas (alcohol), entre otras patologías, lo cual complica significativamente el tratamiento, ya que la amalgama de síntomas dificulta su manejo (Perlis, 2005).

Tratamientos experimentales

Cuando se fracasa con los fármacos que se mencionan no se recomienda el tratamiento con L-triptófano, propranolol, lecitina, clonidina, verapamilo y otros fármacos. Los antipsicóticos, como la clozapina, la olanzapina, la risperidona, etc., han demostrado utilidad en los tratamientos agudo y crónico de la manía; no obstante, requieren una mejor evaluación para ser considerados fármacos de elección en el tratamiento profiláctico.

Los antidepresivos

INTRODUCCIÓN

La complejidad en el uso de antidepresivos, los excelentes resultados obtenidos en el tratamiento de este trastorno y de otras patologías, la seguridad en casos de sobredosis de los nuevos antidepresivos, la gran cantidad de pacientes que padecen este trastorno y la frecuencia con que visitan a los médicos no psiquiatras, por quienes son diagnosticados y tratados equivocadamente, obligaron al autor a realizar la presente obra, con el fin de clarificar el uso de este extenso grupo de medicamentos y facilitar con conocimientos actualizados la prescripción de estos fármacos, que cada vez son más utilizados en todo el mundo.

Por otro lado, algunos profesionistas que no están muy informados de la farmacología repiten equívocos que algunos locutores mencionan en los medios masivos de comunicación, como que estas sustancias provocan farmacodependencia, que tienen muchos efectos colaterales y que no se puede vivir sin ellas, entre otros errores, lo cual desconcierta a la población necesitada de tratamientos verdaderamente útiles, sin olvidar que la depresión es una de las enfermedades que más invalidez causan, a pesar de su aparente benignidad.

También es cierto que se ha exagerado la capacidad antidepresiva de estos fármacos, ya que en muchos casos, por más que se administren, no se logra controlar el trastorno; no obstante, por el momento constituyen el tratamiento más barato, seguro y con los mejores resultados, en especial cuando se trata de una depresión grave o psicótica, sin olvidar que se debe acompañar de una psicoterapia para lograr óptimos resultados.

Según los diversos estudios, únicamente 10% de los pacientes que padecen depresión son tratados con procedimientos terapéuticos que han mostrado efectividad bajo un diseño científico apropiado; el resto (90%) reciben desde vitaminas y analgésicos hasta tratamientos mágicos y alternativos, sin olvidar que las psicoterapias han demostrado capacidad terapéutica en este trastorno.

Es indispensable subrayar que una persona deprimida pierde dinero cada día que padece el trastorno, ya que no tiene la misma capacidad física ni mental para resolver los problemas; algunos dejan de trabajar durante periodos prolongados, otros pierden oportunidades laborales significativas y se añade deterioro familiar y de pareja, que a menudo resulta en graves conflictos, incluso en divorcio, entre muchas alteraciones que se agregan a la condición del deprimido. Por lo tanto, la utilidad del tratamiento antidepresivo puede definirse como el beneficio que produce, más los peligros de no tratar la enfermedad, menos la suma de los efectos adversos o colaterales de la terapia, menos el gasto económico del tratamiento, así como de los trastornos que sobrevengan por no haberlo recibido.

Capacidad terapéutica

Los antidepresivos constituyen un amplio grupo de fármacos que con el tiempo se han incrementado y diversificado, pero hasta la fecha ninguno ha mostrado mayor capacidad terapéutica en depresión que el primero: la imipramina. Es importante tener este resultado en mente, ya que se piensa, de manera equivocada, que los antidepresivos más recientes son los más efectivos; es cierto que los nuevos tienen menos efectos colaterales peligrosos, además de su especificidad para modificar los neurotransmisores, lo cual permite una prescripción más apropiada. Otro concepto importante de subrayar es que todos los antidepresivos tienen una capacidad terapéutica muy similar (Karasu y col., 1993). Aún no existen estudios convincentes de que cualquiera de estos fármacos tenga su efecto antidepresivo antes de dos o tres semanas.

Ante una depresión se recomienda iniciar el tratamiento lo más pronto posible y no esperar a que se beneficie con la psicoterapia, la cual también deberá aplicarse sin dilación. No hay que olvidar que el fármaco abate la desesperanza y estimula el reforzamiento conductual positivo, lo cual conlleva a una actitud más optimista y un mayor deseo de trabajar en la psicoterapia; no obstante, puede sucederle lo contrario a un clínico con poca experiencia: que por los efectos colaterales del fármaco el paciente se decepcione y abandone todo intento terapéutico.

Combinaciones

Esta alternativa se considera cuando la monoterapia no proporciona los resultados idóneos. No obstante, en la mayoría de casos la combinación no produce más

efectos colaterales que sólo un antidepresivo (ver “Tratamiento de la depresión resistente”).

Se recomienda en primera instancia combinar un antidepresivo con litio, aunque no se trate de un trastorno bipolar, ya sea imipramina u otro antidepresivo bien conocido. Esta combinación es bien tolerada y la respuesta terapéutica es elevada (50%) en los casos resistentes (Karasu y col., 2000).

La segunda posibilidad permite asociar un ADT con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) en dosis menores. La vigilancia debe ser estrecha en los parámetros vegetativos, como tensión arterial, frecuencia cardíaca, hipertermia, *delirium*, hiperreflexia y mioclonus, así como la dieta. En este tipo de terapia se aplican dosis de 150 mg/día de amitriptilina o imipramina con 200 a 300 mg de moclobemida; es conveniente no sobrepasar esta dosis. Al inicio hay que administrar un tercio de las dosis mencionadas e ir aumentándolas gradualmente hasta alcanzar las dosis descritas; una sobredosis o la aplicación parenteral pueden ocasionar una severa toxicidad.

Según algunos terapeutas, la combinación de IMAO con ADT ha producido mayor somnolencia, sensación de vacío cerebral, edema y aumento de peso que la administración de cada fármaco por separado; no se ha visto diferencia alguna respecto a otros efectos colaterales. Se han publicado varios trabajos donde puede observarse una marcada capacidad terapéutica con escasos efectos colaterales. Esta combinación se ha empleado también en pacientes con distimia de larga duración y en trastornos de la personalidad resistentes a cada fármaco por separado. Otra opción es la combinación de un ISRS (fluoxetina de 20 a 40 mg/día) con un ADT, como la imipramina (de 50 a 75 mg/día); no se recomiendan dosis mayores de ADT, ya que algunos ISRS (fluoxetina) inhiben la depuración de estas sustancias, elevando hasta 200% los niveles plasmáticos (para otras interacciones, ver cada fármaco en particular). De modo experimental se ha combinado la fluoxetina (de 20 a 40 mg/día) por la mañana y la trazodona (de 50 a 100 mg/día) por la noche. No se debe administrar clorimipramina, fluoxetina, paroxetina, sertralina o cualquier otro ISRS con un IMAO, ya que se puede ocasionar un síndrome serotoninico. La tercera opción consiste en asociar la hormona tiroidea al antidepresivo. Para la dosis de inicio se prescriben 25 µg/día de T3; después se incrementa la dosis hasta 50 µg/día durante uno a dos meses, aunque no está bien estudiado el periodo de tratamiento (Karasu y col., 2000). La cuarta opción es un tratamiento experimental donde se asocia un estimulante con los antidepresivos, el cual no se recomienda, salvo en casos de investigación y con parámetros bien definidos, ya que se han visto efectos colaterales severos, así como ansiedad.

El metilfenidato más un ISRS ha demostrado efectividad para tratar la depresión del anciano.

La mayoría de los estudios señalan que no es útil asociar dos ADT o un tricíclico con un atípico (148:695). Varios ISRS incrementan los niveles plasmáticos de

los ADT y retardan su eliminación, de modo que pueden presentarse efectos tóxicos, a menos que se disminuya la dosis del ADT.

En un tiempo se pensó que la administración conjunta de dos ADT, como la imipramina y la amitriptilina, podría ayudar al paciente más que la administración de ellos solos, debido a la teoría bioquímica de que al bloquear la recaptura de los diferentes neurotransmisores implicados en la depresión (noradrenalina y serotonina) se combatiría esta patología mediante los dos mecanismos bioquímicos; no obstante, desde un punto de vista clínico, esta combinación no parece tener mayores ventajas.

Dosis de mantenimiento

Este manejo se recomienda cuando el paciente deprimido tuvo recaídas, pero no se trata de un trastorno bipolar. Entonces se prescribe un antidepresivo durante un tiempo prolongado (más de un año); por lo general se requieren dosis de 50% o menores de las que controlaron el cuadro agudo, aunque pueden necesitarse dosis completas.

Todos los antidepresivos son buenos, pero se recomienda administrar los que llevan más tiempo en el mercado, como la imipramina o la fluoxetina, ya que en la mayoría de los nuevos antidepresivos se desconocen los riesgos a la exposición prologada.

Según la guía de Karasu y col. (2000), entre 50 y 85% de los pacientes que tuvieron depresión recaen en el transcurso de dos a tres años. Para la prevención de estas recaídas se ha usado imipramina durante cuatro años o más, pero se deberá estar seguro de su utilidad.

Excepcionalmente se ha presentado tolerancia a los efectos terapéuticos; en estos casos se recomienda incrementar la dosis, asociar con litio o con otro antidepresivo, o cambiar a otro con una estructura química diferente.

Indicaciones

El hecho de que en la actualidad se cuente con excelentes antidepresivos no significa que estas sustancias sean “los fármacos de la felicidad”, o cualquier otra descripción popular.

Tampoco deberán administrarse para cualquier caso de tristeza o duelo; ni siquiera se recomiendan para todo tipo de depresión; su prescripción se restringe a un trastorno severo que incapacite al sujeto para desempeñarse en su vida familiar, social y laboral, sin pasar por alto el hecho de que las psicoterapias modernas y la electroterapia han demostrado su efectividad terapéutica en estudios bien diseñados.

Otro problema que está por resolverse implica que 40% de los pacientes que toman placebo se mejoran de la depresión, lo cual complica la interpretación de los resultados, porque con los antidepresivos se obtiene un beneficio de 80%. Con toda seguridad, la remisión espontánea desempeña un papel importante en estas conclusiones, pero también existen algunos elementos desconocidos que habría que tomar en cuenta.

Además de la depresión, estos fármacos son útiles para los trastornos fóbicos simples, fobia social, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo, estrés postraumático, trastorno por ansiedad generalizada, anorexia, bulimia, fibromialgia, dolor somatoforme, dolores crónicos de diversa índole, cefalea, migraña, neuralgias y trastornos psicósomáticos —que incluyen úlcera de estrés, colon irritable, neurodermatitis, síndrome de fatiga crónica, cataplexia y trastorno por déficit de la atención con hiperquinesia—, entre otros.

Es importante subrayar que la respuesta terapéutica de estas sustancias todavía deja mucho que desear en poblaciones especiales, las que muestran diferencias metabólicas, fisiológicas y endocrinas, como es el caso de los niños y los ancianos, y bajo ciertas enfermedades intercurrentes o crónicas, ya que los estudios mejor diseñados se han aplicado en adultos sin otra patología.

Como antidepresivos, estos fármacos muestran una menor capacidad terapéutica durante los primeros años de vida, por lo que no se recomiendan en depresión infantil, salvo en casos donde haya fracasado una psicoterapia, pero comienzan a incrementar su efecto en la adolescencia y actúan con efectividad, durante la juventud, la madurez y la ancianidad.

Otro aspecto fundamental, pero en continuo debate, es la especificidad de un antidepresivo para cada tipo de depresión. Además de las generalidades que se exponen con cada fármaco en particular, aquí se ejemplifican con el estudio de Sotsky y col. (1989), que compararon algunas psicoterapias contra la imipramina, concluyendo que los deprimidos que mostraron menor disfunción social tuvieron una mejor respuesta con psicoterapia interpersonal; los que tuvieron una menor disfunción cognitiva fueron los que respondieron bien a la terapia cognitivo-conductual y a la imipramina; en los que mostraron mayor afectación laboral la respuesta más favorable fue con la imipramina sola; y los que tuvieron una depresión más severa y con mayor impedimento en todas las áreas respondieron mejor a la imipramina y a la terapia interpersonal combinadas.

Lo que aquí se describe no quiere decir que esté del todo demostrado, como tampoco sucede con el resto de los estudios que separaron en su tiempo la depresión endógena de la reactiva y la típica de la atípica o enmascarada; entre otras aproximaciones, tampoco quiere decir que estos estudios no tengan sentido, sino que el grupo sintomático es tan complejo que por el momento no existen datos confiables de qué antidepresivo utilizar en una subclase de depresión, salvo la separación que se hace en el capítulo referido.

Precauciones

Todos los antidepresivos pueden provocar un brote maniaco, hipomaniaco, disforia y agitación, especialmente en los pacientes con trastorno bipolar; no obstante, algunos sujetos tratados con ADT pueden desarrollar una ciclización rápida de este trastorno, de modo que, en estas circunstancias, se recomienda prescribir litio y en el caso necesario de otro episodio depresivo administrar el antidepresivo en dosis bajas o no administrarlo, ya que se han reportado casos de exacerbación del trastorno bipolar a partir de la prescripción de un antidepresivo, sin la protección de un modulador del afecto. En los pacientes con epilepsia el riesgo de crisis convulsivas es mayor.

FARMACODEPENDENCIA Y SÍNDROME DE ABSTINENCIA

Este concepto resulta complicado de tratar con este tipo de fármacos, ya que, como su objetivo es eliminar la depresión, puede prestarse a conclusiones inapropiadas.

Cuando los antidepresivos se administran a personas que no tiene depresión, en especial los ADT, se observa somnolencia, dificultad para concentrarse en tareas intelectuales, sensación de estar drogado, disminución de presión arterial y efectos antimuscarínicos, como sequedad de boca, visión borrosa, sensación de calor, estreñimiento, bochornos y malestar general. La persona percibe estas manifestaciones como indeseables y no quiere continuar tomando el fármaco; incluso cuando estas sustancias se le administran a un farmacodependiente de cualquier tipo (alcohólico, cocainómano, etc.), éste tampoco desea continuar con su aplicación. También quiere decir que estas sustancias no provocan euforia, como lo hacen el alcohol o la cocaína, sino todo lo contrario: ocasionan molestias importantes que van disminuyendo con el tiempo de administración. También se argumentó que el alcohol o el tabaco desencadenan molestias, pero el farmacodependiente continúa usándolos; la diferencia entre los antidepresivos y este grupo de sustancias es que los primeros no provocan euforia ni incrementan la dopamina en el núcleo *accumbens*, por lo que el sujeto no continúa con su uso, a pesar de que los consuma durante un tiempo prolongado.

La dependencia fisiológica a estas sustancias se observa cuando se descontinúan bruscamente, en especial cuando el individuo ha tomado dosis elevadas durante periodos largos y se presenta el síndrome de abstinencia, el cual es diferente en cada grupo farmacológico y por lo general se manifiesta a través de malestar, letargo, dolores musculares y escalofrío.

Finalmente, como ocurre con cualquier otra sustancia, los antidepresivos pueden favorecer la dependencia psicológica, que implica factores socioculturales

que atribuyen capacidades terapéuticas a una amplia variedad de elementos. Como parte de estas características, los antidepresivos se han utilizado de igual forma que las vitaminas, la Aspirina®, los antibióticos, etc.

CLASIFICACIÓN

La agrupación de los antidepresivos de este libro tiene como fundamento la similitud de sus efectos colaterales, ya que los efectos terapéuticos son parecidos.

ADT y tetracíclicos

Este grupo de fármacos tienen como efectos colaterales distintivos las manifestaciones anticolinérgicas muscarínicas, es decir, el síndrome atropínico.

Advertencia. Todos los ADT, pero en especial la amitriptilina, pueden provocar con dosis terapéuticas o elevadas asfixia por atragantamiento, trastornos graves del ritmo cardíaco y posible muerte, íleon paralítico, exacerbación del glaucoma de ángulo estrecho con posible ceguera permanente, retención urinaria por hipertrofia prostática y estados confusionales. La sobredosis de estas sustancias con fines suicidas puede provocar la muerte. Todas estas condiciones requieren atención médica de emergencia.

Generalidades de los ADT

Indicaciones principales

Depresión, trastornos ansiosos y obsesivo-compulsivos, enuresis y encopresis funcional.

Indicaciones secundarias

Ataques de pánico, fibromialgia, migraña, eyaculación precoz, trastorno de la atención con hiperquinesia.

Interacciones

IMAO (riesgo moderado).

Efectos colaterales y advertencias

Anticolinérgicos muscarínicos (50%), crisis convulsivas (1%), sobredosis (> 1 g); trastornos del ritmo cardíaco (riesgo elevado).

Precauciones y contraindicaciones

Lesión cerebral y crisis convulsivas, hipertrofia prostática con retención urinaria, glaucoma de ángulo estrecho con hipertensión intraocular (contraindicación), trastornos del ritmo cardíaco con arritmia (contraindicación), embarazo por teratogénesis, suspensión brusca del fármaco, es decir, abstinencia (riesgo menor).

Farmacocinética

La farmacocinética de los ADT presenta algunas dificultades, ya que existe:

1. Amplio volumen de distribución.
2. Actividad de sus metabolitos.
3. Dificultad para cuantificar sus efectos.

Debido a que las concentraciones plasmáticas son muy bajas, se requieren métodos muy elaborados y costosos para su determinación. Los ADT se absorben casi 100% por vía oral (VO), pero al pasar por el hígado por primera vez (primer tránsito hepático) se metabolizan en diferente proporción, dependiendo de las características de cada paciente, de modo que la cantidad en sangre sistémica es bastante menor a la absorbida.

Los ADT que tienen una amina terciaria en su cadena alifática experimentan desmetilación, produciendo metabolitos activos. Por ejemplo, de la imipramina se obtiene desimipramina y de la amitriptilina se desprende la nortriptilina; en el siguiente paso metabólico se producen los derivados hidroxilados de estas dos sustancias, que son la hidroximipramina y la hidroxiamitriptilina, respectivamente, las cuales al parecer sólo son activas *in vitro* y dudosamente *in vivo*; estas sustancias se conjugan rápidamente con el ácido glucurónico y se eliminan por vía renal. La proporción con que se produce cada uno de los metabolitos varía de acuerdo con cada paciente; por ejemplo, la producción de desimipramina va de 0.25 a 3, mientras que la de nortriptilina es de 0.1 a 3. Hay que tomar en cuenta que cada vez que pasan el medicamento o sus metabolitos por el hígado experimentan estos cambios.

Después de la administración oral los niveles plasmáticos más elevados se observan entre dos y cuatro horas. La vida media varía de acuerdo con el individuo y el medicamento. Bajo administración continua durante más de una semana se

obtienen concentraciones plasmáticas estables. Los niveles plasmáticos interindividuales observan una variabilidad importante, la cual va de 17 a 27 veces, donde los factores genéticos parecen ser más importantes que los del medio ambiente. Los tres factores genéticos principales son:

1. Actividad microsómica hepática
2. Distribución en los compartimientos.
3. Unión a las proteínas.

Es importante mencionar que así como existen variaciones en los niveles plasmáticos entre los individuos, también las hay entre las razas; en lo que respecta a la nortriptilina, los negros tienen niveles más elevados que los blancos: hasta 50% de diferencia. También existen variaciones respecto a la edad. Gracias a esto se sugirió determinar los niveles plasmáticos, con el fin de mantener constante el medicamento, para que el cerebro lo tome en el momento que lo necesite. Pero para que los valores plasmáticos sean adecuados es necesario que el medicamento se estabilice en la sangre, lo cual se logra entre 7 y 21 días después de recibir una dosis constante, ya que es hasta ese momento cuando se presenta un equilibrio entre la cantidad del fármaco que se ingiere, la que se metaboliza y la que se excreta. Es obvio que esta determinación resulta muy prolongada; sin embargo, los intentos para que los valores sean confiables a las 24 h después de una sola dosis se encuentran todavía en fase de experimentación. Al principio no es conveniente administrar dosis completas o de carga de ADT, ya que los efectos colaterales antimuscarínicos pueden representar un riesgo. Además, se recomienda que la sangre del paciente se extraiga entre 12 y 16 h después de la última toma, en caso de que se le administre una sola vez cada 24 h; cuando se tome tres veces al día, la extracción debe hacerse entre tres y siete horas después de la última toma; estas recomendaciones son válidas exclusivamente para la nortriptilina. Para este fármaco se considera que el nivel plasmático terapéutico se localiza entre 50 y 150 ng/mL; tanto por arriba como por debajo de esta cifra el resultado clínico no será óptimo, por lo que se ha propuesto el concepto de “ventana terapéutica”, es decir, niveles inferiores a 50 ng/mL son insuficientes y los superiores a 150 ng/mL bloquean el efecto terapéutico. A pesar de este interesante intento conceptual, no todos los autores están de acuerdo con esos resultados, por lo que aún no se considera útil la determinación plasmática rutinaria de antidepresivos, lo cual se reserva para el futuro o para casos de investigación.

Fisiología

Sueño

Algunos ADT con amina terciaria muestran capacidad somnífera y pueden usarse con este propósito en los pacientes deprimidos; se ha visto que disminuye el

número de despertares, incrementa la etapa IV del sueño, disminuye la latencia para dormir y reduce el tiempo total de REM. Por lo general, la capacidad somnífera adquiere tolerancia con rapidez, por ello no se recomienda su prescripción a mediano y largo plazos.

A partir de que Itil (1975) relacionó la capacidad antidepresiva de la mianserina —porque encontró que esta sustancia tenía un perfil electroencefalográfico cuantitativo similar al de la amitriptilina— se produjo mucha especulación al respecto, sin que hasta la fecha exista un criterio fisiológico específico para los antidepresivos.

Interacciones

Cuando los barbitúricos, el hidrato de cloral, el tabaco y el alcohol se usan durante un tiempo prolongado aceleran el metabolismo hepático, disminuyendo los niveles plasmáticos de ADT. El alcohol también aumenta el efecto sedante, los trastornos gastrointestinales y la sedación.

El metilfenidato y las anfetaminas aumentan los niveles de ADT. La imipramina incrementa los niveles cerebrales de anfetaminas, así como disminuyen los metabolitos excretados, de manera que al administrarlos en conjunto el efecto estimulante se incrementa. Con los antipsicóticos se elevan los niveles de ADT, debido a una disminución en la depuración, además de una inhibición enzimática; los niveles de desimipramina pueden subir a más del doble, provocando efectos colaterales tóxicos de sobredosificación. Todavía no se demuestra si los estrógenos aumentan o disminuyen los niveles plasmáticos de ADT. Los IMAO potencian el efecto antidepresivo, pero excepcionalmente pueden producir excitación psicomotora, hipertermia, estado delirante, crisis convulsivas y coma (Baldessarini, 2001). Los antihipertensores, como la guanetidina, la clonidina y la alfametildopa, abaten su capacidad antihipertensiva. El propranolol eleva los niveles de ADT, pero éstos antagonizan el efecto betabloqueador y antiarrítmico del propranolol. Estos antidepresivos aumentan la absorción de butazolidina y cumarina. Parece que las benzodiazepinas no interfieren con los ADT, salvo las triazolbenzodiazepinas, que incrementan 35% los niveles plasmáticos de la imipramina y posiblemente de otros. La acetazolamida y el bicarbonato de sodio adicionan el efecto terapéutico, porque incrementan la reabsorción en el túbulo renal. El cloruro de amonio y el ácido ascórbico disminuyen el efecto terapéutico, ya que reducen la reabsorción renal. Los antiparkinsonianos con capacidad anticolinérgica, las fenotiazinas y los antihistamínicos potencian el efecto anticolinérgico de los tricíclicos. Además, los ADT incrementan la hipoprotrombinemia de los anticoagulantes orales, ya que disminuyen su degradación hepática. También abaten el efecto de los antiepilépticos, ya que reducen el umbral de descarga; no obstante, son los antidepresivos más seguros para asociarse con electroterapia; en este

caso también hay que valorar las interacciones de los anestésicos y los relajantes musculares que se administren con ellos. Con la fenfluramina se presenta un incremento de hasta 400% en los niveles plasmáticos de los ADT (imipramina, amitriptilina y desimipramina) (154:436).

Con las benzodiazepinas y otros depresores del sistema nervioso central se suma el efecto sedante; con la furazolidona se han presentado psicosis tóxicas. Asimismo, disminuyen el efecto de la fenilbutazona, porque abaten su absorción gástrica; los simpaticomiméticos incrementan el riesgo de hipertensión arterial y arritmias cardíacas, y se observa potenciación mutua con los tiroideos y un incremento del efecto hipotensor con los vasodilatadores. Desde el inicio de la coadministración de algunos ISRS se elevan los niveles plasmáticos de los ADT, los cuales pueden llegar a la toxicidad.

En caso de que el paciente requiera anestesia general, la medicación antidepresiva deberá suspenderse unos días antes, ya que puede presentarse una crisis hipertensiva durante la cirugía, así como potenciación de algunos efectos cuando se administran aminas simpaticomiméticas, descongestionantes locales y anestésicos locales que contengan epinefrina y atropina. Con la marihuana se puede presentar taquicardia sinusal.

Modo de empleo

Después de hacer el diagnóstico, los ADT, como los demás psicofármacos, deberán administrarse bajo un criterio empírico; esto quiere decir que la guía principal de dosificación la constituirán los efectos terapéuticos y colaterales. Cualquier teoría sobre la etiología de la depresión, sea bioquímica, fisiológica o psicológica, por más convincente que parezca, no resulta útil para valorar el tratamiento con antidepresivos, pues estas sustancias se administran en todo tipo de depresión y resultan útiles, en especial en las más severas, independientemente de que sean endógenas o exógenas. El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas, principalmente si el paciente es de consulta externa; por ejemplo, 25 mg de imipramina o amitriptilina dos veces al día, posteriormente se incrementará la dosis en el lapso de una semana, alcanzando una cantidad superior a los 100 mg por día, hasta que se observen efectos terapéuticos.

El aumento gradual de la dosis se hace con el fin de disminuir los efectos colaterales antimuscarínicos; bajo este criterio, con estos antidepresivos no deberán administrarse dosis completas, lo cual sí puede hacerse con los ISRS o con los atípicos; con ninguno de ellos se recomiendan dosis de carga o ataque (cantidad superior a la terapéutica). La administración intramuscular es útil en caso de que el paciente no coopere para tomar la medicación, exista mala absorción o el paciente desee utilizar esa vía. La vía intravenosa se utiliza en los pacientes resistentes al tratamiento oral, sin que exista una demostración convincente de dicho re-

sultado. Es importante subrayar que la administración parenteral no acelera el efecto terapéutico.

La terapia con dosis suficientes debe prolongarse al menos tres semanas, ya que antes de ese periodo no puede conocerse la capacidad terapéutica de ningún antidepresivo. Si falla el tratamiento con un ADT se debe emplear otro antidepresivo que sea químicamente distante; por ejemplo, si ya se administró imipramina, se deberá prescribir amitriptilina, un ISRS, un atípico o un IMAO durante un periodo semejante, considerando las interacciones de riesgo.

Si al paciente se le ha tratado con varios antidepresivos y no ha respondido satisfactoriamente, será conveniente retirarle todos los medicamentos por un lapso de una o dos semanas, para revalorizar su diagnóstico y su tratamiento; si se confirma el diagnóstico de depresión, entonces se enfrenta un caso de depresión refractaria o resistente que requiere un tratamiento especial. La capacidad terapéutica de casi todos los antidepresivos varía entre 50 y 80% en un episodio depresivo mayor (DSM-IV-TR), siempre y cuando se esperen los resultados en un lapso de cuatro o seis semanas y se administren dosis suficientes.

En caso del primer episodio, y a pesar de que los síntomas desaparecen, es conveniente continuar con la medicación en dosis menores durante al menos tres a seis meses, ya que existe el peligro de una recaída al suspender el tratamiento; pero cuando el paciente ya presentó episodios previos se recomienda prolongar el fármaco, aun cuando esté asintomático, durante un año; en caso de accesos frecuentes se puede prescribir de manera profiláctica durante varios años; en caso de tratamiento crónico se recomiendan sobre todo los ADT, por ser los fármacos que se han estudiado durante más tiempo; en caso de intolerancia se pueden probar los demás.

Si el paciente presenta una recaída la farmacoterapia debe prolongarse hasta por un año; en particular, cuando las crisis son graves o se requirió la administración de terapia electroconvulsiva.

Si el paciente presenta recaídas frecuentes, es necesario valorar si se trata de un caso de trastorno bipolar; aquí no se deberán administrar antidepresivos como tratamiento de sostén, sino litio.

Debido a que todos los antidepresivos pueden facilitar un brote maniaco, no se recomienda administrarlos como terapia de sostén en un trastorno bipolar en fase depresiva, salvo algunas excepciones. Asimismo, se deberá tener mucha precaución cuando se aplique un antidepresivo en caso de depresión bipolar, ya que puede exacerbar el cuadro.

Como esquema terapéutico para los ADT se recomienda una toma cada ocho horas; no obstante, algunos terapeutas consideran que cuando se han administrado durante más de dos semanas se puede utilizar una sola dosis conjunta por la noche, por ejemplo, de 75 a 200 mg de imipramina. Las dosis altas producen sedación, lo cual es útil durante la noche; los principales efectos colaterales se pre-

sentan cuando el paciente duerme, lo cual minimiza las molestias diurnas. La dosis única nocturna no se recomienda en cardiopatas y ancianos, y la amitriptilina no se indica en dosis única, debido a sus potentes efectos antimuscarínicos.

En caso de que un paciente necesite el fármaco durante varios meses, en dosis moderadas, se recomienda suspender el medicamento dos días a la semana, por ejemplo, el sábado y el domingo. Con dosis mayores de 100 mg/día puede presentarse síndrome de abstinencia, por lo que se recomienda administrar la mitad de la dosis. Con este esquema no se ha visto un número mayor de recaídas que con la terapia continua. En caso de una depresión con ideas delirantes o con agitación psicomotora se indica combinar los ADT con pequeñas dosis de antipsicóticos (ver “Depresión psicótica” en el capítulo 5). En caso de que sólo se presente agitación o angustia marcada se pueden combinar estos antidepresivos con benzodiazepinas.

Indicaciones

Para todo tipo de depresión, donde los efectos antimuscarínicos no estén contraindicados. Son los antidepresivos más seguros para el tratamiento crónico, ya que se han aplicado desde 1954. Se añaden a la terapia antiepiléptica para tratar la epilepsia parcial con estados depresivos o disforia interictal.

Son útiles para los trastornos ansiosos, como fobia simple y social, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo (clorimipramina), estrés postraumático, trastorno por ansiedad generalizada, anorexia, bulimia, fibromialgia (amitriptilina), dolor somatoforme, dolores crónicos de diversa índole, cefalea, migraña, neuralgias, trastornos psicósomáticos —incluida la úlcera de estrés—, colon irritable, neurodermatitis y síndrome de fatiga crónica.

Los ADT tienen una capacidad terapéutica útil en diversos trastornos vinculados con el sueño, como insomnio, apnea del sueño, narcolepsia, cataplexia, enuresis nocturna y encopresis funcional, lo cual significa que no son sólo los cambios en la arquitectura del hipnograma los que favorecen estos síndromes (Mendelson, 1987). Asimismo, es útil en el trastorno por déficit de la atención, entre otras patologías.

Efectos colaterales

Los efectos colaterales más frecuentes de los ADT son los vegetativos y tienen una relación directa con el poder anticolinérgico muscarínico, antihistamínico (H_1 y H_2) y α_1 -adrenérgico, así como con la combinación de efectos de cada receptor. Estos trastornos pueden aparecer con dosis tan bajas como 25 mg/día. Conforme se cronifica el tratamiento dichas molestias disminuyen, o sea que hay tolerancia; sin embargo, el médico deberá estar alerta para no asociar otros fármacos

con efecto similar sobre los receptores mencionados, ya que se incrementan el riesgo de complicaciones y la intensidad de los efectos colaterales.

La descripción de los efectos colaterales según los receptores involucrados se incluye en el capítulo 1.

En el aparato digestivo se presentan las siguientes alteraciones: mal sabor de boca, adenitis sublingual, estomatitis, moniliasis agregada y xerostomía, que cuando es muy severa puede producir pequeñas ulceraciones en la lengua. Bajo un tratamiento prolongado (> 48 meses) con amitriptilina y nortriptilina se ha observado una disminución de 50 a 75% del flujo salival, que puede acarrear alteraciones orales, principalmente caries; tales efectos colaterales pueden presentarse con el resto de los ADT. También se presenta inflamación de las parótidas, coloración negruzca de la lengua, pérdida del apetito, náusea, vómito, diarrea, exacerbación de hernia hiatal, decremento en la secreción de ácido clorhídrico en el estómago, disminución de la movilidad intestinal y espasmos; en casos extremos se ha visto íleo paralítico, el cual constituye una emergencia en medicina. Cuando se presente estreñimiento se pueden administrar por las noches entre 5 y 10 mg de bisacodilo (Dulcolan®) como corrector y esperar a la mañana siguiente; si no hay evacuación, se puede administrar un supositorio del mismo medicamento. Se ha presentado asfixia en pacientes que recibieron ADT combinados o no con otros medicamentos anticolinérgicos y se ha propuesto que el mecanismo de acción se debe a la disminución en la movilidad y relajación esofágica (acalasia), así como a la depresión del reflejo del vómito, produciendo atragantamiento y muerte. En la depresión se presentan diferentes síntomas somáticos, como estreñimiento, sequedad de boca, falta de apetito y fatiga, los cuales a menudo se consideran efectos colaterales de los ADT; por desgracia, hasta el momento no se han podido separar con claridad los auténticos efectos colaterales de los que son parte del trastorno propio de la depresión; en un intento por eliminar esta dificultad, se han eliminado los síntomas que el paciente presentó sin tratamiento, procedimiento al cual se le da el nombre de corrección de los efectos colaterales.

Por otro lado, conforme aumenta la edad se incrementan los efectos colaterales antimuscarínicos. En el ojo puede presentarse glaucoma de ángulo estrecho por midriasis e incremento de la presión intraocular; en caso de que se trate de una emergencia deben administrarse gotas de pilocarpina. Con frecuencia se presenta visión borrosa por trastorno en la acomodación del cristalino; aquí también se han empleado de manera experimental las gotas de pilocarpina como corrector, pero su administración debe hacerse con mucha precaución y con la asesoría de un oftalmólogo.

En uno que otro caso se ha reportado acumulación de pigmentos en los medios transparentes del ojo.

En el sistema cardiovascular se presenta principalmente hipotensión ortostática por vasodilatación periférica; cuando la alteración es importante el empleo de

etilefrina (Effortil®) como vasotónico resulta muy útil. Los ADT excepcionalmente provocan hipertensión arterial.

Los ADT actúan en el miocardio, alterando su frecuencia, ritmo y contractilidad, con la modificación de al menos cuatro parámetros: el efecto anticolinérgico, interfieren en la recaptura de catecolaminas, acción depresora directa del miocardio y alteración de la permeabilidad de la membrana por sus propiedades lipofílicas y capacidad tensoactiva (surfactante). La alteración cardiaca más frecuente es la taquicardia sinusal.

Los cambios provocados en la conducción y la repolarización se manifiestan como una prolongación del periodo PR, QRS y QT, aplanamiento o inversión de la onda T en el electrocardiograma, bloqueo auriculoventricular, palpitaciones, extrasístoles, disritmias, infarto del miocardio, trombosis y embolias; estas alteraciones pueden provocar la muerte, por lo que debe practicarse un control electrocardiográfico en pacientes con daño previo en esta víscera y con sospecha del trastorno, y en los ancianos; aunque se ha exagerado el riesgo de cardiotoxicidad, es prudente tomar estas medidas. La hipotensión arterial es frecuente, en particular la ortostática; muy ocasionalmente se ha observado vasoespasmo semejante a la enfermedad de Raynaud. Los ADT pueden interferir con el efecto terapéutico de algunos hipotensores, como la guanetidina, la clonidina o la alfametildopa; por el contrario, el efecto de la prazosina puede incrementarse, ya que estos antidepresivos bloquean también los receptores alfa (Karasu y col., 1993).

En el sistema genitourinario puede incrementar el tono del esfínter vesical, así como la hipotonía de la vejiga, dificultando la acción de orinar; esto puede complicarse si el paciente es anciano y padece hipertrofia prostática. La retención urinaria aguda es una emergencia en medicina y debe manejarse inmediatamente con sonda vesical, con fisostigmina, dependiendo de la magnitud del problema, o con betanecol en dosis de 30 a 100 mg/día.

El tratamiento crónico puede provocar dilatación del tracto urinario en las placas radiográficas, así como eyaculación retrógrada, dificultad de erección, sequedad vaginal e inflamación testicular. La disminución del tono vesical es de utilidad en la enuresis infantil, aunque en sentido estricto no puede atribuirse el efecto a su capacidad antimuscarínica. El retraso en el orgasmo que se presenta con estas sustancias puede producir un efecto terapéutico en la eyaculación precoz. Para el trastorno eréctil y la falta de eyaculación por estos fármacos se ha prescrito de manera experimental el sildenafil.

En el sistema endocrino y metabólico puede provocar aumento o disminución del peso corporal. Todavía no se ha podido comprobar una alteración en la insulina, pero sí un aumento o disminución de la glucosa. Ocasionalmente se presenta galactorrea e incremento del busto en la mujer, ginecomastia en el hombre y edema por una alteración en la secreción de la hormona antidiurética, que no responde a los diuréticos.

Durante el tratamiento prolongado se pueden requerir cantidades adicionales de riboflavina (vitamina B₂), que en este caso funciona como corrector.

Los efectos colaterales psíquicos más frecuentes incluyen insomnio y sedación, los cuales pueden ser útiles en los casos de trastornos en el sueño. Para la somnolencia importante durante el día se ha utilizado de manera experimental la cafeína o el metilfenidato en dosis de 10 mg al día. Pueden provocarse también hipomanía, manía, agitación psicomotora y ansiedad (lo que puede agravar la tendencia al suicidio); los estados confusionales se presentan principalmente en ancianos, así como los estados paranoico-alucinatorios sin que existan antecedentes de esquizofrenia. La sensación de estar drogado involucra mareo, adormecimiento y afectación de la capacidad cognitiva. También pueden provocar alucinaciones hipnagógicas, sonambulismo y pesadillas. El efecto anticolinérgico muscarínico de estos antidepresivos incluye alteraciones en la memoria a corto plazo y en el aprendizaje durante los primeros días de administración, particularmente cuando se añade alcohol. Es interesante mencionar que la clorimipramina no altera estas capacidades, pero sí la habilidad psicomotora. Con la amitriptilina se observa una deficiencia de la memoria a corto plazo, del aprendizaje, de la habilidad de coordinación psicomotora y del tiempo de reacción a las pruebas de manejo. Los pacientes con demencia son muy susceptibles a los efectos anticolinérgicos muscarínicos centrales, exacerbándose sus síntomas de memoria y atención. Con estas características se puede exacerbar la esquizofrenia, precipitar una manía e intensificar los síntomas psicóticos de la depresión.

Los efectos neurológicos incluyen parestesias, sensación de adormecimiento, incoordinación motora, ataxia, cefalea, disartria, temblor (particularmente con la maprotilina), neuropatías periféricas, alteraciones en los patrones electroencefalográficos (típicos y atípicos), *tinnitus*, movimientos coreoatetósicos y crisis convulsivas. Los ADT pueden provocar mioclonías, que en caso de ser frecuentes pueden ser un signo de intoxicación; si persisten al bajar la dosis, se pueden controlar con clonazepam en dosis de 0.25 mg tres veces al día como corrector.

Las alteraciones dermatológicas y alérgicas más frecuentes son edema de cara y lengua, exantema, petequias, urticaria, prurito, asma bronquial de tipo alérgico y fotosensibilidad, particularmente en las personas de piel muy blanca, así como aumento o disminución de la sudoración; la hipohidrosis puede ser de utilidad terapéutica en los pacientes con hipersudoración de manos. Muy ocasionalmente se observa alopecia.

En las pruebas de laboratorio puede haber un incremento de la fosfatasa alcalina, la bilirrubina y las transaminasas, lo cual semeja un cuadro de obstrucción hepática, retención de la bromosulfaleína y decremento del colesterol.

En el cuadro hematológico se presentan depresión de la médula ósea con leucopenia y agranulocitosis; la anemia aplásica y la púrpura no trombocitopénica son excepcionales. El aumento en la temperatura, el dolor de garganta, la linfede-

nopatía y otros signos de infección deben mantener la alerta sobre la posibilidad de que exista una agranulocitosis, donde el examen de sangre es un requisito indispensable. La biometría hemática periódica de rutina en todos los pacientes que reciben ADT es inútil, molesta y costosa, ya que está bien demostrado que mediante este procedimiento no puede diagnosticarse prematuramente la agranulocitosis, sino más bien a través de la observación de los signos clínicos mencionados. El mecanismo mediante el cual se produce la agranulocitosis parece ser un efecto tóxico directo sobre los precursores de los granulocitos y no una reacción alérgica (este trastorno es menos frecuente que con las fenotiazinas). Además de suspender inmediatamente la medicación, hay que tratar al paciente con los antibióticos pertinentes; en caso de que se presente una recuperación (un porcentaje elevado de pacientes fallecen), ésta ocurrirá entre una y tres semanas. Para el manejo de la agranulocitosis se recomienda la asesoría de un hematólogo. A pesar de que no se ha demostrado una intolerancia cruzada a los demás ADT, no es prudente administrarlos después de este evento, quedando como posibilidades terapéuticas los IMAO, los ISRS, los atípicos y la electroterapia. Con imipramina y con desimipramina se ha observado eosinofilia marcada; con el primer medicamento se han encontrado 66% de eosinófilos de una cuenta total de leucocitos de 17 500/ μ L, a pesar de lo cual el paciente permanecía asintomático, mientras que con la desimipramina se puede observar diarrea importante rebelde al tratamiento común. El cuadro hemático se acompaña de neutropenia de 1 520/ μ L y eosinofilia de 81% de la cuenta leucocitaria total, además de una elevación de la IgE de 2 400 mg/100 mL (el rango normal es de 300 a 700); con la sustitución de desimipramina por nortriptilina la cuenta leucocitaria regresa a la normalidad en dos semanas. Por todas estas características se recomienda efectuar una biometría hemática en caso de sospecha de tales alteraciones.

Otros efectos colaterales generales son debilidad, fatiga, mareo y fiebre medicamentosa.

Precauciones

Antes de administrar un ADT se debe saber qué medicamentos ha recibido el paciente. Los esteroides, la reserpina, los antipsicóticos y la levodopa, entre otros, pueden desencadenar una depresión y al retirar la medicación se presenta una mejoría clínica completa. En los pacientes con glaucoma, hernia hiatal y trastornos cardiovasculares, hemorroidales y de la micción es conveniente utilizar los antidepresivos que no tengan efectos anticolinérgicos, como son los atípicos y los ISRS.

Los pacientes con hipoclorhidria o aclorhidria no absorben por completo estos medicamentos por vía oral, de ahí que la vía parenteral sea la más adecuada para obtener una biodisponibilidad de 100%.

Los pacientes con ideas suicidas deben mantenerse bajo estrecha vigilancia, porque todos los antidepresivos aumentan el impulso antes de ejercer sus efectos antidepresivos; por ello, el paciente puede tomar la decisión de quitarse la vida y lograrlo si usa estas sustancias. En los pacientes con esquizofrenia incipiente o latente se pueden exacerbar los síntomas, por lo que el diagnóstico preciso es de gran importancia. Más de 1 000 mg de ADT, principalmente de amitriptilina, pueden causar la muerte, por lo que una dosis semanal tomada en una sola ocasión puede ser suficiente para acabar con su vida, de ahí que se recomiende que los familiares controlen la medicación si existe tendencia al suicidio. Cuando los pacientes reciben dosis elevadas de ADT durante un largo tiempo y los suprimen bruscamente puede presentarse un síndrome de abstinencia que consiste en náusea, ansiedad, diaforesis, inquietud psicomotora, diarrea, bochornos, vómito y cólicos abdominales. Es posible que estos síntomas se deban a un efecto colinérgico de rebote, que también se presenta al suspender cualquier otro anticolinérgico. Esta supresión también ha producido estado confusional, manía, hipomanía y crisis de pánico. En ocasiones el síndrome de abstinencia puede ser grave y requerir hospitalización, donde se restituye el fármaco o se administra sulfato de atropina cuando los síntomas son importantes. Los pacientes de edad avanzada son más sensibles a los efectos anticolinérgicos; se han presentado intoxicaciones cuando se administran dosis terapéuticas de un ADT más un antipsicótico, más un antiparkinsoniano tipo antimuscarínico. Estas combinaciones deben evitarse, ya que pueden producir trastornos aun en los pacientes jóvenes y sin patología alguna.

Los ADT pueden desencadenar crisis convulsivas en pacientes con dichos antecedentes, historia familiar de crisis (particularmente cuando el EEG presenta focos epileptiformes), lesión cerebral, alcoholismo y supresión de tranquilizantes (benzodiazepinas y barbitúricos). Ante la presencia de estos antecedentes es prudente realizar un EEG, y en el caso de focos irritativos se debe incrementar la dosificación en forma cautelosa o administrar un antiepileptico como preventivo durante un corto periodo. Al parecer, la amitriptilina es el ADT que con mayor frecuencia provoca crisis convulsivas, aunque todavía faltan estudios adecuados para hacer una afirmación categórica. Es necesario advertir al paciente que durante las primeras semanas del tratamiento debe evitar la conducción de automóviles y de otra maquinaria que ponga en peligro su integridad física, debido a los trastornos en la concentración y la disminución de la respuesta motora que provocan estas sustancias. Asimismo, se debe valorar la administración conjunta de ADT y electroterapia, ya que cuanto mayor sea el nivel de anticolinérgicos, mayor será el riesgo a desarrollar estados confusionales después de la electroterapia.

Embarazo, parto y lactación

A pesar de que en algunos estudios aparecen como inocuos, no se recomienda su prescripción durante el primer trimestre del embarazo, ya que se desconocen mu-

chos de sus riesgos sobre dismorfogénesis; no obstante, parece que en la segunda mitad del embarazo no provocan teratogénesis, pero en este periodo los requerimientos de ADT para lograr un nivel terapéutico son de 50% más, ya que el embarazo disminuye la capacidad de unión con las proteínas, se incrementa el metabolismo hepático, la progesterona disminuye la movilidad intestinal y aumenta el nivel de distribución (Wisher y col., 1987), de modo que es necesario el ajuste de la dosis.

Los niños de madres que reciben ADT durante los últimos meses del embarazo pueden presentar un síndrome de abstinencia neonatal, caracterizado por taquipnea, taquicardia, cianosis, hipotonía, mioclonías, irritabilidad, laringoespasma, deficiente reflejo de succión y retención urinaria. Estos síntomas desaparecen en unos días sin tratamiento (Kessel y Simpson, 1995), por lo que se recomienda suspender los ADT por lo menos una semana antes del trabajo de parto. Debido a que la excreción de ADT en la leche materna es baja, no se han reportado alteraciones importantes en los niños que son amamantados por madres que se encuentran bajo tratamiento antidepresivo; sin embargo, con base en que el recién nacido tiene mayor permeabilidad gastrointestinal que el adulto, así como inmadurez de sus sistemas enzimático y metabólico, es prudente valorar el riesgo-beneficio de la lactancia bajo el tratamiento con estos antidepresivos.

Contraindicaciones

1. Trastornos de la conducción cardíaca.
2. Glaucoma (relativa, ya que se pueden usar gotas de pilocarpina o equivalentes, bajo la supervisión de un oftalmólogo).
3. Hipertrofia prostática de cualquier tipo.
4. Hepatopatía o nefropatía importantes.
5. Diabetes y otros trastornos endocrinos y metabólicos severos.
6. Embarazo (primer trimestre).
7. Epilepsia mal controlada.
8. Cuando el paciente se encuentre bajo tratamiento con IMAO (relativa).
9. Periodo de convalecencia de infarto del miocardio.
10. Hipersensibilidad a los ADT; en algunos casos se ha visto hipersensibilidad cruzada con las benzodiazepinas.

Sobredosis

Dado el riesgo de suicidio implícito en todo deprimido y el peligro de provocarse la muerte con una sobredosis de ADT, se recomiendan los demás antidepresivos cuando el paciente muestre indicios de usarlos con el objeto de quitarse la vida, además de un control estricto por parte de los familiares o del grupo de salud mental.

La sobredosis se caracteriza por dos grandes grupos de síntomas que ponen en peligro la vida del paciente: los que se producen en el sistema nervioso central, como crisis convulsiva, *delirium* y coma, y los que afectan el funcionamiento cardiovascular, que se expresan principalmente en los cambios electrocardiográficos. Como se sabe, más de un gramo de ADT es suficiente para producir la muerte, aunque se ha considerado que la dosis letal promedio de la amitriptilina es de 2.2 g. De 126 casos de intoxicación con amitriptilina sólo seis murieron y de 66 intoxicados con imipramina 14 murieron, por lo que la dosis letal promedio para este último fármaco es de 3.6 g. Con estas sobredosis, entre 4 y 24 h se presentan anuria, midriasis, mioclonías, pérdida de la conciencia, síndrome de neurona motora superior —expresado en el reflejo de Babinski—, aumento de la temperatura, convulsiones, cianosis, hipotensión o hipertensión arterial con colapso vascular, alucinaciones, movimientos coreoatetósicos, trastornos del ritmo y la conducción cardíaca, coma y muerte. Las alteraciones electrocardiográficas que hacen suponer la intoxicación por ADT incluyen arritmia y aplanamiento y prolongación del complejo QRS de más de 1 000 ms, con desviación del S-T, lo cual lleva a pensar en un amplio bloqueo intraventricular o en una taquicardia intraventricular; estas alteraciones son provocadas por el efecto anticolinérgico y son típicas del síndrome atropínico.

El tratamiento de las crisis convulsivas debe ser inmediato, ya que pueden agravarse la cianosis y las alteraciones cardíacas. Aquí se recomienda administrar diazepam en dosis de 5 a 10 mg aplicados lentamente por vía intravenosa. En los casos de hipertensión arterial se ha administrado con buen efecto la fentolamina (Regitina®) en dosis de 5 mg por vía intravenosa.

En caso de hipotensión arterial y choque son necesarios los líquidos intravenosos, así como los agentes presores; las cantidades grandes de líquidos pueden precipitar una insuficiencia cardíaca, debido al compromiso que producen los ADT en el miocardio, por lo que se requiere mantener una vigilancia estrecha. Las sustancias como el isoproterenol y la epinefrina están contraindicadas, debido a su efecto cardíaco. Se recomienda el sondeo vesical debido a la atonía de este órgano, además de que este procedimiento permite cuantificar la excreción de líquidos.

El examen electrocardiográfico parece ser el procedimiento más adecuado para determinar la gravedad de la intoxicación, ya que la determinación de niveles plasmáticos no refleja con fidelidad el estado del paciente, lo cual sí sucede con los barbitúricos, el etanol y los salicilatos.

Se ha determinado que los niveles plasmáticos superiores a 1 000 µg/mL producen con mayor frecuencia paro cardíaco, taquicardia ventricular, prolongación del complejo QRS y disritmias que cuando son inferiores. Este examen debe prolongarse más de 72 h, ya que se han reportado fallecimientos por arritmias hasta seis días después de la ingestión de ADT. La quinidina y la procainamida no son

las sustancias indicadas para tratar las alteraciones del ritmo producidas por ADT, ya que tienen acción similar y prolongan la conducción intracardiaca distal; este efecto le confiere a los ADT capacidades terapéuticas (en dosis comunes) en cardiopatas con disritmias y bloqueos de una rama del haz de His. Una adecuada colaboración entre el cardiólogo y el psiquiatra permite manejar la depresión y la cardiopatía con un solo medicamento, así como también los casos de intoxicación por ADT. La fenitoína es muy útil en estos casos, ya que combate las arritmias y las crisis convulsivas, que son alteraciones cardinales durante las sobredosis.

Debido a que los principales síntomas de intoxicación por ADT se deben a su efecto anticolinérgico, el tratamiento es semejante al de fármacos como los anti-parkinsonianos, algunos antihistamínicos (difenhidramina y orfenadrina), la atropina y la escopolamina (en México también se incluye el toloache). Es de gran importancia hacer un lavado gástrico, ya que el tubo digestivo tiene poca movilidad por los efectos anticolinérgicos muscarínicos y las tabletas pueden permanecer hasta 12 h en el estómago; la administración de carbón activado como adsorbente es de gran utilidad para atrapar en el tubo digestivo los antidepresivos y sus metabolitos durante la circulación enterohepática. La diálisis no es ventajosa, ya que los ADT se unen fuertemente a las proteínas. Algunas investigaciones han informado que el tratamiento con fisostigmina (antagonista de la colinesterasa) ha tenido buen resultado para disminuir el coma y el estado confusional; no obstante, otros consideran que la terapia de cada síntoma específico y los cuidados especiales que requiere cualquier otra intoxicación es la terapia de elección. No existe antídoto específico.

FÁRMACOS

Dibenzacepínicos

Clorimipramina

Anafranil®

- a. 25 mg, caja con 30 grageas.
- b. 75 mg, caja con 10 grageas (retard).

Dosis y administración

Para pacientes ambulatorios las dosis son de 50 a 150 mg/día; para pacientes internados se recomiendan de 75 a 300 mg/día (por vía oral).

Generalidades

Para efectos colaterales, advertencias, precauciones y contraindicaciones ver las páginas 169 a 183. Parece ser que provoca una mayor incidencia de sudoración,

disminución del apetito sexual, anorgasmia y crisis convulsivas que el resto de los ADT. A diferencia de los otros ADT, la clorimipramina no se debe asociar con los IMAO o los ISRS, ya que pueden provocar un síndrome serotoninico por su fuerte capacidad para bloquear la recaptura de este neurotransmisor.

Algunos pacientes requieren la administración de esta sustancia durante muchos años, incluso por el resto de su vida, como es el caso de los que padecen el trastorno obsesivo-compulsivo; sin embargo, no se han detectado efectos colaterales de importancia, salvo los relacionados con la hiposalivación —que provoca sequedad de la boca—, los cuales pueden controlarse con una adecuada higiene. Se ha reportado síndrome serotoninico cuando se asocia con la adenosilmetionina (150:522).

Posee mayor efecto sedante que la imipramina; aunque sus efectos colaterales son similares a los de la imipramina, con esta última la hipotensión arterial es más marcada.

Indicaciones principales

Depresión y trastorno obsesivo-compulsivo.

Indicaciones secundarias

Ataques de pánico y eyaculación precoz.

Indicación específica

Es el ADT que tiene mayor capacidad terapéutica contra el trastorno obsesivo-compulsivo. Es útil tanto para la depresión inhibida como para la depresión agitada.

Interacciones

IMAO, ISRS, mayor sedación con otros depresores del sistema nervioso central.

Efectos colaterales y precauciones

Anticolinérgicos muscarínicos, crisis convulsivas. Sobredosis > 1 g provocan trastornos del ritmo cardiaco (riesgo elevado).

Contraindicaciones y advertencias

Embarazo, hipersensibilidad, lesión cerebral, crisis convulsivas, hipertrofia prostática, retención urinaria, glaucoma de ángulo estrecho y trastornos del ritmo cardiaco.

Imipramina

Talpramin®

- a. 10 mg, caja con 60 comprimidos.
- b. 25 mg, caja con 20 comprimidos.
- c. 50 mg, caja con 20 comprimidos.

Tofranil®

- a. 10 mg, caja con 60 grageas.
- b. 25 mg, caja con 20 grageas.
- c. 75 mg, caja con 16 cápsulas (PM).

Indicaciones principales

Depresión, enuresis y encopresis funcional.

Indicaciones secundarias

Ataques de pánico y eyaculación precoz. Trastorno por déficit de la atención.

Interacciones

IMAO, ISRS, mayor sedación con otros depresores del sistema nervioso central.

Efectos colaterales y precauciones

Anticolinérgicos muscarínicos, crisis convulsivas. Sobredosis > 1 g provocan trastornos del ritmo cardíaco (riesgo elevado).

Contraindicaciones y advertencias

Embarazo, hipersensibilidad. En lesión cerebral crisis convulsivas, hipertrofia prostática, retención urinaria, glaucoma de ángulo estrecho y trastornos del ritmo cardíaco.

Dosis y administración

Para ambulatorios de 50 a 150 mg/día, para internados de 75 a 300 mg/día. Para enuresis, encopresis infantil y trastorno de la atención, de 10 a 50 mg/día.

Generalidades

Para efectos colaterales, advertencias, interacciones, precauciones y contraindicaciones ver las páginas 169 a 183. En lo que se refiere a la imipramina, se ha visto

un buen efecto terapéutico cuando se suman sus niveles plasmáticos con su desmetilado (desimipramina) y se observan valores de 225 a 240 ng/mL.

La vida media de la imipramina es de 4 a 17 h. A pesar de que fue el primer antidepresivo descubierto, sus efectos terapéuticos aún no han sido rebasados por ningún otro. Todavía constituye el antidepresivo paradigma contra el que deberán compararse los demás. La combinación con fenotiazinas produce no sólo un aumento del nivel plasmático de la imipramina por el bloqueo de la actividad enzimática en el hígado, sino que también facilita la conversión a desimipramina, produciendo niveles más elevados que los del compuesto original. La combinación de imipramina con fenfluramina incrementa hasta 400% los niveles plasmáticos de la primera (154:436).

La imipramina ejerce poderosos efectos sobre la distimia, incrementa el impulso y la iniciativa (por ello, es útil para la depresión inhibida e involutiva), mejora las ideas de autoculpa, la autocompasión, la irritabilidad, la inhibición subjetiva, la dificultad de concentración, la hipocondriasis y los cuadros conversivos. No se recomienda en depresión psicótica, porque puede exacerbar estos trastornos, salvo que se le combine con un antipsicótico. Se ha empleado en algunos casos de dolor postraumático asociado con depresión, con resultados todavía dudosos. Es útil en pacientes con narcolepsia, encopresis y enuresis. Durante los primeros días de su administración la imipramina y todos los antidepresivos producen en el paciente un aumento del impulso, lo cual puede provocar que las ideas suicidas se conviertan en intentos; por eso es importante la vigilancia estrecha durante la primera semana. La imipramina se ha utilizado como profiláctica en la depresión unipolar, obteniendo efectos similares a los del litio.

A pesar de que no se han demostrado anomalías cromosómicas con la administración de imipramina, existen trabajos que demuestran teratogénesis en los hijos de las pacientes que han recibido esta medicación durante el embarazo; por ello es prudente que la mujer se abstenga de utilizarlo si se encuentra en dicha condición. Los pacientes que fuman mucho tienen niveles plasmáticos de aproximadamente la mitad de los que no fuman; este hallazgo es útil para la dosificación. La imipramina también se ha utilizado en pacientes con hipersudoración de manos, con un modesto éxito.

Indicación específica

Es el antidepresivo paradigma, por ser el primero que se descubrió y el mejor estudiado; ninguno supera su efecto terapéutico.

Dibenzocicloheptadiénicos

Amitriptilina:

Adepsique® (combinación tranquilizante, no debe usarse como antidepresivo)

- a. 10 mg de amitriptilina.
- b. 3 mg de diazepam, caja con 30 y 90 comprimidos.
- c. 2 mg de perfenazina.

Anapsique®

- a. 25 mg, caja con 50 comprimidos.
- b. 50 mg, caja con 25 comprimidos.

Indicaciones principales

Depresión.

Indicaciones secundarias

Migraña, fibromialgia, enuresis, encopresis, ataques de pánico y eyaculación precoz.

Interacciones

IMAO, ISRS, mayor sedación con otros depresores del sistema nervioso central.

Efectos colaterales y precauciones

Anticolinérgicos muscarínicos, crisis convulsivas. Sobredosis > 1 g provocan trastornos del ritmo cardíaco (riesgo elevado).

Contraindicaciones y advertencias

En lesión cerebral, crisis convulsivas, hipertrofia prostática, retención urinaria, glaucoma de ángulo estrecho y trastornos del ritmo cardíaco, embarazo e hipersensibilidad.

Dosis y administración

En pacientes ambulatorios se deben administrar de 50 a 150 mg/día y en pacientes internados entre 100 y 300 mg/día. Para enuresis y encopresis se recomienda administrar de 10 a 50 mg/día.

Generalidades

Para efectos colaterales, advertencias, interacciones, precauciones y contraindicaciones ver las páginas 169 a 183. La vida media de la amitriptilina es de 10 a

25 h. En el organismo se produce la nortriptilina como metabolito activo. La amitriptilina es un medicamento muy útil en la depresión agitada, debido a sus propiedades somníferas y ansiolíticas. Se ha administrado a niños con enuresis y encopresis con buenos resultados, aunque pueden presentarse en estos casos aumento de la irritabilidad e hiporexia. La amitriptilina es el ADT de posible elección para combinarse con un antipsicótico en caso de esquizofrenia con depresión, porque al parecer tiene menor capacidad para reactivar las psicosis. Es eficaz en la depresión crónica en pacientes con personalidad obsesiva.

Este medicamento es muy útil cuando existe peligro de suicidio en un deprimido, debido a su efecto sedante, igual que en depresiones con insomnio. La toma nocturna debe ser la más elevada, para lograr un buen efecto hipnótico, por ejemplo, 50–50–100 mg.

No debe administrarse en pacientes con glaucoma o retención urinaria por hipertrofia prostática, ya que es el ADT con mayor potencia anticolinérgica. Debe administrarse con mucha precaución en ancianos y pacientes con trastornos cardiovasculares. Muy ocasionalmente se ha encontrado neuropatía periférica. Se utiliza la combinación de amitriptilina con perfenazina, por el hecho de que las fenotiazinas inhiben el metabolismo de la amitriptilina y porque se demostró una mejoría clínica adicional con esta combinación cuando se comparó con el antidepresivo solo. Algunos estudios han demostrado que la combinación de un ADT y una benzodiazepina es superior terapéuticamente a sus compuestos administrados por separado en depresión ansiosa.

Es el ADT con mayor riesgo de fatalidades en caso de sobredosis, por eso no se recomienda que el paciente con ideas suicidas posea una cantidad mayor de 200 mg.

Indicación específica

Además de su buen efecto en la enuresis y la encopresis, la asociación con pequeñas cantidades de antipsicótico y benzodiazepina permite una actividad sedante sin las molestias que ocasiona cada compuesto cuando se aplica solo; de allí la popularidad del Adepsique® como tranquilizante.

Dibenzobicyclooctadiénicos

Maprotilina:

Ludiomil®

- a. 10 mg, caja con 50 grageas.
- b. 25 mg, caja con 30 grageas.
- c. 75 mg, caja con 10 grageas.

Indicaciones principales

Depresión.

Indicaciones secundarias

Ataques de pánico.

Interacciones

IMAO, ISRS, mayor sedación con otros depresores del sistema nervioso central.

Efectos colaterales y precauciones

Anticolinérgicos muscarínicos, temblor, crisis convulsivas. Sobredosis > 1 g provoca trastornos del ritmo cardíaco (riesgo elevado).

Contraindicaciones y advertencias

En lesión cerebral, crisis convulsivas, hipertrofia prostática, retención urinaria, glaucoma de ángulo estrecho y trastornos del ritmo cardíaco; embarazo e hipersensibilidad.

Dosis y administración

La dosis para pacientes ambulatorios es de 50 a 100 mg/día y para pacientes internados es de 75 a 250 mg/día.

Generalidades

Para efectos colaterales, advertencias, interacciones, precauciones y contraindicaciones ver las páginas 169 a 183. La maprotilina fue el primer antidepresivo tetracíclico; es de utilidad tanto en los casos de depresión inhibida como agitada. Se ha administrado a pacientes con síndrome psicovegetativo en dosis de 10 mg tres veces al día con buenos resultados (86% de mejorías). Tales pacientes presentaban síntomas somáticos de origen psíquico (llamados también depresión enmascarada), con una depresión de media a ligera.

Tiene la capacidad de bloquear la recaptura de noradrenalina y su efecto sobre la serotonina es mínimo. Al compararlo con la imipramina pudo observarse una ventaja en los pacientes jóvenes y con depresión reciente; por el contrario, la imipramina favoreció más a los viejos y con depresión prolongada. Administrada en

dosis única de 150 mg por la noche, la maprotilina es bien aceptada por el paciente insomne debido a que este medicamento posee un efecto somnífero.

Entre los efectos colaterales más frecuentes producidos por la maprotilina están la hipotonía, la taquicardia y la sequedad de boca, con dosis mayores de 75 mg al día. Al comparar los efectos colaterales de la maprotilina con los de la imipramina se observa que produce menor excitación, taquicardia, sudación y mayor somnolencia. El temblor es el efecto colateral más frecuente de la maprotilina. Este medicamento provoca menos efectos colaterales anticolinérgicos que la imipramina o la amitriptilina. Una investigación en México demostró efectos colaterales y terapéuticos semejantes a los que produce la amitriptilina, con la ventaja de que la maprotilina actuó con mayor rapidez. Las dosis de 225 mg/día tienen mejores resultados que las de 150 mg/día, que son las más recomendadas. Con dichas dosis elevadas a la maprotilina se le ha adjudicado una capacidad anti-alucinatoria y antidesintegrativa, la cual no se ha confirmado.

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA

Son las sustancias cuya característica principal es inhibir la monoaminoxidasa (MAO) —una enzima que cataboliza— dentro de otros compuestos, las monoaminas: la noradrenalina, la dopamina y la serotonina. En México únicamente se comercializa como antidepresivo la moclobemida, un inhibidor de la MAO reversible (IMAOR), ya que los irreversibles (IMAOI) —como la fenelzina, la tranilcipromina y la isocarboxazida— no están a la venta, a pesar de su utilidad y de que se usan con frecuencia en EUA.

IMAO

En teoría, se considera que los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) producen un efecto antidepresivo, porque inhiben la enzima que degrada a las monoaminas cerebrales (noradrenalina, dopamina y serotonina), implicadas éstas en el trastorno depresivo; gracias a este mecanismo, los neurotransmisores tienen mayor efecto sobre el receptor.

En algunos estudios se ha encontrado una correlación entre el efecto antidepresivo y el grado de inhibición de la monoaminoxidasa (MAO); sin embargo, no todos los investigadores están de acuerdo. También se ha demostrado que los IMAO no sólo inhiben esta enzima, sino que ejercen variados efectos sobre la bioquímica del sistema nervioso y fuera de él, los cuales, sorprendentemente, no han sido contemplados por los estudiosos.

MAO

Existen al menos dos tipos de MAO: la A , que metaboliza la serotonina y la noradrenalina, y la B , que metaboliza a la feniletilamina; por su lado, la dopamina es degradada tanto por la A como por la B . De este modo, al inhibir la MAO $_A$ se incrementan la noradrenalina, la dopamina y la serotonina, neurotransmisores relacionados con el trastorno depresivo y otras alteraciones, mientras que al inhibir la MAO $_B$ aumentan la dopamina y la feniletilamina; estos neurotransmisores intervienen en el efecto antiparkinsoniano.

La MAO es una enzima que contiene flavina y se localiza preferentemente en la membrana mitocondrial del hígado, del aparato gastrointestinal y de los sistemas nerviosos central y simpático periférico. En el tejido nervioso se localiza en los axones, es decir, en las terminales nerviosas (figura 4–1 en la página 46). Esta enzima se elabora en el retículo endoplásmico liso, de donde se transporta hasta la membrana externa de las mitocondrias mediante una proteína llamada ubiquitina. Al parecer, la MAO $_B$ se localiza predominantemente en la glía.

Cuando el paciente toma IMAO $_A$ e ingiere alimentos con tiramina puede originarse una crisis de hipertensión arterial, ya que al inhibir dicha enzima en el tracto gastrointestinal y en el hígado se bloquea la destrucción de noradrenalina y dopamina, así como otros compuestos con actividad simpaticomimética que contienen los alimentos y tienen acción vasotónica tanto posganglionar como ganglionar, provocando en algunos casos una reacción intensa. La MAO $_A$ sirve para proteger de estas crisis, pero si se bloquea su efecto con un IMAO $_A$ se puede presentar dicha crisis, ya que la tiramina es asimilada por las neuronas adrenérgicas y desplaza a la noradrenalina de sus sitios de almacén, y su liberación posterior intensa puede provocar la hipertensión arterial.

Existe una endoIMAO, llamada tribulina, que podría estar disminuida en los pacientes con síntomas de pánico, sea como alteración congénita o como cambio bioquímico por algunas experiencias, lo cual podría explicar la eficacia de los IMAO en esta alteración (Norman y Burrows, 1989).

Antiparkinsonianos

Los antiparkinsonianos no se describen en esta obra (Uriarte, 2003). La selegilina (l-deprenil), que es un IMAO $_B$ I, tiene una menor capacidad antidepresiva que la moclobemida y carece de efecto antipánico, de modo que se sospecha que la inhibición de la MAO $_A$ y la secuencia de cambios bioquímicos que se provocan por este mecanismo son responsables del efecto terapéutico antidepresivo. La selegilina aún se utiliza como apoyo terapéutico en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson cuando además se toma levodopa más carbidopa, ya que el paciente

se beneficia con el bloqueo de la enzima que degrada la dopamina. Experimentalmente se ha usado como antidepresivo.

Antidepresivos

Existen dos tipos de IMAO como antidepresivos. Los tradicionales se unen a la enzima de manera permanente o irreversible; ellos son la fenelzina, la isocarboxazida y la tranilcipromina, que ya no están disponibles en el mercado nacional. En el caso de los IMAO irreversibles (IMAOI) la actividad enzimática se presenta hasta que se forma la nueva MAO, que tarda cerca de dos a tres semanas en restablecer por completo su actividad. Los IMAO reversibles (IMAOR o RIMA) se unen al sitio activo de la MAO de dos a cinco días y después se liberan, quedando a partir de entonces restablecida la actividad enzimática. En México únicamente se cuenta con este último tipo de IMAOR contra la depresión, que es la moclobemida, que además de ser un inhibidor reversible es específico de la MAO_A, por lo que se considera un IMAO_AR. La capacidad antidepresiva de los IMAOI y los IMAOR parece ser similar.

Moclobemida

Aurorex®

- a. 100 mg, caja con 30 y 60 comprimidos.
- b. 150 mg, caja con 30 comprimidos.

Feraken®

- a. 100 mg, caja con 30 y 60 comprimidos.

Indicaciones principales

Depresión y distimia.

Indicaciones secundarias

Migraña, ataques de pánico, fobia social y eyaculación precoz.

Interacciones

ISRS y otros serotoninérgicos, meperidina.

Efectos colaterales y precauciones

Hipotensión ortostática, mareo, vértigo, ansiedad y trastornos del sueño. Evitar alimentos con tiramina (relativa).

Contraindicaciones y advertencias

Hipersensibilidad a la sustancia. En lesión cerebral y crisis convulsivas. Embarazo.

Dosis y administración

La dosis va de 100 a 600 mg/día para los adultos; no se debe prescribir en menores de 15 años de edad. Hay que esperar hasta ocho semanas para que se empiecen a mostrar sus efectos terapéuticos.

Al principio debe administrarse en dosis bajas (50 mg/día), en tomas divididas por la mañana y al medio día; no se recomienda de inicio su administración por la noche, ya que puede provocar insomnio; después debe aumentarse gradualmente, hasta alcanzar dosis terapéuticas en una o dos semanas. Como ocurre con todos los antidepresivos, el tratamiento debe prolongarse al menos tres semanas para poder valorar adecuadamente sus efectos terapéuticos. Cuando el paciente llega a mejorar por completo es conveniente prolongar la terapia durante seis meses y retirar el medicamento en forma paulatina, sin dejar de observar al sujeto, para evitar recaídas.

Los IMAO se han empleado en combinación con antipsicóticos, con el fin de evitar ciertos efectos colaterales, pero algunos teóricos piensan que esta combinación disminuye el efecto terapéutico, porque se bloquean los receptores de dopamina.

En un tiempo se pensó que al determinar el grado de inhibición de la MAO plaquetaria se podría correlacionar con la respuesta clínica para la depresión y pánico, pero como en las plaquetas únicamente existe MAO_B, no es posible establecer un vínculo entre la enzima cerebral ni con los neurotransmisores implicados en estas patologías.

Es conveniente acompañar a la moclobemida con benzodiazepinas cuando el paciente presente insomnio o ansiedad. Los pacientes que necesitan un IMAO casi siempre lo requieren durante un tiempo prolongado; en algunas ocasiones se tiene que retirar el fármaco, debido a que los efectos colaterales pueden incrementarse conforme se cronifica el tratamiento. En estos casos es conveniente administrar el medicamento, pero alternándolo con periodos de descanso.

Advertencia

Bajo el tratamiento con IMAO no se deben ingerir alimentos que contengan tiramina, ya que se puede provocar hipertensión arterial muy grave con desenlace fatal, por lo que se requiere una dieta especial; tampoco se deben combinar con ISRS, clorimipramina, flufenazina y otros serotoninomiméticos, ya que pueden provocar el síndrome serotoninico.

Farmacocinética

Se absorbe en su totalidad del tracto gastrointestinal, pero durante el primer tránsito hepático su biodisponibilidad disminuye a 65%. Se cataboliza al menos por cuatro vías, lo cual conlleva a una rápida eliminación y un menor riesgo de interacciones con sustancias que inhiben algunos citocromos; esto es importante cuando los niveles plasmáticos son elevados. El metabolito activo de mayor significación es el N-óxido-moclobemida, con potencia IMAO_A similar a la del fármaco madre, pero con una vida media inferior. El pico plasmático de la moclobemida después de su ingestión se localiza entre 0.5 y 1 hora; 50% se une a la albúmina plasmática y su vida media va de una a dos horas; su actividad IMAO_A dura hasta 24 h.

Farmacodinamia

Se considera que los IMAO producen su efecto antidepresivo gracias a que inhiben la enzima que degrada las monoaminas cerebrales implicadas en esta afección y que mediante este mecanismo los neurotransmisores tienen mayor efecto sobre el receptor. Existe cierta correlación entre el efecto antidepresivo y el grado de inhibición de la MAO_A; empero, no todos los investigadores están de acuerdo; también se ha demostrado que los IMAO no sólo inhiben esta enzima, sino que muestran también variados efectos en el sistema nervioso y fuera de él.

La moclobemida es un inhibidor reversible de corta duración de la MAO_A. Al parecer, su actividad involucra casi todas las áreas del cerebro, lo cual no sucedía con los IMAO anteriores. Su principal característica es que casi no provoca las crisis de hipertensión arterial de los IMAO irreversibles, ya que la tiramina tiene mayor afinidad que la moclobemida por el sitio activo de la MAO, y al desplazar a la moclobemida la tiramina es catabolizada, lo cual impide su acumulación y con ello las crisis de hipertensión arterial.

Desde el punto de vista bioquímico, no resulta fácil atribuirle a la moclobemida la misma capacidad terapéutica que a los IMAOI, ya que al parecer es la irreversibilidad la que asegura los niveles altos de las aminas cerebrales implicadas en los trastornos afectivos.

Fisiología

Parece que los trastornos del sueño provocados por los IMAO se relacionan con los efectos serotoninérgicos, ya que con frecuencia disminuyen la cantidad de sueño y, por otro lado, provocan somnolencia diurna; el mayor grado de fatiga se presenta después de la comida y se ha teorizado como un rebote de REM (Himmelhoch, 1995); en unos casos puede ser tan intensa que se ha propuesto como

una narcolepsia iatrogénica. La moclobemida es un IMAOR que disminuye en menor proporción el REM que los IMAOI.

Interacciones

Como la MAO es una enzima que oxida muchos xenobióticos, principalmente en el hígado y el tracto gastrointestinal, los IMAO interfieren en dicha desintoxicación e incrementan los niveles plasmáticos de alcohol, barbitúricos, analgésicos, hidrato de cloral, anticoagulantes orales, fenotiazinas, narcóticos —como la meperidina—, anestésicos generales, anticolinérgicos, antihistamínicos y ADT, así como los tóxicos que contienen los vegetales y animales que ingerimos —el más importante en este caso es la tiramina.

Con estas sustancias se presentan dos interacciones de riesgo, consideradas contraindicaciones. La primera consiste en crisis de hipertensión con alimentos que contienen tiramina y la segunda es el síndrome serotoninérgico, sobre todo cuando se combinan o siguen a la medicación con ISRS, con clorimipramina, pentazocina y otros analgésicos fenilpiperidínicos. Con la meperidina se han descrito crisis hipotérmicas potencialmente fatales. Cuando se administran con L-triptófano o litio pueden provocar mioclonías que presagian un síndrome serotoninérgico.

Las crisis de hipertensión y agitación psicomotora también pueden presentarse cuando se combinan los IMAO con medicamentos simpaticomiméticos, como anfetaminas, l-dopa, dopamina, cocaína, metilfenidato y medicamentos “contra la gripe” —que contienen xantinas—, así como efedrina y pseudoefedrina. Antagonizan los efectos antihipertensivos de la guanetidina, la metildopa, la reserpina y la fenilpropanolamina, e incrementan los efectos analgésicos de la codeína y la morfina. Los IMAO incrementan y prolongan la respuesta hipoglucémica de la insulina y de los hipoglucemiantes orales, ya que incrementan los niveles de insulina y reducen la glucosa plasmática; este efecto se ha relacionado con el incremento del apetito.

Existen reportes de que la asociación de IMAOR con ADT, atípicos e ISRS puede proporcionar en el paciente deprimido resistente una ayuda adicional; sin embargo, no se recomienda su prescripción, dado el riesgo de crisis de hipertensión o síndrome serotoninérgico, salvo que se implemente un protocolo de investigación y se vigile estrechamente al paciente.

Los IMAO puede aumentar ligeramente la fracción libre y unida a las proteínas plasmáticas de T₃ y T₄. Los IMAOI tienen la capacidad de inhibir el citocromo 450, pero aún no se ha demostrado la misma capacidad con la moclobemida.

Dieta

Los pacientes bajo tratamiento con IMAO deben abstenerse de ingerir alimentos que contengan tiramina, como quesos añejos, hígado de pollo, arenque salado o

en conserva, bebidas alcohólicas fermentadas (vino, cerveza o pulque), yogur, levaduras, vinos Chianti, crema, chocolate y levadura de cerveza.

Indicaciones

Los IMAOR o RIMA son poco utilizados y aún no han podido valorarse con precisión sus indicaciones, muchas de las cuales se infieren de los IMAOI.

Se recomienda en las depresiones de todo tipo, particularmente la atípica y del anciano, así como en depresiones resistentes a otros antidepresivos.

También es tratamiento de primera línea, igual que los ISRS, en los trastornos depresivo-ansiosos, como ataques de pánico, agorafobia, fobia social, estrés postraumático, distimia y ciclotimia. Gracias a estas características algunos investigadores (Himmelhoch, 1995) han propuesto que se les considere también como ansiolíticos.

Como tratamiento de segunda línea en trastorno obsesivo-compulsivo resistente a la clorimipramina y a los ISRS; contra manifestaciones neuropsiquiátricas, como cefaleas vasculares, narcolepsia, trastornos depresivo-orgánicos y distimia asociada con epilepsia, ya que tienen la utilidad adicional de ser los antidepresivos con menor riesgo de exacerbar las crisis convulsivas; es confiable también en depresiones atípicas con ansiedad, síntomas conversivos, somatizaciones y otros síndromes depresivos relacionados con cansancio e irritabilidad.

En el síndrome depresivo-ansioso bipolar, la tranilcipromina ha demostrado mayor efectividad que los ADT y los ISRS, y quizá que la moclobemida; sin embargo, se tiene que estimar el riesgo de provocar una manía, como disminuir la frecuencia de los ciclos e incrementar los periodos maníacos refractarios. Resulta útil en síntomas depresivos del trastorno bipolar, porque provoca menos disforia que el resto de los antidepresivos (155:687).

Para el estrés postraumático uno de los fármacos más útiles es la fenelzina, y quizá la moclobemida, junto con un *antikindling*, como la carbamazepina o el ácido valproico. Recientemente se aprobaron algunos ISRS en esta patología.

Los IMAO son muy útiles en depresiones crónicas no muy severas (distimia), cuando el sujeto reacciona con intensidad a factores adversos del medio ambiente y no presenta agitación psicomotora importante, ideas delirantes e insomnio. Los IMAO no se recomiendan en depresión psicótica, aunque existen reportes de que asociados con antipsicóticos —como el haloperidol y la risperidona— pueden ayudar a estos pacientes ante la falla de otros tratamientos.

La moclobemida ha demostrado una buena capacidad terapéutica en depresión, pánico y fobia social; no obstante, los IMAOI, como la fenelzina, la superan en los trastornos de pánico y fobia social, y la tranilcipromina la aventaja en la depresión anérgica. Experimentalmente se han usado en neurodermatitis, bulimia, síndrome de fatiga crónica y fibromialgia; no parece útil en el trastorno esta-

cional del estado de ánimo. En neurología se utiliza contra la migraña, la cefalea tipo *cluster* y la narcolepsia.

Efectos colaterales

Los IMAOR son mejor tolerados que los irreversibles. Los principales efectos colaterales incluyen hipotensión ortostática —que es el trastorno más común—, vértigo, mareos, fatiga, lipotimias y exacerbación de cefaleas vasculares tipo migraña; no obstante, puede ser útil como tratamiento contra ellas. Inhibe el REM con menor intensidad que los IMAOI, provocando los efectos colaterales correspondientes en el dormir. Reduce los niveles de triglicéridos y muestra un efecto estimulante con incremento de la actividad, sensación de bienestar, mareos, diarrea, estreñimiento, insomnio, ansiedad, inquietud y, en ocasiones, hiporexia; asimismo, náusea, sed, fatiga y frialdad o calor en las extremidades. Contra la hipotensión arterial se han usado vasopresores, en especial los que tienen un importante efecto bloqueador alfa-adrenérgico, con lo que impiden que se presente una crisis de hipertensión, una complicación grave cuando estaban a la venta en México los IMAOI, y el consumo de alimentos con tiramina. También pueden presentarse hiposudoración, somnolencia, constipación, disuria, sequedad de boca, temblor fino, mioclonías durante la noche, trastornos en la acomodación del cristalino, retraso en la eyaculación y la micción, trastorno eréctil, palpitaciones, aumento o disminución de peso corporal, hipernatremia, nistagmo, dermatitis alérgica, leucopenia, úlceras en la boca, trastornos tipo *lupus*, ceguera a los colores (un tipo de acromatopsia), hipoglucemia y edema maleolar y en otros sitios, debido a una alteración en la secreción de la hormona antidiurética, que no responde a los antidiuréticos. Por todo esto, los IMAO pueden provocar un desajuste en el paciente diabético bien controlado, así que es conveniente observarlo con cautela cuando necesite ambos fármacos. En 5% de los pacientes pueden provocar anemia normocítica normocrómica, ya que, al parecer, los IMAO se combinan con el hierro, sin permitir su utilización por parte del grupo heme. También se ha presentado neuritis periférica, como síndrome del túnel del carpo, porque induce deficiencia de la vitamina B₆; por ello hay que valorar los síntomas de entumecimiento y la sensación de hormigueo, los cuales no deben diagnosticarse como somatización. Cuando se presenta hepatopatía debe retirarse inmediatamente la medicación. Los efectos psíquicos son hipomanía, anorgasmia en hombres y mujeres, angustia y estados confusionales con excitación psicomotora.

Correctores

El sildenafil y la ciproheptadina se han administrado experimentalmente contra los trastornos sexuales provocados por los IMAO. En caso de insomnio puede prescribirse una benzodiazepina.

Precauciones

Las crisis de hipertensión arterial provocada por los IMAOI suelen iniciarse con cefalea occipital severa, acompañada de bochornos e hiperpirexia. En algunos casos se ha diagnosticado hipertensión arterial equivocadamente y se ha llevado a cabo la consiguiente aplicación de potentes hipotensores, lo cual conlleva a la postración del sujeto hasta por varios días; antes de prescribir un IMAO se recomienda determinar la presión arterial con el paciente de pie, acostado y sentado, antes y después de un minuto de ejercicio leve. Es importante descartar una sobredosis, ya que en estos casos el tratamiento único contra la hipertensión no es suficiente, hay que implementar el manejo de la hipertermia.

Cuando se establece que la hipertensión arterial es muy elevada se enfrenta un caso de emergencia, porque puede presentarse una hemorragia por ruptura de una arteria cerebral. Las medidas a seguir en este caso son:

1. Retirar el medicamento.
2. Aplicar masaje carotídeo (maniobra de Valsalva); es una medida sencilla, pero su efecto es de corta duración.
3. Administrar por vía intravenosa de 2 a 5 mg de Regitina® (fentolamina), que es un bloqueador alfa-adrenérgico de corta duración; este medicamento bloquea los efectos de las catecolaminas.
4. En caso de no tener a la mano fentolamina, se pueden administrar lentamente por vía intravenosa 25 mg de levomepromazina (Sinogan®) o 25 mg de clorpromazina (Largactil®).
5. Llevar un control estricto de la presión arterial.
6. Mantener al paciente en decúbito dorsal hasta que se normalice la presión arterial.

Cuando la hipertensión es moderada puede ser suficiente la aplicación sublingual de un bloqueador de los canales de calcio, como el nifedipino (Baldessarini, 2001).

Cuando se suspende repentinamente un IMAO, el paciente puede presentar aumento en la presión arterial, taquicardia o palpitaciones; también se han reportado trombosis coronaria y muerte. La supresión brusca puede provocar manifestaciones de abstinencia con ansiedad como fenómeno de rebote, así como una recaída de la depresión.

Los IMAO no se deben combinar nunca con los ISRS o con clorimipramina, y deben administrarse sólo después de cinco semanas de haberse aplicado, ya que pueden provocar un síndrome serotoninico. Para el cuadro clínico y el tratamiento del síndrome serotoninico se pueden consultar los ISRS.

Se desconocen los efectos colaterales cuando se rebasan las dosis recomendadas.

Embarazo, parto y lactación

A pesar de que en algunos estudios aparecen como inocuos, no se recomienda su prescripción durante el primer trimestre del embarazo, ya que se desconocen muchos de sus riesgos sobre la dismorfogénesis. Se recomienda suspender los IMAO por lo menos una semana antes del trabajo de parto. A pesar de que los niveles de moclobemida son bajos en la leche materna y no existen reportes claros sobre manifestaciones negativas en el recién nacido, se recomienda valorar el riesgo–beneficio de amamantar bajo tratamiento con estos antidepresivos.

Contraindicaciones

Hepatopatía, nefropatía, diabetes (relativa), embarazo (primer trimestre), hipertensión arterial y otros trastornos cardiovasculares, migraña (relativa), feocromocitoma, hipertiroidismo, esquizofrenia latente o franca y cualquier otra psicosis. No administrar los IMAO junto con ISRS, ADT (esta contraindicación es relativa), simpaticomiméticos y meperidina.

Sobredosis

Se observa somnolencia, mareo, delirio, alucinaciones, hiperreflexia, agitación psicomotora, cefalea, opistótonos, convulsiones, taquiarritmias, dilatación pupilar, hiperpirexia e hipertensión o hipotensión arterial. También pueden presentarse síndrome serotoninico y coagulación vascular diseminada. Hay que estar alerta, ya que estas manifestaciones pueden presentarse después de un periodo prolongado de haber ingerido los IMAO —más de 12 h—, ya que se necesita cierta acumulación de aminas en el sistema nervioso central para provocar los trastornos. No se recomienda el lavado gástrico ni forzar la diuresis cuando son manifiestos los síntomas; éstos sólo resultan de utilidad si el paciente los ingirió en las seis horas previas.

Para el manejo de este cuadro se recomienda una actitud conservadora, con mantenimiento de la temperatura, la respiración, la presión arterial, los líquidos y los electrolitos lo más cercanos a la normalidad.

El tratamiento es sintomático provocando la emesis, y benzodiazepinas para la agitación psicomotora. No existe antídoto específico.

Hipericina (hierba de San Juan)

Hiperikan®

a. 300 mg de extracto seco de *Hypericum perforatum*, caja con 40 tabletas. Remotiv®

- a. 250 mg de extracto seco de *Hypericum perforatum* = 0.50 mg de hipericina, caja con 30 tabletas.

Dosis y administración

Una tableta cada 12 h.

Advertencia. Es un fármaco poco estudiado y muchas de las publicaciones dejan mucho que desear, debido a un inapropiado diseño experimental, por lo que se recomienda divulgar los efectos colaterales y terapéuticos.

Farmacocinética

La hipericina tiene una concentración más elevada a las 5.2 h de una administración oral, con una vida media de 25 h. La seudohipericina logra una concentración máxima a las 2.7 h y tiene una vida media de 16.3 h. El estado plasmático estable se logra con ambos compuestos a los cuatro días.

Farmacodinamia

Los dos principios activos supuestamente relacionados con los efectos terapéuticos de la depresión son la hipericina y la seudohipericina, los cuales se extraen de las flores de un arbusto llamado *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan). También contiene flavonoides, quercetina, tanina y rutina. Parece que estas sustancias incrementan los niveles de noradrenalina y serotonina en el cerebro por un efecto IMAO_A y también por inhibir la otra enzima encargada del catabolismo de estas monoaminas, que es la COMT, es decir, se trata de un ICOMT (Thiede y Walter, 2001); asimismo, inhibe la recaptura de serotonina. Al parecer, también inhibe la liberación de la interleucina 6, que conlleva a una disminución en la producción de la hormona liberadora de la corticotrofina, fenómeno que se ha vinculado con el aumento del cortisol en algunos pacientes deprimidos. También parece regular algunos receptores de serotonina (Muller y Rossol, 1994); la hipericina se une al receptor del NMDA del GABA_A y GABA_B.

Interacciones

Igual que ocurre con todos los IMAO, no se recomienda administrar con ningún ISRS y se debe seguir la dieta específica. Tiene efecto inductor del CYP3A, con la consecuente disminución de los sustratos. Se desconocen muchas de sus interacciones y la *Food and Drug Administration* (FDA) no ha aprobado este fármaco para ninguna patología; los estudios se han realizado sobre todo en Europa, especialmente en Alemania por *Bundesgesundheitsamt*. Se ha presentado síndrome serotoninico con sertralina y nefazodona (Teufer y Gleitz, 1997).

Indicaciones

En la depresión ligera y moderada. Hasta la fecha no se indica en depresión severa.

Efectos colaterales

Náusea, vómito, gastralgia, diarrea, hiporexia, exantemas, prurito, hipersensibilidad solar y pérdida del cabello.

Precauciones

Igual que con cualquier IMAO, síndrome serotoninico.

Embarazo, parto y lactación

A pesar de que en algunos estudios aparece como inocuo, no se recomienda su prescripción durante el primer trimestre del embarazo, ya que se desconocen muchos de sus riesgos sobre dismorfogénesis. Se recomienda suspender los antidepresivos por lo menos una semana antes del trabajo de parto. A pesar de que los niveles son bajos en la leche materna y no existen reportes claros sobre manifestaciones negativas en el recién nacido, se recomienda valorar el riesgo–beneficio de amamantar bajo tratamiento con este antidepresivo.

Contraindicaciones

Sensibilidad al compuesto, aunque el fabricante no la considere; por ser una IMAO, no se recomienda su asociación con ISRS ni con otros serotoninérgicos, así como tampoco con otros antidepresivos.

Sobredosis

No se han reportado a la fecha, pero se recomienda la administración de carbón activado. Para el manejo de este cuadro se debe seguir una actitud conservadora, manteniendo la temperatura, la respiración, la presión arterial, los líquidos y los electrolitos lo más cercanos a la normalidad. El tratamiento es sintomático provocando la emesis, y benzodiazepinas para la agitación psicomotora. No existe antidoto específico.

Por su capacidad IMAO, se podría requerir un manejo semejante y aguardar varios días por el retardo en presentarse las manifestaciones.

Ventajas y desventajas

Es el antidepresivo que más se utiliza en Alemania (156:1434), aunque se desconocen muchos de sus efectos colaterales y no está clara su actividad antidepresiva.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA (ISRS)

Estas sustancias constituyen un área muy importante de desarrollo de la psicofarmacología de las últimas décadas, además de que implican un avance significativo en el tratamiento de la depresión, dado que sus efectos colaterales son por lo general menores que los de los ADT, salvo en su capacidad para provocar ansiedad y disminución del apetito sexual, las cuales son manifestaciones que con frecuencia provocan la interrupción del tratamiento.

Estos fármacos han permitido entender diversos comportamientos relacionados con la serotonina, como cambios en la personalidad por disminución en las experiencias emocionales negativas y mayor capacidad en la conducta de afiliación (156:985). Se trata de la capacidad de estas sustancias para mejorar algunas características de la personalidad, tanto en deprimidos como en los que no lo están, lo cual se ha corroborado en estudios con animales sobre la neurobiología de la afiliación (Knutson y col., 1997), por lo que se ha autorizado en la fobia social.

Para una revisión de la farmacodinamia de estos compuestos y de otros antidepresivos puede ver arriba, en lo relacionado con bioquímica de la depresión.

Advertencia. Los ISRS no deben prescribirse junto con un IMAO ni en un periodo menor de cinco semanas después de que se administró el IMAO, ya que pueden provocar un síndrome serotoninico con desenlace fatal. Pueden desencadenar hiponatremia en ancianos con síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética, que eventualmente genera estados confusionales, crisis convulsivas, coma y muerte. No deben administrarse en menores de 18 años de edad —salvo la fluoxetina—, ya que existe riesgo de suicidio o autolesión, principalmente con su suspensión abrupta.

Farmacocinética

Se trata de un grupo importante de medicamentos que surgió de la observación de que la clorimipramina tiene un buen efecto antidepresivo y es capaz de bloquear la recaptura de serotonina en el botón presináptico (ver figura 4–1 en la página 46), evitando con ello su principal vía de destrucción por la MAO mitocondrial, de modo que una mayor cantidad de serotonina está disponible en el corredor sináptico, incrementando el efecto serotoninérgico sobre el receptor postsináptico.

Los ISRS obtienen su nombre de la capacidad que tienen para bloquear la recaptura de serotonina (5-HT) en la neurona presináptica, en tanto que su potencia para inhibir la noradrenalina y la dopamina es menor en comparación con los ADT; como no interfiere con los demás neurotransmisores, sus efectos colaterales son menos.

Cuadro 7–1. Generalidades de los ISRS

Indicaciones principales

- Depresión
- Trastorno obsesivo–compulsivo
- Fobia social

Indicaciones secundarias

- Ataques de pánico
- Estrés postraumático

Interacciones

- IMAO

Efectos colaterales y advertencias

- Náusea, vómito e hiponatremia
- Crisis convulsivas (1%)
- Efectos extrapiramidales, como acatisia

Precauciones y contraindicaciones

- Lesión cerebral, crisis convulsivas
- Embarazo, teratogénesis
- Suspensión brusca del fármaco, abstinencia (riesgo menor)
- Pueden provocar manía
- Tumor del tejido cromafín

Aunque todavía no queda clara la participación de la serotonina en la depresión ni la manera de actuar sobre el receptor 5-HT_{1A} somatodendrítico y presináptico, el hallazgo de estos compuestos permite separar estos antidepresivos en un apartado especial de acuerdo con sus precauciones, indicaciones y efectos colaterales. La paroxetina es el fármaco con mayor potencia inhibitoria para la recaptura de serotonina, lo cual quiere decir que su efecto se obtiene con una menor concentración del compuesto; el más específico o selectivo es el citalopram, ya que esta sustancia requiere menos cantidad para inhibir la recaptura de serotonina que para inhibir el resto de los neurotransmisores. A pesar de esas diferencias significativas en los ensayos de laboratorio, ninguno de estos antidepresivos ha mostrado una capacidad terapéutica superior sobre otro.

Estas sustancias tienen un efecto mínimo o carecen de capacidad anticolinérgica muscarínica, antihistamínica H₁ y H₂, y antiadrenérgica- α_1 , por lo que difieren significativamente de los ADT, además de que no incluyen los efectos colaterales sobre estos receptores; no obstante, algunos de ellos pueden ser terapéuticos. Las características farmacocinéticas individuales se describen con cada fármaco.

Interacciones

La interacción más peligrosa de estos fármacos es con los IMAO, con quienes se contraindica, ya que pueden provocar el síndrome serotoninico.

Además de los IMAO, los fármacos que incrementan los niveles de serotonina en el cerebro son todos los ISRS, como el citalopram, la fluoxetina, la fluvoxamina, la paroxetina, la sertralina y la clorimipramina, y en menor proporción la amitriptilina, la imipramina, la fenfluramina, el tramadol, los triptanos y el L-triptófano, que son los fármacos que pueden provocar el síndrome serotoninico cuando se asocian, pero en especial los IMAO y los ISRS. Combinados con selegilina pueden ocasionar crisis hipertensivas; con el tramadol se incrementa el riesgo de crisis convulsivas y de síndrome serotoninico.

Los ISRS incrementan el efecto analgésico de los opiáceos, quizá por un aumento en la serotonina, ya que los depletadores —como la p-clorofenilalanina— y los bloqueadores de dicho receptor (mianserina y ciproheptadina) disminuyen su capacidad analgésica.

Todos los ISRS pueden incrementar los niveles plasmáticos de clozapina y norclozapina, y llegar a ser tóxicos si no se ajusta la dosis, quizá por su afinidad por el CYP 2D6. Dadas estas características, se recomienda una estrecha vigilancia en los pacientes que reciban más de 300 mg/día de clozapina y se les añada un ISRS.

Todos los ISRS e ISRSyN pueden provocar trastornos de coagulación, ya que la serotonina se libera por las plaquetas y participa en la hemostasis, en particular cuando se asocia con anticoagulantes y trombolíticos —warfarina y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

No se recomienda su asociación con alcohol, aunque no alteran significativamente la respuesta psicomotora. Para otras interacciones, ver cada fármaco de manera individual.

Los ISRS alteran algunos citocromos y pueden provocar interacciones de riesgo (cuadro 7-2 y cada fármaco por separado).

Síndrome serotoninico

Para un diagnóstico precoz se recomienda comenzar a valorar desde que se presentan las alteraciones ligeras, que incluyen mioclonías, temblor, estado confusional incipiente, alucinaciones e incoordinación motora; en la intoxicación moderada se presentan agitación psicomotora, hiperreflexia osteotendinosa y diaforesis; en los casos severos hay mioclonía intensa, hipertonicidad generalizada, diarrea, estado confusional con agitación, crisis convulsivas, hiperpirexia e incremento variable en la frecuencia cardiaca y respiratoria, que en ocasiones puede llegar hasta el coma; no debe ser confundido con el síndrome neuroléptico maligno, a pesar de la semejanza entre ellos.

Lo importante del diagnóstico precoz es que la sola eliminación del fármaco y las medidas de soporte general son suficientes como tratamiento, lo cual no sucede con el síndrome neuroléptico maligno. Por ello se recomienda —en especial el citalopram, la fluoxetina, la fluvoxamina, la paroxetina y la sertralina— no

Cuadro 7-2. Potencia de los nuevos antidepresivos para inhibir los citocromos

Inhibición	1A2	2C19	2D6	3A4
Elevada	Fluvoxamina	Fluoxetina Fluvoxamina	Fluoxetina Paroxetina	
Moderada		Sertralina	Norcitalopram* Norfluoxetina* Sertralina	Fluoxetina Fluvoxamina Norcitalopram* Norfluoxetina* Sertralina Venlafaxina
Mínima	Citalopram Fluoxetina Mirtazapina Paroxetina Reboxetina Sertralina Venlafaxina	Citalopram Mirtazapina Paroxetina Reboxetina Venlafaxina	Citalopram Fluvoxamina Mirtazapina Reboxetina Venlafaxina	Citalopram Mirtazapina Paroxetina Reboxetina

* Aunque los metabolitos también tienen actividad sobre los citocromos, esto apenas comenzó a investigarse, de manera que se tiene que contemplar no sólo el fármaco madre, sino también los metabolitos que, siendo activos o inactivos como antidepresivos, ejercen una acción farmacodinámica.

asociarlos o prescribirlos en secuencia con los IMAO, sino esperar hasta cinco semanas. No obstante, existen reportes de este síndrome en pacientes que únicamente toman los ISRS. El cuadro clínico se debe en gran parte a la activación del receptor 5-HT_{1A} en el tallo cerebral y la médula espinal. Cuando se asocian los ISRS con el L-triptófano se presenta un trastorno similar, pero de menor magnitud; antes se había retirado del mercado, porque provocaba un síndrome con mialgia y eosinofilia, pero en algunos países volvió; el L-triptófano se utilizó como antidepresivo y somnífero con escasa capacidad terapéutica. Otros fármacos pueden provocar el síndrome serotoninico cuando se combinan con los ISRS, como la fenfluramina (Ponderex®), el dextrometorfano, la meperidina, la hierba de San Juan, el naratriptán, el rizatriptán, el sumatriptán, el zolmitriptán y la pentazocina. Este síndrome puede bloquearse si el paciente se trata previamente con p-clorofenilalanina, que es un inhibidor de la síntesis de serotonina, o con un antagonista de la serotonina a nivel del receptor, como la metisergida.

En sentido estricto, el síndrome serotoninico se ha presentado casi exclusivamente con IMAOI (tranilcipromina y fenelzina); a la fecha existen pocos reportes de asociación con los IMAOR (moclobemida), incluso se han usado juntos de manera experimental en depresión resistente a cada fármaco por separado, sin provocar más efectos colaterales que con cada fármaco solo; a pesar de ello, no se recomienda su asociación hasta obtener datos más confiables. Para mayor información del síndrome serotoninico se puede consultar la obra de Sternbach (148:705).

Modo de empleo

Al principio se pueden aplicar dosis totales de ISRS, aunque no siempre es lo más recomendable. Esto no sucede con los ADT, ya que provocarían demasiados efectos colaterales; se ha propuesto que por esta característica sus efectos terapéuticos pudieran presentarse en menor tiempo, pero a la fecha esto no se ha corroborado en el terreno clínico. Igual que ocurre con el resto de los antidepresivos, deberá esperarse entre dos y ocho semanas para ver sus efectos terapéuticos; si con las dosis convencionales no se logra, se pueden subir, dependiendo de cada fármaco en particular.

Indicaciones

En todo tipo de depresiones, incluida la distimia, la resistencia o cuando los efectos colaterales de los otros antidepresivos son insoportables.

Como tratamiento para los trastornos ansiosos, como el trastorno obsesivo-compulsivo, el estrés postraumático, la crisis de pánico y la fobia social.

Tratamiento experimental en Gilles de la Tourette, bulimia nerviosa, trastorno disfórico premenstrual, tricotilomanía, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, eyaculación precoz, exhibicionismo egodistónico, voyeurismo y otras parafilias (Kersey y Nemeroff, 2000).

El *craving* (ansia por consumir un fármaco fuera del síndrome de abstinencia) constituye otra área experimental de prescripción; aquí se han reportado beneficios en lo que respecta a la nicotina, la cocaína y otros estimulantes; también puede impedir la depresión y el incremento del peso durante la abstinencia de estos estimulantes.

Efectos colaterales

Los ISRS provocan más náusea, disminución del apetito sexual, anorgasmia y trastornos del sueño que los ADT. A diferencia de los ADT, los ISRS no provocan efectos colaterales significativos con las variaciones en el rango de dosis; únicamente la náusea parece vincularse con los niveles plasmáticos más elevados y, al parecer, se debe al efecto serotoninérgico sobre el tracto gastrointestinal (Papakostas, 2008).

Estos compuestos muestran pocos efectos colaterales porque son bien tolerados. Los principales son náusea, diarrea, ansiedad, agitación psicomotora, heces blandas, temblor, insomnio o somnolencia y sequedad de boca. Tienen poco impacto sobre el sistema cardiovascular.

Su efecto sedante es mínimo, aunque se deberán tomar las precauciones adecuadas para manejar maquinaria y evitar la combinación con alcohol. Con la fluo-

xetina —y al parecer con el resto de los ISRS— se han visto alteraciones en la capacidad cognitiva con dosis de 20 mg/día, sin que exista sedación.

Respecto a la reproducción, todos los fármacos serotoninérgicos pueden disminuir la frecuencia del embarazo, incrementar la pérdida por implantación y disminuir la viabilidad del producto en animales; no obstante, falta su demostración en los seres humanos.

Los ISRS pueden provocar efectos extrapiramidales, como acatisia, distonía de torsión aguda y discinesia tardía, las cuales son manifestaciones que empeoran al asociarse con antipsicóticos, aunque es posible que la exposición previa a los antipsicóticos sensibilice la respuesta dopaminérgica del haz nigroestriado por el incremento en el efecto serotoninérgico de los núcleos del rapé; en consecuencia, se sospecha que la serotonina actúa como neuromodulador en los núcleos subtalámicos.

Debido a los efectos colaterales extrapiramidales, se ha pensado que pueden tener cierta capacidad antipsicótica; sin embargo, sólo se aconseja su administración en esta patología cuando se acompañe de un neuroléptico.

Budman y Bruun (148:1403) describieron el caso de una mujer que después de la sola administración de fluoxetina presentó discinesia severa, la cual disminuyó apenas se retiró el fármaco y duró por lo menos ocho semanas; en este caso la paciente no tenía movimientos previos y había dejado de tomar antipsicóticos hacía más de cuatro años.

Este caso es un ejemplo que advierte la necesidad de tener consideración al prescribir fluoxetina u otro ISRS en pacientes que tomaron antipsicóticos o en los que se sospeche discinesia tardía.

Igual que los demás antidepresivos, los ISRS pueden provocar manía en pacientes con trastorno bipolar o con trastorno obsesivo-compulsivo.

Asimismo, pueden originar hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SSIHA), con la administración conjunta de diuréticos tiazídicos o los fármacos que inhiben el cotransporte (*symport*) de Na^+ y Cl^- en el túbulo contorneado distal; los ISRS pueden provocar esta importante complicación, que a menudo pasa inadvertida para el clínico; se presenta ocasionalmente, en particular en los pacientes de la tercera edad y cuando el sujeto tiene una depleción de sodio por cualquier causa (154:580). Se caracteriza por debilidad, cefalea, vómito, estado confusional, letargo, agitación psicomotora, crisis convulsivas y coma; puede ocasionar la muerte. En esta condición los valores séricos de sodio son menores de 135 mmol/L y existe una baja osmolaridad en suero y una alta osmolaridad en orina. La media de presentación es a los 13 días del inicio del tratamiento con ISRS, aunque se han reportado casos que van de los tres a los 120 días.

En estas circunstancias se requiere la supresión del fármaco y la restricción de líquidos (1 L al día). Por ello, antes de la prescripción de los ISRS se recomienda

valorar el sodio en pacientes en los que se sospeche una alteración de este catión y una especial vigilancia en los que tengan niveles bajos de sodio o tomen antidiuréticos.

El antidepresivo con mayor frecuencia de hiponatremia es la fluoxetina (75.7%), seguido de la paroxetina (12.4 %), la sertralina (11.7%) y la fluvoxamina (1.5%). Como puede apreciarse, este trastorno se relaciona con los ISRS, aunque algunos tricíclicos pueden también provocarlo; no obstante, el porcentaje mostrado arriba refleja más la frecuencia de prescripción del fármaco que su capacidad para provocarla.

Tanto los ISRS como los ISRSyN pueden provocar trastornos de coagulación, puesto que la serotonina se libera por las plaquetas y participa en la hemostasis, en particular cuando se asocia con anticoagulantes y trombolíticos (warfarina y AINEs); un tratamiento experimental contra dicho trastorno incluye 0.5 mg/día de vitamina C (154:883).

Correctores

Para corregir la disminución o el incremento del apetito y los trastornos en la sexualidad se han prescrito ciproheptadina, amantadina, anfetaminas, mazindol, buspirona, bupropión, sildenafil y *Ginkgo biloba*, todos ellos de manera experimental (157:836).

Precauciones

No se debe administrar junto con IMAOs o inmediatamente antes o después de ellos, ya que pueden provocar graves trastornos, los cuales se describen como síndrome serotoninico. Tampoco debe administrarse en menores de 15 años de edad, dado que no hay pruebas de inocuidad, salvo la fluoxetina, que sí puede usarse en depresión infantil. No se recomienda la aplicación conjunta de electrochoques.

Aunque no se han demostrado interacciones importantes con el litio, es prudente valorar periódicamente los niveles plasmáticos de este metal cuando se administre junto con los ISRS, en especial por su efecto sobre la hormona antidiurética.

Abstinencia

Hasta ahora no se ha demostrado farmacodependencia. Puede presentarse a corto y a largo plazo con los siguientes síntomas: insomnio, cefalea, náuseas, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, sudoración y mareos, en especial los que tienen vida media corta; con la fluoxetina no se ha presentado, debido a su metabolito activo de larga duración. Por ello se recomienda discontinuarlo

gradualmente en una o dos semanas. Con la paroxetina se ha visto abstinencia severa y prolongada de predominio ansioso.

La prescripción de todos los ISRS e ISRSyN durante el tercer trimestre del embarazo puede provocar alteraciones importantes en el recién nacido, como dificultades respiratorias, hiperglucemia, hipotonía, irritabilidad, llanto prolongado, cianosis, apnea y convulsiones.

Igual que los demás antidepresivos, los ISRS pueden provocar conducta suicida, en especial durante las primeras semanas de administración. Sin embargo, está por confirmarse si los ISRS son los antidepresivos que provocan un mayor grado de reacciones agresivas (147:207). Teóricamente, esta conducta se ha vinculado con el incremento cerebral de la serotonina, mientras que otros estudios (Ferris, 1996) afirman lo contrario, señalando que mientras que la arginina-vasopresina es un agresiogénico, la estimulación en el receptor 5-HT_{1B} disminuye la agresividad.

Contraindicaciones

No administrar con IMAOs u otros fármacos que incrementen la serotonina, en sensibilidad previa, en tumor del tejido cromafín que conlleve un incremento de la serotonina ni durante el primero y el tercer trimestres del embarazo.

Sobredosis

Debido a que estos medicamentos favorecen el vómito, es frecuente que un individuo que los toma desmedidamente los expulse mediante este mecanismo. Las manifestaciones más frecuentes son náusea, vómito, agitación, estado confusional, manía y excitación del sistema nervioso central, como crisis convulsivas; en este último caso se recomienda la administración de diazepam.

Las sobredosis son fáciles de manejar, ya que son fármacos muy seguros, aunque no están exentos de provocar la muerte, sobre todo cuando se asocian con otros fármacos (Edwards y col., 1994); los pacientes han sobrevivido al consumo de 9 g de fluvoxamina. De este modo, puede concluirse que son sustancias a prueba de suicidio, lo cual representa una gran ventaja respecto a los ADT. Como se sabe, este renglón es de gran importancia práctica, ya que los pacientes con depresión tienen un alto riesgo de suicidio y entre los mecanismos que para este propósito más se utilizan están los fármacos que tienen a su alcance.

El tratamiento de una sobredosis es conservador y sintomático; hay que favorecer la emesis, realizar un lavado gástrico, después administrar carbón activado, brindar hidratación y mantener libres las vías aéreas. Se requiere la vigilancia de los signos vitales, en especial del aparato circulatorio —que incluye la presión arterial—, y el mantenimiento de líquidos y electrolitos lo más cercanos a la nor-

malidad, así como el aparato respiratorio libre; asimismo, hay que mantener la temperatura y valorar las convulsiones, la taquicardia sinusal y la cianosis. La diuresis y la diálisis no son de utilidad, debido al amplio volumen de distribución de estos fármacos. No existe antídoto específico.

Citalopram

Seropram®

- a. 20 mg, caja con 14 y 28 tabletas
- b. 40 mg, caja con 14 y 28 tabletas

Citox®

- a. 20 mg, caja con 10, 14, 20, 28 y 30 tabletas.

Prepram®

- a. 10 mg, caja con 30 tabletas.
- b. 20 mg, caja con 30 tabletas.
- c. 40 mg, caja con 30 tabletas.

Dosis y administración

Se inicia con 20 mg/día, de preferencia por la noche; dependiendo de la respuesta puede incrementarse hasta 60 mg/día, pero en los ancianos sólo hasta 40 mg/día. No debe administrarse en niños.

Advertencia. El citalopram no deberá prescribirse junto con un IMAO ni en un periodo menor de dos semanas después de que se administró el IMAO, ya que puede provocar un síndrome serotoninico con desenlace fatal.

Generalidades

Para efectos colaterales, advertencias, interacciones, precauciones y contraindicaciones, ver las páginas 201 a 209.

El citalopram tiene la mayor especificidad para bloquear la recaptura de serotonina de todos los ISRS, sin que ello favorezca su capacidad terapéutica. Las concentraciones plasmáticas más elevadas por la vía oral se alcanzan entre dos y cuatro horas; su vida media es de 33 h, por lo que se acumula con la administración crónica cotidiana. Comparte con el resto de los ISRS los efectos colaterales; los más destacados son sequedad de boca, náusea, somnolencia, alteraciones en la atención y concentración, hipersudoración, disminución del apetito sexual, bradicardia y temblor; al parecer es el ISRS que con mayor frecuencia puede provocar crisis convulsivas; las precauciones también son similares a las del resto de los ISRS. Con la cimetidina se incrementan los niveles plasmáticos del citalopram.

Sobredosis

El cuadro no es muy difícil de tratar en la mayoría de los casos, siempre y cuando el paciente sólo se administre un ISRS; por desgracia, es frecuente que los pacientes asocien fármacos, lo cual complica el manejo. Para el tratamiento es necesario consultar la página 208.

Escitalopram, oxalato de

Lexapro®

- a. 10 mg, caja con 14 y 28 tabletas.
- b. 20 mg, caja con 14 y 28 tabletas.

Dosis y administración

Iniciar con 10 mg/día por las mañanas o noches; si no se obtiene el resultado esperado después de 15 días, incrementar a 20 mg/día, dosis máxima de 40 mg/día.

Advertencia: el escitalopram no deberá prescribirse junto ni seguido por lo menos de dos semanas de un IMAO, ya que puede provocar un síndrome serotoninico con desenlace fatal.

Farmacocinética

Su biodisponibilidad por vía oral es de 80%, logra la mayor elevación plasmática en 1.5 horas y no se afecta con alimentos. Su volumen de distribución es de 12 L/kg. Se une a las proteínas plasmáticas en 56%. Su biotransformación es predominantemente hepática, con una vida media de 27 a 32 horas; las concentraciones plasmáticas estables se logran en una semana. Se metaboliza a S-desmetil-citalopram y a S-didesmetil-citalopram. El primero tiene una concentración plasmática de 33% del escitalopram, el segundo es indetectable. El compuesto original es de 5 a 27 veces más potente para inhibir la recaptura de serotonina que sus metabolitos.

Farmacodinamia

Se trata del S-enantiómero del citalopram. Ambos son ISRS. El escitalopram tiene una doble acción sobre la molécula del transporte de serotonina (recaptura), ya que se une tanto al sitio primario como al alostérico, prolongando su permanencia y con ello su efecto terapéutico. Esta ocupación se alarga por 130 horas; de esta manera, es por lo menos 100 veces más potente inhibidor de la recaptura

de serotonina y de las descargas neuronales que su enantiómero-R. Hasta la fecha no se ha visto tolerancia al efecto terapéutico con el tratamiento crónico. Tiene efectos mínimos sobre la recaptura de noradrenalina y dopamina. Su afinidad por los receptores de serotonina (5-HT 1-7), adrenérgicos alfa y beta, de dopamina (D1-5), histamina (H1-3), muscarínicos (M1-5) y benzodiazepínicos es nulo o despreciable. Tampoco se une a canales iónicos de Na⁺, K⁺, Cl⁻ o Ca⁺⁺. Por ello tiene menor capacidad que la mayoría de los ISRS para provocar efectos colaterales.

Interacciones

No se observa capacidad inhibitoria significativa sobre CYP3A4, 1A2, 2C9 y 2E1, pero 2C19, 2D6 y 3A4 participan en el metabolismo del escitalopram. Como el escitalopram (20 mg/día) inhibe ligeramente el 2D6, la administración conjunta con sustancias que siguen esa misma vía metabólica, como la flecainida y la propafenona, los ADT, como la desimipramina (50 mg/día) y la clorimipramina 50 mg/día, pueden incrementar las concentraciones plasmáticas máximas en 40 y 100% del área bajo la curva de la desimipramina; con el haloperidol y la risperidona se esperan respuestas parecidas. Del metoprolol se incrementan los niveles plasmáticos en 50% y el área bajo la curva en 82%, de manera que se requiere precaución con otra sustancia que se transforme por el mismo citocromo (ver cuadro 2-4 en la página 31). Con la digoxina, la teofilina, la warfarina, el triazolam y el ritonavir no se han visto interacciones significativas con repercusión clínica. Los inhibidores del CYP2C19 (ver cuadro 2-3 en la página 29), como el omeprazol y la cimetidina, en dosis de 400 mg/día pueden provocar un incremento de 43% en el área bajo la curva y de 39% en el pico de mayor concentración plasmática, por lo que se recomienda hacer los ajustes necesarios.

Con el litio se puede incrementar la respuesta serotoninérgica, pero no es una contraindicación. Con el sumatriptán se han presentado debilidad, hiperreflexia e incoordinación motora con todos los ISRS, por lo que deberá evitarse su coadministración. La carbamazepina podría incrementar la depuración del escitalopram. El ketoconazol disminuye las concentraciones plasmáticas máximas del escitalopram en 21%, así como el área bajo la curva en 10%, por lo que se recomienda un ajuste de la dosis.

Indicaciones

Trastorno depresivo mayor. Trastornos ansiosos, entre los que se incluyen fobia social, ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo y crisis de pánico.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al compuesto o al fármaco madre (citalopram), embarazo, madres que amamanten, insuficiencia cardiaca o renal severa (-20 L/seg.), feocromocitoma, manía y esquizofrenia. Administración conjunta de IMAO y esperar por lo menos dos semanas para prescribir la otra sustancia. No deberá administrarse con citalopram, ya que contiene el mismo principio activo.

Efectos colaterales

Es de los antidepresivos que menos efectos colaterales presentan, y la mayoría van disminuyendo conforme se prolonga su uso. Hasta 6% de los pacientes que tomaron escitalopram lo suspendieron por presentar náusea, trastornos eyaculatorios, insomnio, sudoración, fatiga y somnolencia. Pueden presentar además mareo (5%), diarrea (8%), estreñimiento (3%), sequedad de boca (4%), pérdida del apetito (3%) y de la libido (3%), trastorno eréctil (3%) y anorgasmia (2%). Estas manifestaciones son más significativas cuando la dosis se incrementa (20 a 40 mg/día).

Precauciones

Durante los primeros días de administración se recomienda vigilar el desempeño cognitivo y motriz, ya que otros ISRS pueden alterar el juicio, el pensamiento o las capacidades de reacción; por ello debe prevenirse a los pacientes sobre la operación de automóviles u otras maquinarias peligrosas, hasta que estén razonablemente seguros de que el fármaco no les afectará negativamente en el desempeño; hasta la fecha no se ha demostrado con el escitalopram una afectación significativa en la capacidad intelectual, el tiempo de reacción, el juicio y la cognición.

En ancianos se incrementan la vida media y el área bajo la curva en 50%, de ahí que se recomienda una dosis máxima de 10 mg/día. Con una disminución de la función hepática la depuración disminuye 37% y la vida media se incrementa al doble, de manera que se recomienda la administración de sólo 10 mg/día en estos casos. En pacientes con función renal disminuida de ligera a moderada puede bajar la depuración en 17%, pero no se recomienda disminuir la dosis estándar recomendada; se desconoce la farmacocinética en disfunción renal severa (-20 mL/seg). Evitar el uso de alcohol, particularmente en dosis elevadas, a pesar de que no existe una interacción significativa.

Recientemente se ha determinado su eficacia y seguridad en el tratamiento a largo plazo (Boulenger y col., 2006). Como con el resto de los antidepresivos, existe el riesgo de provocar estados maniacos, tendencia suicida y crisis convulsivas. Se desconoce su efecto cuando se coadministra con terapia electroconvulsiva.

Se han presentado casos de hiponatremia producto del síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética, pero con la mezcla racémica, o sea el citalopram, se han reportado muchos más. No se debe administrar a menores de 18 años de edad, ya que se desconoce su riesgo. A la fecha no se han visto alteraciones en los exámenes de laboratorio y gabinete (ECG), ni riesgo de farmacodependencia.

Embarazo, parto y lactación

A pesar de que en algunos estudios aparece como inocuo, ya que no se ha demostrado mutagénesis, teratogénesis o toxicidad selectiva para el feto, no se recomienda su prescripción durante el embarazo, ya que se desconocen muchos de sus riesgos sobre dismorfogénesis, así como también sobre el trabajo de parto. Se presentó disminución de la fertilidad en ratones que recibieron más de 32 mg/kg/día, así como disminución de la frecuencia de apareamiento. En lo que se refiere a carcinogénesis, se ha visto un incremento en la incidencia de carcinoma de intestino delgado en ratas que tomaron de 8 a 24 mg/kg/día de citalopram; en humanos no se ha visto ninguna reacción de este tipo hasta la fecha. A pesar de que los niveles son bajos en la leche materna y no existen reportes claros sobre manifestaciones negativas sobre el recién nacido, no se recomienda amamantar bajo tratamiento con este fármaco.

Sobredosis y tratamiento

Se han reportado casos de hasta de 6 g sin fatalidades; no obstante, fallecieron pacientes que tomaron 2.8 y 3.9 g, dosis semejantes a las de otros ISRS; el riesgo es mayor cuando se combina con alcohol u otras sustancias. Se desconoce antídoto específico. Si no hay contraindicaciones, inducir el vómito o lavado gástrico, y administrar carbón activado. Las principales manifestaciones son mareo, sudoración, náusea, vómito, temblor, somnolencia, taquicardia sinusal y crisis convulsivas; con menor frecuencia se observa amnesia, estado confusional, coma, hiperventilación, cianosis, rabdomiólisis y prolongación del periodo QT del ECG, así como ritmo nodal, arritmias ventriculares y *torsades des pointes*. No hay datos que sugieran que la diálisis, la acidificación o la alcalinización urinaria mejoren la eliminación del fármaco.

FLUOXETINA

Auroken®

a. 20 mg, caja con 14 cápsulas.

Farmaxetina®

- a. 20 mg, caja con 7, 14 y 28 cápsulas.

Florexal®

- a. 20 mg, caja con 14 y 28 cápsulas.

Fluneurin®

- a. 20 mg, caja con 7, 14 y 28 cápsulas.

Fluoxac®

- a. 20 mg, frasco con 20 y 40 tabletas ranuradas.

Flutinax®

- a. 20 mg, caja con 7, 14 y 28 cápsulas.

Indozul®

- a. 20 mg, caja con 7, 14, 28 y 50 tabletas.

Lebensart®

- a. 10 mg, caja con 10, 20, 30 y 60 tabletas.
- b. 20 mg, caja con 10, 20, 30 y 60 tabletas.
- c. 40 mg, caja con 10, 20, 30 y 60 tabletas.

Ovisen®

- a. 20 mg, caja con 10, 14, 20, 28 y 40 tabletas.

Pisaurit®

- a. 20 mg, caja con 14 y 28 cápsulas.

Prozac®

- a. 20 mg, frasco con 14 y 28 cápsulas.
- b. 20 mg, frasco con 14 tabletas ranuradas dispersables.
- c. 20 mg = 5 mL, frasco con 70 mL de suspensión.

Siquial®

- a. 20 mg, frasco con 14 y 28 cápsulas.

Symbyax® (combinación)

- | | |
|---|---------------------------|
| a. 6 mg de olanzapina
25 mg de fluoxetina | Caja con 7 y 14 cápsulas. |
| b. 12 mg de olanzapina
25 mg de fluoxetina | Caja con 7 y 14 cápsulas. |
| c. 6 mg de olanzapina
50 mg de fluoxetina | Caja con 7 y 14 cápsulas. |
| d. 12 mg de olanzapina
50 mg de fluoxetina | Caja con 7 y 14 cápsulas. |

Dosis y administración

Las dosis para adultos son de 20 a 80 mg/día. Es el único ISRS que se recomienda para niños y adolescentes.

Advertencia

No deberá prescribirse junto con un IMAO ni en un periodo menor de cinco semanas después de que se administró el IMAO, ya que puede provocar un síndrome serotoninérgico con desenlace fatal.

Cuando el paciente muestre demasiada ansiedad deberá suspenderse de inmediato, ya que el cuadro de agitación puede ser incontrolable, a pesar de la administración de benzodiazepinas o propranolol. Esporádicamente se presentan erupciones dérmicas acompañadas de urticaria, artralgias, inflamación de los tejidos blandos de la articulación distal del antebrazo con síndrome del túnel del carpo, fiebre y disfunción hepática; la presencia de esta condición obliga a la supresión inmediata del fármaco y ocasionalmente se puede requerir la administración de antihistamínicos y glucocorticoides.

Generalidades

Para efectos colaterales, advertencias, interacciones, precauciones, contraindicaciones y sobredosis, ver las páginas 201 a 209.

Farmacología

Se trata del ISRS más antiguo del mercado y, por lo tanto, el mejor conocido; no está relacionado químicamente con ningún otro. No incrementa la depresión del sistema nervioso central cuando se combina con alcohol u otros tranquilizantes. Bloquea selectivamente la recaptura de serotonina; el efecto sobre las catecolaminas (norepinefrina, epinefrina y dopamina) es insignificante en dosis terapéuticas. Tiene un efecto mínimo anticolinérgico muscarínico, antihistamínico H-1 y adrenérgico alfa 1. La fluoxetina se metaboliza a norfluoxetina, que es un metabolito activo de gran importancia clínica. Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas más elevadas se encuentran a las seis horas; si se ingiere con los alimentos, la absorción puede retardarse, pero no decrece, de modo que no disminuye su biodisponibilidad. La vida media de la fluoxetina es de 24 h cuando se administra en una sola ocasión, pero después de múltiples dosis se prolonga hasta cuatro días, mientras que la vida media de la norfluoxetina es de una semana y después de dosis múltiples puede alcanzar hasta cinco semanas. La fluoxetina y sus metabolitos se acumulan cuando existe un compromiso importante de la función renal; cuando el hígado se altera considerablemente la vida media de este fármaco se incrementa, de tal manera que en esta condición, su administración deberá estar sujeta a un riguroso escrutinio. Los estudios electrocardiográficos no acusan anomalías en la conducción con dosis terapéuticas; sin embargo, la frecuencia cardíaca disminuye tres latidos por minuto.

En los ancianos no se ha visto un incremento significativo de la vida media de la fluoxetina o de la norfluoxetina; no obstante, no se recomienda administrar más de 40 mg/día.

Las concentraciones en leche materna constituyen 25% de las concentraciones plasmáticas.

Interacciones

La fluoxetina incrementa los niveles plasmáticos y la vida media de los ADT, la trazodona los eleva hasta 200% y prolonga de dos a tres veces su vida media, de la clozapina y su metabolito activo (la norclozapina), también del diazepam, del alprazolam y quizá de otras benzodiazepinas, al parecer por inhibición competitiva hepática, así como de otros fármacos que se metabolizan principalmente por el CYP2D6, como la flecainida (Tambocor®), la encainida y la vinblastina. Lo mismo sucede con los niveles plasmáticos de la fenitoína y la carbamazepina, por lo que se recomienda ajustar las dosis en epilépticos controlados. Eleva 20% los niveles plasmáticos del haloperidol y, con ello, su capacidad antipsicótica y en parte sus efectos colaterales (148:790). Se presentan estados confusionales cuando se administra fluoxetina más antibiótico macrólido, como la eritromicina, la claritromicina (Klaricid®) y la azitromicina (Azitrocin®), debido quizá a un incremento de los niveles plasmáticos. Potencia el efecto analgésico de la morfina y del fentanilo. Se ha presentado ansiedad, acatisia y distonía de torsión cuando se administra con cotrimoxazol (Bactrim®). Estos cambios pueden conducir a una sobredosis, pero también a un apoyo en la terapéutica si existen niveles subterapéuticos.

Como incrementa el efecto de la warfarina, los AINEs y otros anticoagulantes y trombolíticos, se recomienda valorar el riesgo de sangrado con los tiempos de protrombina. En los diabéticos tratados con insulina y otros hipoglucemiantes puede provocar mayor hipoglucemia; por ello se deben valorar los niveles de glucosa y ajustar las dosis de los antidiabéticos en caso necesario, tanto el inicio, durante el tratamiento o cuando se suspende la fluoxetina, ya que puede provocar hiperglucemia como mecanismo de rebote. Con la terapia electroconvulsiva (TEC) se prolongan las convulsiones y se incrementa el riesgo de suicidio en todas las edades durante las primeras semanas de tratamiento.

En lo que respecta al litio, existen reportes de incremento y disminución de este metal, de manera que también es recomendable determinar los niveles plasmáticos para ajustar la dosis.

Desplaza a la digitoxina de su unión con las proteínas plasmáticas, incrementando la fracción libre y, a su vez, los efectos colaterales. Al parecer no afecta de manera significativa la farmacocinética del alcohol, el secobarbital, el fenobarbital, la tolbutamida, el propranolol, la quinidina, la clorotiazida, algunos analgésicos.

cos, los antibióticos, los antiácidos, los antihistamínicos, los bloqueadores H-2, los antihipertensores y los anticonceptivos hormonales.

Modo de empleo

En lo que respecta a la depresión, hay que iniciar con 10 mg/día, de preferencia por la mañana o al mediodía; posteriormente incrementar la dosis a 20 mg/día, la cual es suficiente en la mayoría de casos; incluso en algunos estudios se muestra efectividad hasta con 5 mg/día. Cuando no se obtiene el beneficio deseado en tres semanas se debe incrementar las dosis hasta 60 mg/día y excepcionalmente hasta 80 mg/día, sin olvidar que en la mayoría de los casos las dosis de 60 mg/día o mayores pueden ser menos efectivas que las de 20 mg/día, por lo que las dosis mayores se prescriben únicamente cuando se observa ineficacia con las dosis convencionales. Debido a estos hallazgos se presume la presencia de una ventana terapéutica entre < 5 y > 60 mg/día, lo cual supone que no existe linealidad entre las dosis y los efectos terapéuticos, pero sí en algunos efectos colaterales; por ejemplo, cuando se administran 5 mg/día casi no se presenta náusea, pero conforme se va incrementando la dosis se van presentando en mayor proporción, lo cual parece suceder también con la ansiedad. Al igual que con el resto de los antidepresivos, se deberá esperar entre dos y tres semanas para que se presente el efecto terapéutico. No se ha visto tolerancia en su capacidad antidepresiva cuando se utiliza durante muchos años.

Cuando se administra contra el trastorno obsesivo-compulsivo o la bulimia se debe iniciar con 20 mg/día; esta dosis puede ser suficiente, pero en la mayoría de los casos se requieren entre 40 y 60 mg/día, tomando en cuenta que los efectos terapéuticos pueden presentarse hasta seis semanas después (Schatzberg, 1995); posteriormente se puede disminuir la dosis, dependiendo de la respuesta individual.

Indicaciones

En el trastorno depresivo y la ansiedad, como ataques de pánico, fobia social y estrés postraumático. Es un fármaco de segunda línea en el trastorno obsesivo-compulsivo, la bulimia nerviosa y la distimia. Su uso es experimental en trastorno límite de la personalidad, depresión estacional y obesidad, donde pueden requerirse dosis de 60 mg/día.

Efectos colaterales

La fluoxetina provoca más ansiedad, náusea y trastornos del sueño que los ADT; la ansiedad, aunque no es muy frecuente, puede incluir acatisia e inquietud motora extrema. Lo usual es la náusea, pero irregularmente aparecen diarrea, astenia,

mareos, somnolencia, temblor, anorexia, reducción o incremento de peso, cefalea, sequedad de boca, estreñimiento, diarrea, dispepsia, gastroenteritis, gastralgia, cambios en el sabor de la comida, vómito, flatulencia, disminución del apetito sexual, infección de las vías respiratorias altas, congestión nasal, tos, incremento de la sudoración, fiebre, dolor de espalda, insomnio, crisis convulsivas e hipomanía en una manera proporcionalmente similar a los ADT. No es común que se presenten trastornos anticolinérgicos, como sequedad de boca, estreñimiento, dificultades en la acomodación visual, trastornos en la conducción cardíaca, sedación, elevación de las transaminasas séricas y decremento de la cuenta leucocitaria. Estos efectos se corrigen al suspender la fluoxetina. Este fármaco es el ISRS que más reportes tiene de extrapiramidalismo, en especial en los ancianos y en quienes padecen enfermedad de Parkinson.

Se han descrito algunos casos de sangrado gástrico, que al suspender el fármaco desaparece. Se han reportado excepcionalmente diversos efectos vasculares adversos, como hematomas, metrorragia, eventos cerebrovasculares, melena, hematemesis, hematuria y sangrado vaginal, al suspender el consumo de fluoxetina. Se han reportado tres casos de reactivación de herpes *simplex* bajo tratamiento con fluoxetina (20 a 40 mg/día), pero el cuadro remitió al suspender su administración. Excepcionalmente se ha presentado hiponatremia reversible al suspender el fármaco; en personas con diabetes se ha observado hipoglucemia.

Correctores

El sildenafil, la bupiriona, la amantadina y la ciproheptadina se han utilizado de manera experimental contra la disfunción sexual, mientras que la ciproheptadina se ha empleado también para mejorar el apetito.

Precauciones

No debe administrarse en menores de seis años de edad. Como el deprimido puede tender al suicidio, no debe disponer de dosis elevadas, a pesar de que es un fármaco muy seguro. Igual que ocurre con el resto de los antidepresivos, la fluoxetina provoca manía o hipomanía; incluso se ha visto que hay pacientes sanos que la toman como energizante. No debe administrarse con electrochoque, ya que se carece de información sobre esta combinación. Por su esporádico efecto sedante, donde se involucran la habilidad motora y la capacidad de juicio, se le debe advertir al paciente sobre la conducción de automóviles y el uso de otras máquinas. Aunque al parecer no tiene interacciones importantes con el alcohol ni lo potencia, no se recomienda su asociación.

Embarazo, parto y lactación

A pesar de que en algunos estudios aparece como inocuo, no se recomienda su prescripción durante el primer trimestre del embarazo, ya que se desconocen mu-

chos de sus riesgos sobre dismorfogénesis. Se recomienda suspender estos antidepresivos por lo menos una semana antes del trabajo de parto. A pesar de que los niveles son bajos en la leche materna, se recomienda valorar el riesgo–beneficio de amamantar bajo tratamiento con estos antidepresivos. Existen reportes sobre manifestaciones negativas en el recién nacido.

Contraindicaciones

No administrar con IMAOs ni en hipersensibilidad o durante el primer trimestre del embarazo.

Sobredosis

Las manifestaciones más frecuentes de sobredosis son náusea, vómito, agitación, temblor, hipertensión arterial, insomnio o somnolencia, estado confusional, manía y excitación del sistema nervioso central, como nistagmo y crisis convulsivas.

No altera la conducción cardíaca, por lo que la fluoxetina es menos tóxica que los ADT en caso de sobredosis o de patologías cardiovasculares. Únicamente existe el reporte de un fallecimiento por exceso de fluoxetina como único fármaco, pero la mayoría sobreviven a pesar del consumo de hasta 3 g (150 cápsulas), por lo que puede concluirse que es una sustancia a prueba de suicidio. Debido a que este medicamento favorece el vómito, es frecuente que un individuo que lo toma desmedidamente lo expulse por este mecanismo; no obstante, en algunos casos es necesario favorecerlo. Para crisis convulsivas se recomienda diazepam, aunque en caso de resistencia se puede administrar fenobarbital o fenitoína. La diuresis y la diálisis no son de utilidad, debido al amplio volumen de distribución del fármaco. No existe antídoto específico.

Fluvoxamina

Luvox®

- a. 100 mg, caja con 15 tabletas.

Dosis y administración

En los adultos se recomienda iniciar con 50 a 100 mg/día por la noche durante dos a tres semanas e incrementar la dosis, dependiendo de la respuesta. Cuando la náusea resulta significativa se debe disminuir la dosis. No está aceptado su uso en menores de 18 años de edad.

Advertencia. La fluvoxamina no deberá prescribirse junto con un IMAO ni en un periodo menor de dos semanas después de que se administró el IMAO,

ya que puede provocar un síndrome serotoninico con desenlace fatal. Tampoco debe administrarse junto con astemizol, terfenadina y cisaprida, ya que pueden incrementar el periodo QT y provocar taquicardia ventricular con consecuencias fatales.

Generalidades

Para efectos colaterales, farmacodinamia, advertencias, interacciones, precauciones y contraindicaciones, ver las páginas 201 a 209.

Farmacología

La fluvoxamina se absorbe bien del tracto gastrointestinal, obteniéndose su concentración más elevada entre dos y ocho horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 77%. Su vida media va de 15 a 22 h y ninguno de sus metabolitos parece tener actividad antidepresiva; 94% de éstos se eliminan a través de la orina y 4% del fármaco se elimina por la misma vía sin alteración alguna.

Interacciones

Las de mayor riesgo ocurren con los IMAO —por el síndrome serotoninico—, la cisaprida (Enteropride®, Kinestase®, Prepulsid® y Unamol®) y los antihistamínicos, como el astemizol (Adistan®, Astemina®, Cilergil® e Hismanal®) y la terfenadina (Keneter® y Teldane®), ya que se incrementan peligrosamente los niveles plasmáticos, lo cual conduce a un aumento del periodo QT con taquicardia ventricular polimórfica (*torsades des pointes*), que conlleva a una fibrilación ventricular fatal en pacientes sensibles. La quinidina, la pentamidina (Pentacarinat®), la eritromicina y algunos ADT son otros fármacos que se sospecha que pueden provocar esta alteración, debido a su capacidad para prolongar el intervalo QT del ECG.

Se debe tener especial precaución con diversos fármacos que se metabolizan por oxidación en el hígado y tienen un índice terapéutico estrecho, como es el caso de la warfarina, la fenitoína y la teofilina.

Al parecer inhibe los siguientes citocromos:

- 1A2 incrementa hasta 98% el tiempo de protrombina de la warfarina, la teofilina sube hasta 300% su nivel plasmático y el propranolol lo incrementa hasta 500%; de manera semejante lo hacen el metoprolol y otros bloqueadores β -adrenérgicos, salvo el atenolol.
- 3A4 incrementa la vida media del alprazolam más de dos veces, ya que disminuye su depuración 50% y 65% la del diazepam y el ketoconazol.

- 2C9 incrementa el efecto de la warfarina.
- 2D6 es un inhibidor débil, por lo que eleva poco los niveles de quinidina y los ADT.

A pesar de que se puede usar junto con el litio, en ocasiones puede provocar un incremento del efecto serotoninérgico (ver síndrome serotoninérgico). Con el diltiazem se ha reportado bradicardia importante. Hasta la fecha no se han visto interacciones con la digoxina.

Efectos colaterales

Además de los descritos en la página 205, se agregan náusea, vómito, diarrea, mareo, malestar general, lasitud, gastralgia, insomnio, pérdida o incremento de peso, somnolencia, agitación psicomotora, cefalea, temblor, ansiedad, crisis convulsivas, estado confusional, bradicardia, edema, palpitaciones e hipotensión e hipertensión arteriales. Es el antidepresivo que con mayor frecuencia provoca vómito.

En la tercera edad disminuye 50% la depuración, por lo que se recomienda administrar la mitad de las dosis.

Precauciones

Además de las descritas en la página 207, en insuficiencia renal o hepática las dosis iniciales deben ser muy bajas (25 mg/día) y con estrecha vigilancia, para cualquier reacción adversa. El fármaco debe suspenderse si provoca un importante incremento de las enzimas hepáticas. Debe tenerse extrema precaución en los pacientes con prolongación del periodo QT del ECG. Potencia el efecto sedante del alcohol. Se requiere una vigilancia particular en los pacientes con trastornos médicos que puedan exacerbarse con el vómito.

Indicaciones

Todo tipo de depresión y trastorno obsesivo–compulsivo (149:413). Su uso es experimental en estrés postraumático, ataques de pánico y fobia social.

Sobredosis

Es un fármaco bastante seguro en estos casos, salvo en los casos de prolongación del periodo QT del ECG. Se recomienda el manejo de manera conservadora, dependiendo de los signos que se presenten (ver la página 208). Asimismo, se recomienda observar estrechamente la bradicardia sinusal; se han reportado muertes

al parecer por bloqueo beta 1 y beta 2–adrenérgico, así como antimuscarínico (B 165:553).

Paroxetina

Aropax®

- a. 20 mg, caja con 10 y 20 tabletas.

Hemtrixil®

- a. 20 mg, caja con 10, 20 y 30 tabletas.
- b. 30 mg, caja con 10, 20 y 30 tabletas.

Ixicrol®

- a. 20 mg, caja con 10 y 20 tabletas.

Ocampina®

- a. 20 mg, caja con 10, 20 y 40 tabletas.
- b. 40 mg, caja con 10 y 20 tabletas.

Paxil®

- a. 20 mg, caja con 10 y 20 tabletas.

Paxil CR® (tabletas de liberación controlada)

- a. 12.5 mg, caja con 14 y 30 tabletas.
- b. 25 mg, caja con 14 y 30 tabletas.

Riedilex®

- a. 20 mg, caja con 10, 20 y 30 tabletas.
- b. 30 mg, caja con 10, 20 y 20 tabletas.

Xerenex®

- a. 10 mg, caja con 20, 60 y 100 tabletas.
- b. 20 mg, caja con 20, 60 y 100 tabletas.

Dosis y administración

En los adultos se prescriben dosis de 10 a 60 mg/día. No se recomienda su administración en menores de 15 años de edad. Se debe iniciar con 10 o 20 mg/día por la mañana o por la noche, dependiendo de la sedación; hay que mantener la misma dosis durante dos a tres semanas; si no hay respuesta, se deben incrementar 10 mg por semana hasta llegar a los 50 mg/día.

Advertencia. La paroxetina no deberá prescribirse junto con un IMAO ni en un periodo menor de cinco semanas después de que se administró el IMAO, ya que puede provocar un síndrome serotoninérgico con desenlace fatal.

Generalidades

Para efectos colaterales, farmacodinamia, advertencias, interacciones, precauciones, contraindicaciones y sobredosis, ver las páginas 201 a 209.

Farmacología

Es el ISRS más potente que existe en el mercado mundial; se absorbe bien por vía oral con alimentos o sin ellos. Su volumen de distribución es muy amplio (3 a 28 L/kg); se une en 95% a las proteínas plasmáticas y se metaboliza en el hígado; no se han descubierto metabolitos activos de importancia clínica y se excreta por vía renal. Su vida media es de 24 h y se incrementa con la edad y alteración hepática o renal severa. El estado estable plasmático se obtiene entre 5 y 15 días.

Interacciones

Con los IMAO incrementa la cantidad de serotonina cerebral, provocando un síndrome serotoninérgico. Otros fármacos que se metabolizan vía CYP2D6, como los ADT, la fluoxetina, las fenotiazinas, los antiarrítmicos tipo 1C (propafenona, flecainida y encainida) y los bloqueadores β -adrenérgicos, entre otros, o los que inhiben esta enzima —como la quinidina—, requieren una disminución de la dosis.

La cimetidina incrementa 50% la biodisponibilidad de la paroxetina. De manera opuesta, el fenobarbital disminuye 10% la biodisponibilidad de la paroxetina. Por su fuerte unión a las proteínas plasmáticas, la paroxetina desplaza a la warfarina y la digoxina de estos sitios, incrementando con ello su actividad anticoagulante y cardiodinámica, respectivamente, por lo que se recomienda ajustar las dosis. No potencia de manera significativa el efecto depresor del alcohol.

Aunque no se han demostrado interacciones importantes con el litio, es prudente valorar los niveles plasmáticos de este metal cuando se administre junto con la paroxetina.

Indicaciones

En todo tipo de depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, crisis de pánico, estrés postraumático y fobia social. Es experimental en dolor crónico, colon irritable, fibromialgia y cefaleas (157:1523). Por sus escasos efectos colaterales, es un fármaco muy útil para los ancianos. Al parecer, es el ISRS que tiene mayor capacidad sedante.

Efectos colaterales

La náusea y el vómito son la causa más frecuente de abandono del tratamiento, aunque también los mareos, la sudoración, la hiporexia, la somnolencia, el insomnio, el nerviosismo, la reducción del apetito sexual, el retraso para eyacular, la agitación psicomotora, la ansiedad, la diarrea o el estreñimiento, la xerostomía, la cefalea, el dolor abdominal, la fiebre, el escalofrío, la astenia, el malestar gene-

ral, la hipertensión, el síncope, la taquicardia, el edema, el incremento de peso, la amnesia, la estimulación del sistema nervioso, los trastornos en la concentración, la labilidad emocional, el vértigo, la rinitis y el prurito; el temblor depende de la dosis y en ocasiones también es la causa de abandono del tratamiento. Es el ISRS que más efectos colaterales antimuscarínicos provoca.

Infrecuentes. Reacciones alérgicas, edema facial, moniliasis, dolor en el cuello, bradicardia, trastornos de la conducción cardíaca, migraña, trastorno vascular periférico, vasculitis, disfagia, glositis, sialorrea, anormalidades de la función hepática, artralgia, alopecia, acné, eccema, trastornos en la acomodación del cristalino, pérdida en el sabor de los alimentos, amenorrea, dolor de senos y disuria. En hiponatremia reversible especialmente en los ancianos, los que toman diuréticos o los que tienen otra forma de volumen depletado.

Raros. Rigidez del cuello, dolor pélvico, úlcera, angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular, bloqueo de rama cardíaca, colitis y esofagitis.

Hasta 21 % de los pacientes tienen efectos colaterales de importancia y suspenden su administración por ese motivo, especialmente los que inician con 20 mg/día.

Precauciones

No se deberá prescribir junto con un IMAO. Cuando se necesite cambiar de un ISRS a un IMAO, o viceversa, se recomienda esperar por lo menos dos semanas.

En cardiopatas y pacientes con insuficiencia renal (-30 mL/min.) o hepática, la dosis de inicio deberá ser de 10 mg/día. Excepcionalmente provoca hiponatremia.

Advertir del riesgo de usar maquinaria (automóviles, etc.) que ponga en peligro su salud e integridad física y las de los demás, ya que afecta el estado de alerta y el juicio para valorar situaciones de riesgo. Se desconoce su interacción cuando se aplican electrochoques.

Todos los antidepresivos pueden provocar manía y crisis convulsivas, y exacerbar los intentos suicidas; no se recomienda en menores de 18 años de edad. Como el resto de los ISRS, afectan en menor proporción la capacidad cognitiva y psicomotora que los ADT.

Es posible que provoquen rebote colinérgico al suprimir bruscamente una dosis elevada, lo cual produce síntomas gripales y otras manifestaciones de abstinencia, sobre todo ansiedad.

Excepcionalmente se presenta sangrado, en especial cuando se combina con anticoagulantes y trombolíticos.

Embarazo, parto y lactancia

A pesar de que en algunos estudios aparece como inocuo, ya que no se ha demostrado teratogénesis o toxicidad selectiva para el feto, no se recomienda su pres-

cripción durante el embarazo, pues se desconocen muchos de sus riesgos sobre dismorfogénesis y el trabajo de parto, aunque puede afectar gravemente la conducta del recién nacido. A pesar de que los niveles son bajos en la leche materna y no existen reportes claros sobre manifestaciones negativas sobre el recién nacido, se recomienda valorar el riesgo–beneficio de amamantar bajo tratamiento con este fármaco.

Contraindicaciones

No se debe prescribir con IMAO o en pacientes hipersensibles. No se debe usar en menores de 15 años de edad ni en el primer trimestre del embarazo.

Sobredosis

Se manifiesta con náuseas, vómito, midriasis, taquicardia sinusal y somnolencia. Su efecto cardiovascular no es tan importante como con los ADT. Las crisis convulsivas que puedan presentarse deben manejarse con diazepam. Con el resto de las manifestaciones hay que tomar medidas conservadoras y sintomáticas (ver la página 208).

Sertralina

Aleval®

- a. 25 mg, caja con 20 tabletas.
- b. 50 mg, caja con 20 tabletas.
- c. 100 mg, caja con 20 tabletas.

Altruline®

- a. 50 mg, caja con 20 tabletas.
- b. 100 mg, caja con 20 tabletas.

Aluprex®

- a. 50 mg, caja con 10 y 20 cápsulas.
- b. 100 mg, caja con 10 y 20 cápsulas.

Implicane®

- a. 50 mg, caja con 10 y 20 comprimidos.

Prosertin®

- a. 50 mg, caja con 14 cápsulas o tabletas.

Resteral®

- a. 50 mg, caja con 14 y 28 tabletas.

Serolux®

- a. 50 mg, caja con 10 y 20 cápsulas.

b. 100 mg, caja con 10 y 20 cápsulas.
Sertex®

- a. 25 mg, caja con 20 tabletas.
- b. 50 mg, caja con 20 tabletas.
- c. 100 mg, caja con 20 tabletas.

Dosis y administración

Las dosis para los adultos son de 50 a 200 mg/día. Se recomienda iniciar con 50 mg/día durante dos o tres semanas; en la mayoría de casos esta dosis es suficiente, pero si no se presenta una respuesta apropiada se deberá incrementar la dosis sin rebasar los 200 mg/día. Es recomendable administrarla junto con los alimentos, sea por la mañana o por la noche.

Advertencia. La sertralina no deberá prescribirse junto con un IMAO ni en un periodo menor de dos semanas después de que se administró el IMAO, ya que puede provocar un síndrome serotoninico con desenlace fatal.

Generalidades

Para efectos colaterales, advertencias, interacciones, precauciones, contraindicaciones y sobredosis, ver las páginas 201 a 209.

Farmacología

Su vida media de eliminación es de 26 h y las máximas concentraciones plasmáticas se observan entre cinco y ocho horas después de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen hasta una semana después del inicio de su aplicación cotidiana. El volumen de distribución es de más de 20 L/kg; 98% se une a las proteínas plasmáticas. La sertralina sufre una extensa biotransformación durante el primer tránsito hepático.

Su principal metabolito es la N-desmetilsertralina, cuya vida media es de dos a cuatro días; es poco activo y no parece contribuir en el efecto terapéutico. Ambos compuestos se excretan por la orina y las heces, pero menos de 0.2% del fármaco madre. La depuración renal de sertralina en ancianos es aproximadamente 40% menor que en los jóvenes, por lo que se recomienda una dosis de un tercio menor.

Una de las ventajas de la sertralina sobre algunos ISRS es que el fármaco tiene una cinética lineal, lo cual significa que dada su vida media, el efecto mínimo de su metabolito activo y su despreciable capacidad para autoinhibir su catabolismo se logran niveles plasmáticos estables durante la primera semana de administración, lo cual asegura una mayor estabilidad durante el manejo y menos sorpresas durante el tratamiento.

Interacciones

La cimetidina incrementa 50% los niveles plasmáticos de sertralina y 26% su vida media.

La sertralina incrementa ligeramente los niveles de fracción libre de la warfarina y la digoxina, porque las desplaza de las proteínas plasmáticas. Las dosis terapéuticas de sertralina (de 50 a 200 mg/día) incrementan 8% el tiempo de protrombina con dosis de 0.75 mg/kg de warfarina.

La sertralina disminuye 32% la depuración del diazepam y 16% la depuración de la tolbutamida.

La sertralina induce la actividad hepática microsomal y disminuye 5% la vida media de la antipirina. Puede exacerbar la hiponatremia por saluréticos. Incrementa 7% la depuración de litio y 30% los niveles plasmáticos de haloperidol. No potencia los efectos sedantes del alcohol; sin embargo, no se recomienda su empleo conjunto.

A pesar de que inhibe con baja intensidad los citocromos 3A4 y 2D6, deberán tenerse en mente los riesgos que implica la asociación con drogas que se metabolizan por estas enzimas.

Indicaciones

En todo tipo de depresiones, trastorno obsesivo-compulsivo, crisis de pánico y fobia social. Tiene buen efecto terapéutico y pocos efectos colaterales en pacientes de edad avanzada. Es experimental en el trastorno distímico y la eyaculación precoz.

Efectos colaterales

Además de los que aparecen en la página 205, los más “comunes” incluyen náusea (es la causa más frecuente de abandono del tratamiento), diarrea, dispepsia, temblor, mareo, insomnio, somnolencia, sudoración, sequedad de boca y disfunción sexual masculina, sobre todo por el retardo en la eyaculación, pero también por la disminución del apetito sexual. También se presentan pérdida o incremento de peso, e hiponatremia más severa en los ancianos y los que toman diuréticos, por lo que no se recomienda asociarla con fármacos con efecto hiponatrémico, como la oxcarbazepina y otros.

Tiene un efecto uricosúrico de 7% e incrementa 3% el colesterol total, 5% los triglicéridos y 0.8% la elevación de las transaminasas séricas.

- **Frecuentes.** Confusión y astenia.
- **Infrecuentes.** Bochornos, midriasis, sialorrea, hipotensión o hipertensión arteriales, edema, síncope, taquicardia, ataxia, hiperestesia, hiperquinesia,

migraña, nistagmo, vértigo, acné, alopecia, prurito, eritema, disfagia, eructos, malestar general, incremento de peso, linfadenopatía, artralgia, distonía, calambres, debilidad muscular, incremento de los ensueños, agresividad, amnesia, apatía, despersonalización, depresión, labilidad emocional, euforia, alucinaciones, delirios, ideación suicida, dismenorrea, sangrado intermenstrual, tos, espasmo bronquial, disnea, trastornos de la acomodación del cristalino, diplopía, xeroftalmía, disuria, nocturia e incontinencia urinaria.

Es uno de los antidepresivos que menos alteran los periodos del sueño.

Contraindicaciones

No administrar con un IMAO, durante, antes o después de 15 días, así como tampoco en hipersensibles al compuesto, en menores de 18 años de edad ni durante el primer trimestre del embarazo.

Sobredosis

En general es un fármaco bastante seguro, ya que la ingestión de hasta 6 g no ha provocado la muerte cuando se toma solo; los síntomas principales son somnolencia, náusea, vómito, taquicardia, cambios en el ECG, ansiedad y midriasis. Deben vigilarse los signos vitales, en especial de los aparatos circulatorio y respiratorio.

No existe antídoto específico (ver la página 208).

FACILITADOR SELECTIVO DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA (FSRS)

Tianeptina

Stablon®

a. 12.5 mg, caja con 30 grageas.

Indicaciones principales

Depresión.

Indicaciones secundarias

Ansiedad. Experimental en TDA, autismo, estrés postraumático, abstinencia de alcohol y benzodiazepinas, antipsicóticos.

Interacciones

No deberá administrarse con IMAOs.

Efectos colaterales y precauciones

Náusea, sequedad de boca, fatiga, mareos, estreñimiento, somnolencia diurna, pérdida del apetito, sudoración y tendencias suicidas. Posible farmacodependencia.

Contraindicaciones y advertencias

Menores de 18 años de edad, embarazo y lactancia, hypersensibilidad, midriasis y glaucoma de ángulo estrecho.

Dosis y administración

Iniciar el tratamiento con 12.5 mg/día e incrementar la dosis hasta tres veces al día antes de cada alimento.

Advertencia. Igual que ocurre con cualquier otro antidepresivo, puede incrementar el riesgo suicida en pacientes deprimidos; no debe asociarse con IMAO, debido al peligro de desarrollar un síndrome serotoninico incluso hasta dos semanas después de haber suprimido uno de los fármacos.

Farmacocinética

La absorción por vía oral es rápida y completa. La distribución es amplia, con una fijación proteica elevada (94%). Se metaboliza ampliamente en el hígado por beta-oxidación y N-desmetilación. Su vida media de eliminación es de 2.3 h, con excreción esencialmente renal de los metabolitos. En la tercera edad se prolonga una hora la vida media de eliminación. En presencia de insuficiencia hepática se modifican apenas los parámetros farmacocinéticos, aun en el alcohólico crónico con cirrosis. En insuficiencia renal se prolonga su vida media aproximadamente una hora.

Farmacodinamia

Este fármaco tiene el efecto opuesto a todo lo que se había propuesto como el efecto bioquímico de los antidepresivos, pues incrementa la recaptura de serotonina (Burghardt y col., 2004), lo cual lo convierte en un hito en la investigación bioquímica de la depresión. Además, revierte los efectos del estrés y de los gluco-

corticoides sobre las dendritas, lo cual podría evitar los cambios negativos de las experiencias traumáticas que se almacenan en el hipocampo; por medio del incremento de la supervivencia neuronal (Lucassen y col., 2004) el efecto neuroprotector es contra la hipoxia y los efectos de las citocinas, pero no contra la excitotoxicidad mediada por el receptor NMDA del glutamato (Reagan y col., 2004).

Interacciones

Con los IMAO, provocando síndrome serotoninérgico con hipertermia e hipertensión arterial.

Indicaciones

Depresión mayor, sobre todo ansiosa. Uso experimental en abstinencia alcohólica y por benzodiazepinas, comparable con la carbamazepina. Capacidad antidepresiva semejante a la de los ISRS (Olie y col., 2003). Otras indicaciones experimentales incluyen TDA y autismo (Niederhofer y col., 2003). Algunos estudios en animales muestran actividad antidepresiva, antipsicótica y ansiolítica (Expósito y col., 2004).

Efectos colaterales

Náusea, vómito, gastralgias, dolores abdominales, boca seca, anorexia, estreñimiento, flatulencias y mareos; insomnio, somnolencia, pesadillas y astenia; taquicardia y extrasístoles; vértigos, cefaleas, lipotimias, temblores y rubor; molestias respiratorias, sensación de opresión en la garganta, mialgias, lumbalgias y visión borrosa. Un estudio mostró una menor intolerancia para continuar el tratamiento que el resto de los antidepresivos (Depont y col., 2003).

Precauciones

Dejar al menos dos semanas entre un tratamiento con IMAO y el inicio de tianepina. En caso de anestesia general conviene advertir al anestesista y suspender el tratamiento 24 o 48 h antes de la intervención. La suspensión del tratamiento por otras causas exige la reducción paulatina de la dosis durante 20 días.

Posible riesgo de farmacodependencia en sujetos con dicha tendencia (Leterme y col., 2003); se sabe de un paciente que tomaba hasta 240 tabletas al día con fines recreativos (Guillem y Lepine, 2003).

Embarazo, parto y lactación

A pesar de que en algunos estudios aparece como inocua, no se recomienda su prescripción durante el embarazo y la lactancia, ya que se desconocen muchos de sus riesgos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al compuesto, hipertrofia prostática y glaucoma de ángulo estrecho. Menores de 18 años de edad. En asociación con los IMAO.

Sobredosis y tratamiento

Tratamiento sintomático de los eventuales desórdenes, en particular ventilación asistida y corrección de los trastornos metabólicos y renales.

Ventajas y desventajas

Es un fármaco poco conocido y estudiado; se desconocen muchos de sus efectos colaterales e interacciones. Afecta menos la sexualidad que la mayoría de los antidepresivos.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTURA DE NORADRENALINA (ISRN)

Reboxetina

Edronax®

- a. 5.224 mg de metansulfonato de reboxetina = 4 mg de reboxetina, caja con 30 y 60 tabletas.

Indicaciones principales

Depresión.

Indicaciones secundarias

Ninguna.

Interacciones

No deberá administrarse con IMAO.

Efectos colaterales y precauciones

Temblor, estreñimiento, ansiedad, taquicardia, hipertensión, insomnio y sudoración. Náusea, vómito, vértigo e hipotensión ortostática.

Contraindicaciones y advertencias

Menores de 18 años, mujeres embarazadas e hipersensibilidad.

Dosis y administración

La dosis adecuada es de 2 a 4 mg/día; no obstante, otros estudios señalan que la mejor respuesta se obtiene con 8 o 10 mg/día, y en ocasiones hasta con 12 mg/día. En los ancianos y nefrópatas se recomiendan dosis 40% menores. Como algunos pacientes pueden presentar ansiedad e insomnio de principio, se recomienda prescribir 1/4 de tableta, o sea 1 mg/día por la mañana.

Farmacocinética

Se absorbe rápida y extensamente del aparato gastrointestinal, con una cinética lineal, una vida media de 12 y 16 h, y el nivel plasmático más elevado se alcanza a las dos horas (130 ng/mL). Los alimentos no disminuyen su bioaccesibilidad, que es de al menos 90%. Se une ampliamente a las proteínas plasmáticas en 97% (con una afinidad mayor para la ácido glucoproteína que para la albúmina) y se metaboliza principalmente a través del sistema hepático de la monooxigenasa. Su depuración es de 31 mL/min, con un volumen de distribución de 32 L. La vía de eliminación es principalmente renal; 13% se excreta sin cambio y 78% como diversos metabolitos inactivos, conjugándose casi en su totalidad con el ácido glucurónico y el sulfúrico. En los ancianos y nefrópatas se recomienda una dosis menor, ya que se incrementa la vida media (Burrows, Maguire y Norman, 1998).

Con la administración de 1 a 3 mg/día puede verse un efecto a nivel del sistema nervioso central, con una capacidad anticolinérgica ligera; las dosis de 4 a 5 mg/día producen un efecto inhibitorio sobre la recaptura de noradrenalina y, en este momento, también pueden apreciarse taquicardia e hipotensión ortostática.

Farmacodinamia

La reboxetina es el único inhibidor selectivo de la recaptura de noradrenalina (ISRN) que se usa como antidepresivo. Tiene una baja afinidad por los receptores alfa y beta adrenérgicos, dopaminérgicos, antihistamínicos H1 y anticolinérgicos muscarínicos. Se trata de una mezcla de los enantiómeros R,R y S,S; este último es más potente que el primero, sin que existan diferencias farmacodinámicas significativas entre ellos. Su probable mecanismo de acción se debe al bloqueo de la recaptura de noradrenalina, lo cual provoca una desensibilización de los receptores noradrenérgicos.

Fisiología

En voluntarios sanos la administración de dosis única de reboxetina de 1 a 3 mg fue seguida por efectos sobre el sistema nervioso central dependientes de la dosis con modificaciones del EEG (amplitud disminuida de las ondas theta y beta rápidas en las derivadas frontales y central) y una mejoría en la ejecución (prueba del tablero).

Interacciones

Los estudios *in vitro* indican que el CYP 3A4 es la isoenzima principal que se encarga del metabolismo de la reboxetina. Hasta la fecha, la reboxetina no tiene un efecto significativo sobre la actividad de las siguientes isoenzimas del citocromo: P-450, CYP1A2, 2C9, 2C19 y 2E1. En concentraciones altas la reboxetina inhibe la CYP 2D6 y la CYP 3A4, pero la significatividad clínica de esta actividad se desconoce. No se han visto interacciones clínicamente importantes con el lorazepam. Se puede usar en combinación con los IMAO, incluso puede proteger contra las crisis de hipertensión por tiramina (Dostert y col., 1997). No potencia el efecto del alcohol, pero no se recomienda su asociación. Muchas de sus interacciones se desconocen.

Indicaciones

Para todo tipo de depresión, sea leve o profunda, pero es más útil en la depresión inhibida o retardada con adinamia y agotamiento. Al parecer es tan eficaz como la imipramina y la desimipramina, y superior a la fluoxetina en pacientes con depresión intensa (Montgomery, 1997) en cuanto a los parámetros de funcionamiento social y percepción de sí mismo, aunque este hallazgo tiene que ser reproducido. El tratamiento es efectivo a corto y largo plazos, pero se requieren más estudios en su prescripción crónica.

Efectos colaterales

Sequedad de boca, temblor, estreñimiento, ansiedad, incremento de la frecuencia respiratoria y cardiaca, hipertensión arterial, insomnio, incremento de la sudoración, náusea, vómito, vértigo, malestar general e hipotensión ortostática. En los ancianos fueron aparentes los problemas del ritmo cardiaco, principalmente taquicardia y alteraciones de la conducción, las cuales fueron observadas en el ECG en aproximadamente 15% de los casos. Incontinencia y retención urinaria masculina. La disfunción eréctil se presentó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con dosis mayores de 8 mg/día.

Precauciones

No se han visto alteraciones significativas con la suspensión del fármaco. Se recomienda evaluar periódicamente el impacto del fármaco sobre la presión arterial y la frecuencia cardiaca, en especial en los ancianos. Debido a que se han reportado crisis convulsivas, la reboxetina debe administrarse bajo estrecha supervisión en los sujetos con antecedentes epilépticos.

El uso combinado de los inhibidores de la MAO y la reboxetina debe evitarse hasta que se disponga de datos adicionales, ya que podría incrementarse la noradrenalina con las manifestaciones clínicas correspondientes. Se requiere una estrecha supervisión en los pacientes con retención urinaria y glaucoma. En dosis mayores a las recomendadas se ha observado hipotensión ortostática. Debe ponerse especial atención cuando se administre reboxetina con otros fármacos que reducen la presión sanguínea.

Embarazo, parto y lactación

A pesar de que en algunos estudios aparece como inocuo, no se recomienda su prescripción durante el primer trimestre del embarazo, ya que se desconocen muchos de sus riesgos sobre dismorfogénesis.

Se desconoce el efecto que produce sobre el trabajo de parto, por lo que no se recomienda bajo esta condición. A pesar de que los niveles son bajos en la leche materna y no existen reportes claros de manifestaciones negativas sobre el recién nacido, se recomienda valorar el riesgo–beneficio de amamantar bajo tratamiento con esta sustancia.

Contraindicaciones

No se recomienda su uso en menores de 18 años de edad, mujeres embarazadas y en casos de hipersensibilidad al fármaco.

Sobredosis y tratamiento

Se manifiesta como agitación psicomotora, mioclonus y paroxismos en el EEG. El tratamiento es sintomático; se recomienda lavado gástrico o provocar emesis, según el caso; aplicar oxígeno, llevar un estrecho monitoreo de la actividad cardiovascular y administrar antiarrítmicos en caso necesario. Mantener la temperatura, la respiración, la presión arterial, los líquidos y electrolitos lo más cercanos posible a la normalidad. Aún no se conoce un antídoto específico.

Ventajas y desventajas

Los estudios preliminares muestran un beneficio significativo en el funcionamiento social, por arriba de los ISRS, en particular respecto a la fluoxetina. Bajo

tratamiento con reboxetina el tiempo de reacción y otros parámetros relacionados con el estado de alerta disminuyen muy poco, lo cual favorece su uso en pacientes ambulatorios. En algunos pacientes sensibles puede provocar mucha ansiedad e insomnio. Es un fármaco nuevo en el mercado que requiere evaluación de sus capacidades terapéuticas y de sus efectos colaterales.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA Y NORADRENALINA (ISRSYN)

Duloxetina, clorhidrato de

Cymbalta®

- a. 30 mg, caja con 14 cápsulas.
- b. 60 mg, caja con 14 y 28 cápsulas.

Indicaciones principales

Depresión y dolor neuropático periférico por diabetes.

Indicaciones secundarias

Analgésico en depresión y estrés. Uso experimental en incontinencia urinaria.

Interacciones

No deberá administrarse con IMAOs.

Efectos colaterales y precauciones

Náusea, sequedad de boca, fatiga, mareos, hipertensión arterial, estreñimiento, somnolencia diurna, pérdida del apetito, sudoración y tendencias suicidas.

Contraindicaciones y advertencias

Menores de 18 años de edad, embarazo y lactancia, hipersensibilidad, glaucoma de ángulo estrecho y hepatotoxicidad.

Dosis y administración

Iniciar con 30 mg por la noche, aunque algunos pacientes lo prefieren por la mañana, debido a que puede causar insomnio; esta dosis puede ser suficiente en bue-

na parte de los casos. No obstante, otros estudios señalan que la mejor respuesta se obtiene con 60 mg/día; una dosis mayor no produce mejoría adicional. En los ancianos y nefrópatas se recomienda iniciar con dosis 50% menores.

Advertencias. Igual que cualquier otro antidepresivo, la duloxetina puede incrementar el riesgo suicida en pacientes deprimidos; no debe asociarse con IMAO, por el peligro de desarrollar un síndrome serotoninico, incluso hasta dos semanas después de haber suprimido uno de los fármacos. No administrar en glaucoma de ángulo estrecho. Puede provocar lesión hepática severa.

Farmacocinética

Su vida media oral es de 12 h, con niveles plasmáticos estables después de su administración diaria por tres días. Su depuración principal es hepática mediante los citocromos 2D6 y 1A2.

La absorción se inicia a partir de dos horas, ya que tienen capa entérica para evitar degradarse en el medio ácido; por ello se recomienda no partir o masticar la cápsula. Las concentraciones mayores en plasma se obtienen a las seis horas; el alimento retarda la elevación mayor, que se presenta de 6 a 10 h después, y disminuye 10% la magnitud de la absorción. El volumen de distribución aparente es de 546 L. Más de 90% se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina y la glucoproteína. Se metaboliza ampliamente por oxidación; menos de 1% se elimina en la orina sin cambios, 70% se elimina como metabolitos y sólo 20% se excreta por las heces. No se ha encontrado capacidad antidepresiva en los metabolitos. Durante la tercera edad no se presenta una farmacocinética diferente, por lo que se puede prescribir la misma dosis, aunque no de inicio, debido a los efectos colaterales.

Farmacodinamia

Se trata de un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina y noradrenalina, pero inhibe en menor proporción la recaptura de dopamina. La duloxetina tiene baja actividad en los receptores de 5-HT, muscarínicos, opiáceos, glutamato, GABA, histamínicos H1, D2, alfa-1 y alfa-2 adrenérgicos; tampoco inhibe la MAO. La duloxetina es más potente que la venlafaxina en su afinidad para inhibir los mecanismos del transporte de la recaptura (Bymaster y col., 2001; Brocco y col., 2002).

El efecto analgésico de la duloxetina concuerda con las teorías del incremento en el sistema nervioso central de serotonina y noradrenalina.

Interacciones

En fumadores se reduce 35% la biodisponibilidad. Los inhibidores potentes del CYP1A2, como la fluvoxamina y la cimetidina, pueden incrementar los niveles

plasmáticos (ABC) hasta cinco veces, así como los antibióticos derivados de las quinolonas, como la ciprofloxacina y la enoxacina. Los inhibidores del CYP2D6 pueden incrementar los niveles plasmáticos.

Como la duloxetina inhibe los CYP1A2 y los 2D6, puede incrementar otras sustancias que se degraden por estas vías, en especial el CYP2D6 (paroxetina, fluoxetina, imipramina, desimipramina, quinidina, propafenona y flecainida).

Es probable que la duloxetina interactúe con fármacos que se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas y las desplace con la consecuente elevación de la porción libre del compuesto.

Indicaciones

En depresión y dolor periférico neuropático por diabetes. Uso experimental en incontinencia urinaria.

Efectos colaterales

Los principales son náusea, sequedad de boca, fatiga, astenia, mareos, estreñimiento, temblor, visión borrosa, ansiedad, somnolencia diurna, insomnio, disminución o incremento del apetito, aumento o reducción de peso, sudoración, gastritis, dificultades para orinar, reducción del apetito sexual y disfunción eréctil y eyaculatoria.

No prolonga el intervalo QT. Igual que hacen otros antidepresivos, puede provocar hipomanía o manía. Puede exacerbar el glaucoma de ángulo estrecho. Existe un riesgo mínimo de incrementar las crisis convulsivas. Para otros efectos colaterales, precauciones y sobredosis ver las páginas 201 a 209.

Precauciones

Existe riesgo de hepatotoxicidad, ya que eleva 0.9% los niveles de transaminasas, de modo que se recomienda su evaluación periódica. El riesgo de incremento de bilirrubina sin evidencia de obstrucción (fosfatasa alcalina elevada) es mayor en los pacientes que abusan del alcohol, por lo que se recomienda la abstinencia durante el tratamiento. Igual que hacen otros inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (venlafaxina), puede incrementar la presión arterial, por lo que es apropiado evaluarla antes del tratamiento y durante él.

La supresión brusca puede incrementar ligeramente la presión arterial y ocasionar dificultades para dormir, mareo, náusea, cefalea, parestesias, vómito, pesadillas e irritabilidad, de modo que se aconseja una supresión gradual para evitar dichas molestias. No se recomienda en insuficiencia renal terminal, ya que la eliminación principal de sus metabolitos se hace por esta vía y puede provocar complicaciones. Tampoco en pacientes con insuficiencia hepática y cirrosis.

No se ha demostrado riesgo de carcinogénesis, mutagénesis o baja fertilidad. No deberá prescribirse en el embarazo y la lactancia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al compuesto, menores de 18 años de edad, prescripción conjunta con IMAO o antes de 15 días de haberlos suspendido, y glaucoma de ángulo estrecho, porque provoca midriasis. La duloxetina no está aprobada para usarse en trastorno bipolar, salvo como antidepresivo por un tiempo limitado y acompañado de un modulador del afecto.

Sobredosis y tratamiento

Algunos pacientes han tomado hasta 1 400 mg en una sola dosis sin manifestaciones importantes de toxicidad y se recuperaron sin secuelas; no obstante, existen fatalidades y se padece somnolencia, bradilalia, taquicardia e hipertensión arterial. Si no hay contraindicaciones, y dependiendo del tiempo transcurrido de la ingestión, se debe considerar la inducción de vómito, un lavado gástrico y la administración de carbón activado. El tratamiento debe ser conservador, de soporte y acorde con el cuadro sintomático; debe incluirse un monitoreo cardiovascular estricto hasta por cuatro días, y mantener las vías respiratorias libres y los electrolitos. No existe antídoto específico. No hay datos que indiquen que el uso de diálisis, acidificación o alcalinización urinaria elimine el fármaco.

Ventajas y desventajas

Por ser un fármaco de reciente introducción, aún se desconocen muchos de sus efectos colaterales, pero favorece el sueño, lo cual podría ser útil en los pacientes insomnes si se administra por las noches. Es útil en pacientes con dolor asociado a la depresión.

Se recomienda evaluar diversos parámetros cuando el fármaco se aplique durante un tiempo prolongado, ya que todavía no existen datos al respecto. También se desconocen los efectos en pacientes con enfermedades intercurrentes y electroterapia.

Venlafaxina

Benolaxe®

- a. 75 mg, caja con 10 y 20 cápsulas de liberación prolongada.
- b. 150 mg, caja con 10 y 20 cápsulas de liberación prolongada.

Efexor XR® (cápsulas de liberación prolongada)

- a. 37.5 mg, caja con 20 cápsulas.
- b. 75 mg, caja con 20 cápsulas.
- c. 150 mg, caja con 20 cápsulas.

Odven SBK 12®

- a. 50 mg, caja con 10, 20 y 40 tabletas.
- b. 75 mg, caja con 10, 20 y 40 tabletas.
- c. 150 mg, caja con 10, 20 y 40 tabletas.

Odven SBK 24®

- a. 150 mg, caja con 10, 20 y 40 tabletas.
- b. 200 mg, caja con 10, 20 y 40 tabletas.
- c. 225 mg, caja con 10, 20 y 40 tabletas.

Indicaciones principales

Depresión, ansiedad generalizada. Depresión resistente a ISRS.

Indicaciones secundarias

Trastorno bipolar II, fobias, trastorno obsesivo-compulsivo y uso experimental en TDA.

Interacciones

No deberá administrarse con IMAOs.

Efectos colaterales y precauciones

Hipertensión o hipotensión arterial, taquicardia, ansiedad, insomnio, migraña, náusea, vómito, mareo, vértigo, alteraciones en la eyaculación, astenia, hipersudoración, estreñimiento y anorexia.

Contraindicaciones y advertencias

Menores de 18 años de edad, mujeres embarazadas e hipersensibilidad.

Dosis y administración

De inicio se recomiendan 75 mg/día con los alimentos, de preferencia por la mañana; en caso necesario se incrementa al doble, lo cual equivale a una dosis terapéutica aceptable: la dosis máxima es de 375 mg/día. Como ocurre con el resto

de los antidepresivos, hay que esperar de dos a tres semanas para lograr los efectos terapéuticos. Algunos pacientes ansiosos requieren dosis más bajas de inicio, como 15 mg/día, que después de incrementan según la condición del sujeto.

Advertencia. La venlafaxina no deberá prescribirse junto con un IMAO ni en un periodo menor de dos semanas después de que se administró el IMAO, ya que puede provocar un síndrome serotoninico con desenlace fatal. Se deberá llevar un control de la presión arterial y disminuir la dosis o retirar el fármaco cuando se presente hipertensión.

Farmacocinética

La venlafaxina tiene una vida media de seis horas, se metaboliza por el citocromo 2D6 a su metabolito activo —la O-desmetilvenlafaxina (ODV)—, con una vida media de 12 h, y por el 3A4 a N-metilvenlafaxina, que es inactivo. No muestra inducción o inhibición sobre los citocromos que la metabolizan. El fármaco madre se une en 30% a las proteínas plasmáticas. En los ancianos no se alteran ni la vida media ni la depuración.

Farmacodinamia

El compuesto madre y su metabolito activo inhiben la recaptura de noradrenalina y serotonina en una proporción de 1 a 4, el cual es un efecto similar al de los ADT, pero sin modificar sensiblemente los receptores muscarínicos, dopamínicos, histamínicos y alfa-1 adrenérgicos. Han recibido el nombre de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y noradrenalina (ISRSyN), lo que teóricamente significa tomar lo mejor de los antidepresivos, sin sus efectos colaterales; no obstante, no se ha demostrado una superioridad en el efecto antidepresivo clínico respecto a los ISRS.

Interacciones

Como la venlafaxina se metaboliza por la isoenzima citocromal 2D6 hacia ODV, cualquier medicamento que altere este proceso puede provocar un incremento del fármaco madre y una disminución de su metabolito; sin embargo, aún no se conocen cambios clínicos significativos por esta acción, aunque se recomienda evitar estas asociaciones.

Indicaciones

Todo tipo de depresiones y ansiedad generalizada. Experimental en trastorno bipolar II, fobias, trastorno obsesivo-compulsivo, ataques de pánico y trastorno por déficit de la atención con hiperquinesia.

Efectos colaterales

Debido a los efectos colaterales, 19% de los pacientes suspenden el tratamiento; los principales incluyen hipertensión o hipotensión arterial, taquicardia, ansiedad, labilidad emocional, insomnio, cefalea, náusea, vómito, somnolencia, mareo, vértigo, sequedad de boca, alteraciones en la eyaculación y en el apetito sexual, astenia, hipersudoración, estreñimiento, anorexia, pérdida o incremento de peso, ansiedad, despersonalización, estado confusional, disfagia, equimosis, edema periférico y visión borrosa.

Precauciones

Un 3% de los pacientes que reciben venlafaxina muestran incremento de la presión arterial, pero únicamente 1% lo tienen que suspender; las dosis mayores de 225 mg/día se relacionan con un incremento de la presión arterial (Beauchair y col., 2000). Puede presentarse síndrome de abstinencia, con manifestaciones gástricas y del sistema nervioso central, por lo que se recomienda una supresión paulatina.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al compuesto. No asociarlo con IMAO, ya que puede provocar un síndrome serotoninérgico. No debe prescribirse durante el embarazo y la lactancia; se desconoce su efecto sobre el trabajo de parto y el alumbramiento. Tampoco debe administrarse a menores de 18 años de edad ni se deberán aplicar electrochoques.

Sobredosis

El tratamiento es conservador y sintomático. Hay que favorecer la emesis, realizar un lavado gástrico, después administrar carbón activado, brindar hidratación y mantener libres las vías aéreas. Deben vigilarse los signos vitales, en especial de los aparatos circulatorio (hipertensión arterial) y respiratorio. No existe antidoto específico.

Desvenlafaxina

Pristiq®

- a. 50 mg, caja con 15 y 30 tabletas.
- b. 100 mg, caja con 15 y 30 tabletas.

Indicaciones principales

Depresión.

Indicaciones secundarias

Síntomas vasomotores de la menopausia.

Interacciones

No administrar con IMAO, agonistas de la serotonina, anticoagulantes o trombolíticos.

Efectos colaterales y precauciones

Náusea, vómito, sequedad de boca, ansiedad, fatiga, mareos, estreñimiento, somnolencia diurna, pérdida del apetito, sudoración, hipertensión arterial y tendencias suicidas.

Contraindicaciones y advertencias

Menores de 18 años de edad, embarazo y lactancia, hipersensibilidad a la venlafaxina, midriasis y glaucoma de ángulo estrecho.

Dosis y administración

Como son tabletas de liberación extendida, debe iniciarse con 50 mg/día junto con los alimentos en una sola toma por la mañana; en caso necesario se incrementa al doble, lo cual significa una dosis terapéutica aceptable; las dosis mayores de 100 mg/día no demuestran mayor utilidad. Como ocurre con el resto de los antidepresivos, hay que esperar de dos a tres semanas para lograr los efectos terapéuticos. Algunos pacientes que muestran efectos colaterales de náusea, vómito o mareo requieren dosis más bajas de inicio —50 mg cada 48 h—, para incrementar según la respuesta de cada persona.

Advertencia. La desvenlafaxina no deberá prescribirse junto con un IMAO ni en un periodo menor de dos semanas después de que se administró el IMAO, ya que puede provocar un síndrome serotoninico con desenlace fatal. Se deberá llevar un control de la presión arterial y disminuir la dosis o retirar el fármaco cuando se presente hipertensión.

Generalidades

Como se trata del principal metabolito activo de la venlafaxina, sus efectos colaterales y terapéuticos son semejantes a los del fármaco madre.

Farmacocinética

Su biodisponibilidad oral es de 80%. Su concentración plasmática más elevada se obtiene a las siete horas y su vida media es de 11 h; la administración con alimentos no altera su absorción, los niveles plasmáticos estables se obtienen a los cinco días de la administración repetida y 30% se une a las proteínas plasmáticas.

La vía de eliminación primordial es renal, de modo que es directamente proporcional a la depuración de creatinina, por lo que se requiere un ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal severa. A las 72 h, 45% se recupera en la orina sin cambios y su catabolito (N-glucurónido) requiere la participación del CYP 3A4, por lo que se recomienda ajustar la dosis con fármacos inhibidores, como el ketoconazol. En los pacientes mayores de 65 años de edad la depuración tiende a disminuir, por lo que puede requerirse una reducción de la dosis.

Se distribuye ampliamente en el sistema nervioso central, ya que cruza la barrera hematoencefálica y la placenta, y está presente en la leche materna.

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada ni en la tercera edad, salvo que exista una alteración en la función renal.

Interacciones

Son semejantes a las del fármaco madre, salvo que para su biotransformación no depende del CYP2D6. Como todos los ISRS e ISRSyN, la desvenlafaxina puede provocar un síndrome serotoninérgico cuando se añaden fármacos con efecto serotoninérgico, como el tramadol, los triptanos y otros antidepresivos.

Puede provocar trastornos de la coagulación, como el resto de los ISRS e ISRSyN, ya que la serotonina se libera por las plaquetas y participa en la hemostasis; en particular cuando se asocia con anticoagulantes y trombolíticos (warfarina y AINEs).

Indicaciones

Depresión mayor, trastorno vasomotor de la menopausia. Aún no se han establecido su eficacia y seguridad en el tratamiento crónico.

Efectos colaterales

La administración de 50 mg/día lleva a 12% de los pacientes a suspender el tratamiento por los efectos colaterales, que se presentan en la mayor parte de los casos durante la primera semana. Los principales son náusea, vómito, mareo, vértigo, hipertensión o hipotensión arteriales, taquicardia, ansiedad, labilidad emocional,

insomnio, cefalea, somnolencia, sequedad de boca, alteraciones en la eyaculación, astenia, hipersudoración, estreñimiento, anorexia, pérdida o incremento de peso, ansiedad, despersonalización, estado confusional, disfagia, equimosis, edema periférico y visión borrosa. Puede presentarse también un incremento del colesterol y los triglicéridos. Con el fármaco madre, y quizá con la desvenlafaxina, se ha observado excepcionalmente enfermedad pulmonar intersticial y neumonía por eosinófilos, la cual se manifiesta como disnea progresiva, tos y molestias del tórax.

Precauciones

En los pacientes que requieren un desempeño cognitivo o motriz, ya que puede alterar el juicio, el pensamiento o las capacidades de reacción, por lo que se debe prevenir sobre el riesgo de operar automóviles o maquinarias peligrosas, y estar razonablemente seguros de que el tratamiento no afecta negativamente el desempeño. Disminuye el umbral convulsivo.

Hasta la fecha no existen estudios de su eficacia a mediano y largo plazos, así como de todos sus efectos colaterales. Se desconocen su efectividad y seguridad en menores de 18 años de edad.

Abstinencia. Puede presentarse a corto y a largo plazos con los siguientes síntomas: insomnio, cefalea, náuseas, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, sudoración y mareos. Por ello se recomienda discontinuarlo gradualmente en una o dos semanas.

Embarazo, parto y lactación. No se ha demostrado mutagénesis, teratogénesis, alteraciones de la fertilidad y toxicidad en el feto, pero la prescripción de todos los ISRS e ISRSyN durante el tercer trimestre del embarazo puede provocar alteraciones importantes en el recién nacido, como dificultades respiratorias, hiperglucemia, hipotonía, irritabilidad, llanto prolongado, cianosis, apnea y convulsiones. Se desconocen sus efectos sobre el trabajo de parto y el alumbramiento. No se ha observado carcinogénesis. Se excreta por la leche materna, por lo que no se recomienda amamantar bajo tratamiento con este fármaco.

Alteraciones en pruebas de laboratorio. Ninguna a la fecha.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al compuesto o a la venlafaxina. No asociar con IMAO u otros fármacos que incrementan la serotonina, ya que puede provocar un síndrome serotoninérgico. No debe prescribirse durante el embarazo y la lactancia, ni en menores de 18 años de edad; tampoco deberán aplicarse electrochoques.

Sobredosis y tratamiento

Es un fármaco nuevo en el mercado y se desconocen sus reacciones; no cuenta con un antídoto específico. Si no hay contraindicaciones, hay que considerar la inducción de vómito. El tratamiento debe ser sintomático y de soporte, incluyendo monitoreo cardiovascular estricto hasta por cuatro días, vías respiratorias libres, control de líquidos y electrolitos. No hay datos que sugieran que el uso de diálisis, acidificación o alcalinización urinaria elimine el fármaco.

Ventajas y desventajas

Es posible que tenga menos efectos colaterales y menor riesgo de interacciones respecto del fármaco madre. A la fecha existen muy pocos estudios comparativos con otros antidepresivos, por lo que se desconoce su efectividad y potencia en relación con ellos, incluso respecto al fármaco madre.

MODULADORES SEROTONINÉRGICOS Y NORADRENÉRGICOS (MSYN)

Mirtazapina

Comenter®

- a. 15 mg, caja con 10, 30 y 100 tabletas.
- b. 30 mg, caja con 10 y 30 tabletas.

Remeron Soltab®

- a. 15 mg, caja con 12, 24 y 30 tabletas.
- b. 30 mg, caja con 12, 24 y 30 tabletas.
- c. 45 mg, caja con 12, 24 y 30 tabletas.

Zapex®

- a. 15 mg, caja con 10, 20 y 30 tabletas.
- b. 30 mg, caja con 10, 20, 30 y 100 tabletas.

Indicaciones principales

Depresión.

Indicaciones secundarias

Orexigénico y somnífero.

Interacciones

Potencia los depresores del sistema nervioso central. IMAO e ISRS.

Efectos colaterales y precauciones

Somnolencia e incremento de peso y del colesterol plasmático.

Contraindicaciones y advertencias

Menores de 18 años de edad, mujeres embarazadas e hipersensibilidad. Crisis convulsivas, embarazo. Agranulocitosis.

Dosis y administración

Se recomiendan entre 15 y 45 mg/día. Al inicio se administra una dosis única de 15 mg/día por la noche, la cual se incrementa hasta 30 mg a los cuatro días. El tratamiento debe seguir sin cambios durante 15 días; si no se observa beneficio alguno, la dosis deberá incrementarse a 45 mg/día. En pacientes sensibles se debe iniciar con 7.5 mg/día, ya que el efecto somnífero puede ser importante.

Advertencia. Este fármaco puede provocar agranulocitosis en una proporción de 1.1 por cada 1 000; hasta la fecha no se han visto fatalidades, pero existe el riesgo, ya que puede bajar la cuenta de neutrófilos y se asocia con síntomas de infección, como fiebre, molestias en la garganta y estomatitis, entre otros. Cuando un paciente muestre dichos síntomas con una cuenta leucocitaria baja se deberá suspender inmediatamente la mirtazapina y observarlo cuidadosamente, evaluando el riesgo de agranulocitosis. Estas manifestaciones se han observado en tres pacientes los días 61, 14 y 9 del tratamiento, respectivamente.

Igual que el resto de los antidepresivos, tiene la capacidad de incrementar por cualquier mecanismo la serotonina, por lo que no se recomienda su administración junto con un IMAO o un ISRS ni seguido por menos de 15 días de diferencia.

Farmacocinética

Es un compuesto tipo piperazinoazepinas, que consta de la mezcla racémica (50/50) de los enantiómeros R y S. Los excipientes de la tableta incluyen lactosa, harina de maíz, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio y bióxido coloidal de silicona.

Su biodisponibilidad es de 50% en la aplicación aguda y crónica, y sigue una farmacología lineal en las dosis recomendadas; la elevación mayor en plasma ocurre a las dos horas; su vida media de eliminación va de 20 a 40 h y el estado

ocurre a las dos horas; su vida media de eliminación va de 20 a 40 h y el estado plasmático estable se logra entre 3 y 5 días después de iniciado el tratamiento. Se une a las proteínas plasmáticas en 80% de manera reversible e inespecífica.

La mirtazapina es sustrato de los citocromos 1A2 y 2D6, formando los metabolitos hidroxilados, y del 3A4, dando origen a los metabolitos desmetilados y N-óxido; los fármacos que inhiben estas enzimas pueden incrementar los niveles plasmáticos de dicho compuesto; sin embargo, la capacidad de la mirtazapina para inhibir estos citocromos no tiene significancia clínica. De todos los metabolitos de esta sustancia, únicamente la desmetilmirtazapina es un compuesto farmacológicamente activo con una potencia 10 veces menor que la de su fármaco madre.

El 85% del fármaco se excreta mediante la orina en forma de metabolitos inactivos y 11% a través de las heces; sólo 4% del fármaco madre se excreta sin cambios a través de la orina.

A los cuatro días se excreta 100% de la sustancia.

Farmacodinamia

Es un fármaco con actividad diferente sobre los receptores que la que tienen los antidepresivos ya conocidos; incrementa la liberación de noradrenalina, porque tiene un efecto antagonista selectivo sobre el autorreceptor α_2 -adrenérgico presináptico, que es inhibitorio; además, bloquea el heterorreceptor α_2 presináptico que se localiza en el cuerpo neuronal de algunas neuronas serotoninérgicas (ver figura 4-1 en la página 46) y mediante este mecanismo incrementa la descarga de serotonina; también produce un bloqueo de los heterorreceptores (receptores a la NA en la neurona de serotonina) α_2 , lo cual impide que la NA inhiba la liberación de serotonina, conduciendo a una estimulación de los receptores postsinápticos de 5-HT₁, 5-HT₂ y 5-HT₃.

Respecto a los receptores de serotonina, tiene baja afinidad por los 5-HT₁, pero sus enantiómeros bloquean los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃, propuestos como los que provocan los efectos colaterales de la mayoría de los antidepresivos — como insomnio, ansiedad, náusea y disfunción sexual —, de modo que a través de estos mecanismos se pretende proporcionar todos los efectos terapéuticos (incremento de NA y 5-HT), sin los efectos colaterales de los otros antidepresivos. En teoría, los efectos terapéuticos antidepresivos se deben al efecto sobre los receptores de serotonina 5-HT_{1A}, mientras que los colaterales se deben a los 5-HT₂ y 5-HT₃. Su actividad sobre otros receptores es menor, dada su baja afinidad para unirse a ellos, como los α_1 -adrenérgicos, los colinérgicos y los dopaminérgicos; no obstante, tienen afinidad por los receptores de histamina H₁; de ahí su potente efecto somnífero.

Fisiología

Su perfil electroencefalográfico con dosis de 30 mg/día durante el sueño y la vigilia es similar al de otros antidepresivos, como la amitriptilina. Cuando se administra antes de dormir mejora el insomnio, acorta el periodo de latencia, reduce los despertares nocturnos —favoreciendo el sueño de ondas lentas (etapas 3 y 4)— e incrementa la latencia del sueño REM (Ruigt y col., 1990).

Interacciones

A pesar de que ni el alcohol ni el diazepam provocan un incremento significativo de los niveles plasmáticos de la mirtazapina, no se recomienda su asociación, ya que el efecto sedante se potencia. Lo mismo sucede con la capacidad antihipertensiva de otros fármacos. La disfunción hepática decrece la depuración e incrementa 40% la vida media, dependiendo de la insuficiencia. El daño renal puede provocar un incremento plasmático similar, por lo que se recomienda valorar con mucha precaución la aplicación de estas sustancias en dichas patologías.

Indicaciones

Todo tipo de depresiones. En la tercera edad disminuye la depuración de la mirtazapina; sin embargo, con dosis menores resulta ser un buen antidepresivo. Hay que extremar las precauciones durante su aplicación.

Efectos colaterales

Los más comunes son la somnolencia (54%), la xerostomía (25%) y el incremento del apetito (17%) y del peso (12%); 8% de los pacientes suspenden la mirtazapina por sobrepeso, 12% por estreñimiento, 7% por mareo y 1.5% por náusea, así como también por hipotensión ortostática, síndrome gripal, dolor de espalda, temblor, confusión mental y edema periférico. En menos de 1% de los pacientes se presentan cefalea, dolor precordial, palpitaciones, taquicardia, hipotensión postural, dispepsia, diarrea, insomnio, nerviosismo, flatulencias, disminución del apetito sexual, hipertonía muscular, sudoración, ambliopía (oscurecimiento de la visión), *tinnitus* y disgeusia.

Los efectos colaterales del sistema COSTART son los siguientes:

- **Generales.** Frecuentes: malestar general y dolor abdominal agudo. Infrecuentes: escalofrío, fiebre, reacción fotosensible y edema facial.
- **Cardiovasculares.** Frecuentes: hipertensión y vasodilatación. Infrecuentes: angina de pecho, infarto del miocardio, bradicardia, extrasístole ventri-

cular, síncope, migraña e hipotensión. Raros: dolor retroesternal y auricular, arritmia, cefalea vascular, embolia pulmonar, isquemia cerebral, cardiomegalia, flebitis e insuficiencia cardíaca izquierda.

- **Digestivos.** Frecuentes: vómito y anorexia. Infrecuentes: eructos, glositis, colecistitis, sangrado de encías, estomatitis, colitis y pruebas hepáticas anormales. Raros: coloración anormal en la lengua, estomatitis ulcerativa, incremento en el tamaño de las glándulas salivales, sialorrea, obstrucción intestinal, pancreatitis, cirrosis hepática, gastritis, gastroenteritis, moniliasis oral y edema de lengua.
- **Endocrinos.** Raros: bocio e hipotiroidismo.
- **Hemáticos y linfáticos.** Raros: linfadenopatía, leucopenia, petequias, anemia, trombocitopenia, linfocitosis y pancitopenia.
- **Metabólicos y nutricionales.** Frecuente: sed. Infrecuentes: deshidratación y pérdida de peso. Raros: gota, diabetes mellitus e incremento de la SGOT y la SGPT.
- **Musculosqueléticos.** Frecuentes: miastenia y artralgia. Infrecuentes: rigidez de cuello y artritis. Raros: fracturas patológicas, osteoporosis, dolor óseo, miositis, ruptura tendinosa, artrosis y bursitis.
- **Sistema nervioso y órganos de los sentidos.** Frecuentes: hiperestesia, hipocinesia, vértigo, calambres, hiperquinesia y parestesias. Infrecuentes: ataxia, discinesia, extrapiramidalismo, trastornos de la coordinación, disartria, distonía, hiperreflexia, dolor de ojos, trastornos de la acomodación del cristalino, conjuntivitis, sordera, queratitis, glaucoma e hiperacusia. Raros: afasia, nistagmo, acatisia, estupor, diplopía, parálisis, crisis convulsivas, hipotonía, mioclonus, blefaritis, sordera transitoria parcial y otitis media.
- **Cutáneos y accesorios.** Frecuentes: prurito y exantema. Infrecuentes: acné, dermatitis exfoliativa, sequedad de piel, herpes simple y alopecia. Raros: urticaria, herpes zoster, hipertrofia dérmica, seborrea y úlcera dérmica.
- **Psíquicos.** Frecuentes: apatía, depresión, agitación psicomotora, ansiedad, hostilidad, amnesia, estados confusionales, ideas delirantes, despersonalización e incremento del apetito sexual. Infrecuentes: alucinaciones, manía, labilidad emocional, farmacodependencia, euforia y reacción paranoide. Raros: demencia, depresión psicótica, síndrome de abstinencia, disgeúsia y parosmia.
- **Respiratorios.** Frecuentes: incremento de la tos y sinusitis. Infrecuentes: epistaxis, bronquitis, asma y neumonía. Raros: asfixia, laringitis, neumotórax e hipo.
- **Urogenitales.** Frecuente: infección urinaria. Infrecuentes: cálculos renales, cistitis, disuria, incontinencia o retención urinaria, vaginitis, hematuria, mastalgia, amenorrea, dismenorrea, leucorrea y trastorno eréctil. Raros:

poliuria, uretritis, metrorragia, menorragia, eyaculación anormal e incremento del busto.

Precauciones

No conducir automóviles o maquinaria que requieran un estado de alerta óptimo, en especial durante las primeras semanas de tratamiento, ya que puede lesionarse o lesionar a terceros; este fármaco interfiere en la capacidad cognitiva y la habilidad motora.

Alteraciones en pruebas de laboratorio y gabinete. Incremento de 20% del colesterol en 15% de los pacientes, incremento de los triglicéridos a más de 500 mg/dL en 7 % de los pacientes y elevación de la SGPT (ALT) a más de tres veces el límite normal en 2% de los pacientes; aunque puede regresar a la normalidad a pesar de que se continúe su administración, no se recomienda su uso en hepatopatías de cualquier tipo.

Enfermedades intercurrentes. Por ser un fármaco reciente en el mercado, no están bien estudiadas las reacciones en un amplio grupo de trastornos, de modo que no se recomienda su aplicación en enfermedades sistémicas, cardiovasculares (no se han descrito anormalidades significativas en el ECG, aunque se ha visto hipotensión ortostática), hepáticas (disminuye la depuración) y renales (disminuye la depuración en los pacientes con insuficiencia).

Carcinogénesis, mutagénesis y disminución de la fertilidad. Hasta la fecha no se ha observado genotoxicidad, daño en el DNA ni alteración en la fertilidad en dosis terapéuticas.

Embarazo, parto y lactación. A pesar de que en algunos estudios aparecen como inocuos, no se recomienda su prescripción durante el primer trimestre del embarazo, ya que se desconocen muchos de sus riesgos sobre dismorfogénesis humana. Se recomienda suspender el fármaco por lo menos una semana antes del trabajo de parto. Los niveles en leche materna se desconocen y no existen reportes claros sobre manifestaciones negativas en el recién nacido; no se recomienda amamantar bajo este tratamiento.

Otras. El riesgo de provocar manía o hipomanía y abatir el umbral convulsivo es bajo, en comparación con el resto de los antidepresivos; sin embargo, deberá contemplarse.

El riesgo de suicidio es inherente a toda depresión, de manera que los pacientes requieren una vigilancia estrecha, independientemente del psicofármaco que reciba.

Contraindicaciones

Menores de 18 años de edad, embarazo, sensibilidad al compuesto e inhibidores de la MAO.

Sobredosis y tratamiento

Se manifiesta como somnolencia, desorientación, taquicardia y problemas de memoria; sin embargo, como la experiencia es mínima, se recomienda reportar a todo paciente con sobredosis. Hasta ahora no se han visto manifestaciones importantes con sobredosis de hasta 900 mg. Para el manejo de este cuadro hay que seguir una actitud conservadora, que incluya lavado gástrico, administración de carbón activado y mantenimiento de la temperatura, la respiración, la presión arterial, los líquidos y electrólitos lo más cercanos a la normalidad. El tratamiento es sintomático, provocando la emesis y las benzodiazepinas para la agitación psicomotora. No existe antídoto específico. Deberá considerarse siempre el uso de múltiples fármacos y proporcionar la atención requerida para cada uno de ellos.

MODULADORES DE LA SEROTONINA

Trazodona

Sideril®

- a. 50 mg, envase con 20 cápsulas.
- b. 100 mg, envase con 20 cápsulas.

Indicaciones principales

Depresión.

Indicaciones secundarias

Somnífero y tranquilizante. Experimental en autismo, retardo mental e hiperquinesia, bulimia nerviosa, dolor somatoforme y discinesias por l-dopa y tardía.

Interacciones

Potencia los depresores del sistema nervioso central.

Efectos colaterales y precauciones

Somnolencia, priapismo e hipotensión arterial.

Contraindicaciones y advertencias

Menores de 18 años de edad, mujeres embarazadas, crisis convulsivas e hipersensibilidad.

Dosis y administración

Debe iniciarse con dosis bajas —50 mg/día— junto con los alimentos hasta alcanzar 200 o 300 mg/día en dos o tres semanas; las dosis mayores de 400 mg/día son necesarias en muy pocos casos y cuando se muestra resistencia a las dosis convencionales administradas durante seis semanas. En caso de que el paciente presente somnolencia durante el día, se deberá administrar una sola toma por la noche; si con esta medida se presenta todavía insomnio, se recomienda la administración de un somnífero tipo benzodiazepina. Como antidepresivo, la dosis es de 100 a 500 mg/día, pero como ansiolítico y somnífero es de 25 a 100 mg/día.

Advertencia. La trazodona puede provocar priapismo (1:10 000 casos) y se ha visto que hasta en 30% de los casos llega a ser necesaria la intervención quirúrgica, con la consecuente pérdida parcial o total de la función eréctil del pene (impotencia permanente).

Farmacocinética

Es un medicamento cuya estructura química difiere de todos los psicofármacos conocidos. Tiene un anillo triazolo, similar al triazolam y al alprazolam, quizá relacionado con su capacidad sedante.

Se absorbe bien por el aparato digestivo, pero si se administra junto con alimentos la absorción es 20% menor y más lenta. Los niveles plasmáticos más elevados se observan a la hora si la toma es en ayuno y a las dos horas si se acompaña de alimentos; como puede apreciarse, este evento fisiológico retarda 100% la absorción. Se une a las proteínas plasmáticas en una proporción de 90%. La vida media varía entre cinco y nueve horas. Los niveles plasmáticos estables del fármaco madre se alcanzan a los cuatro días y solo 1% se excreta por la orina sin modificación. Se metaboliza en el hígado para formar su metabolito principal, que es la *m*-clorofenilpiperazina (mCPP), una sustancia muy controvertida en cuanto a su actividad farmacológica en humanos y en animales; es agonista de los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C} y 5-HT_{1D}, y en dosis elevadas es antagonista del 5-HT₂. En la tercera edad se incrementa la vida media del fármaco, porque disminuyen la depuración renal y la biotransformación hepática, especialmente en los varones. Se excreta por la leche materna, alcanzando en este vehículo 10% de la proporción plasmática.

Farmacodinamia

Las dosis bajas (0.05 a 1 mg/kg) de trazodona en animales tienen una capacidad agonista del receptor 5-HT₂, en tanto que las dosis altas (6 a 8 mg/kg) tienen un efecto antagonista, quizá por su metabolito mCPP. Debido a estas características

se ha considerado modulador de la serotonina (Karasu, 2000) o antagonista de los receptores 5-HT₂.

La trazodona disminuye la respuesta a los estímulos dolorosos y displacentes en los animales cuando la dosis no muestra otra acción farmacológica, por lo que fue utilizado como antidepresivo, a pesar de su perfil analgésico. Su espectro terapéutico abarca el antidepresivo y el ansiolítico, aunque también ha demostrado un ligero efecto estimulante; por ello puede exacerbar la ansiedad y los síntomas psicóticos. Tiene una capacidad antidepresiva semejante a la de los ADT y los ISRS, pero con menores efectos colaterales que los primeros. En un estudio se observó una menor capacidad terapéutica que la de la imipramina. En forma similar al resto de los antidepresivos, este medicamento puede revertir la depresión en manía cuando se administra en el trastorno bipolar. Desde el punto de vista estrictamente bioquímico, no es compatible con las teorías de la depresión en boga, que relacionan el incremento de la serotonina y la noradrenalina, así como los eventos que le siguen; empero, por su efecto antidisplacentero armoniza con las concepciones previas. Se ha tratado de explicar la capacidad antidepresiva de la trazodona y la mianserina desde el punto de vista bioquímico y se ha propuesto que su efecto antagonista sobre los receptores postsinápticos 5-HT₂, donde afecta el ciclo del fosfatidilinositol, puede provocar una estimulación en la respuesta de dicho receptor, además de que reduce los sitios de unión en el receptor 5-HT₂.

En el ser humano las altas dosis inútiles, en cuanto a la terapéutica, inhiben la recaptura de serotonina, es decir, se comporta como una agonista serotoninérgica, aunque en el sistema nervioso periférico actúa como antiserotoninérgico, de modo que el mecanismo bioquímico de acción antidepresiva se desconoce por el momento, aunque no puede descartarse que el efecto adrenolítico (bloqueador α_2 -adrenérgico) tenga alguna participación; debido a este mecanismo provoca los efectos colaterales de xerostomía, hipotensión ortostática y priapismo. La trazodona no tiene capacidad IMAO ni es miorrelajante, pero se comporta como un ligero anticolinérgico, antihistamínico y dopaminérgico; asimismo, bloquea la recaptura de dopamina, pero en menor intensidad que los ADT, por ello se pensó que podía ser de utilidad como antidepresivo en la esquizofrenia, incluso se sugirió un efecto antipsicótico que no se ha corroborado hasta el momento. No obstante, hace poco se reportó una mejoría en un caso de paranoia.

Fisiología

Desde el punto de vista electroencefalográfico, semeja a la imipramina y a las benzodiazepinas, pero no tiene capacidad antiepiléptica. Respecto al sueño registrado por un electroencefalograma, se observa aumento en el tiempo total, disminuyendo el tiempo de latencia. El estado I se incrementa en forma sustancial; sin embargo, el estado IV, el cual se altera con los ADT, se incrementa 150% con la

trazodona. Existen hallazgos opuestos respecto al REM; por un lado se afirma que no lo reduce, en tanto que otros afirman que lo abate en una proporción similar a la de los ADT (Barry y Schatzberg, 1995). A pesar de estos resultados, la mayoría de los pacientes reportan una mejoría cualitativa del sueño; por otro lado, no se ha visto tolerancia al efecto somnífero y no se presenta rebote de REM al suspender el fármaco. También se ha visto una mejoría en el trazo electroencefalográfico del patrón aterosclerótico, pero aún se desconocen sus implicaciones clínicas.

Interacciones

Potencia el efecto del alcohol y otros tranquilizantes. La trazodona suma el efecto hipotensor de los antihipertensivos. Como se desconoce su interacción con los anestésicos generales, deberá suspenderse una semana antes de cualquier cirugía. Como incrementa los niveles plasmáticos de digoxina y fenitoína, no se deberá administrar conjuntamente con electrochoques, pues se desconocen sus efectos. La fluoxetina incrementa hasta 30% los niveles plasmáticos de la trazodona.

En combinación con ansiolíticos, ADT y antipsicóticos no se ha observado antagonismo o toxicidad importante.

Indicaciones

Es más útil para la depresión media y ligera, acompañadas de ansiedad e insomnio; en depresiones severas existe controversia de su efectividad terapéutica.

Además de cualidades antidepresivas, se le ha adjudicado capacidad antidisfórica, principalmente en la población geriátrica. Se registra buena capacidad terapéutica en diferentes tipos de depresión, como la endógena, la reactiva, la involutiva o la degenerativa, así como en la alcohólica. Por otro lado, se reporta una exacerbación importante de los síntomas depresivos en los pacientes con trastornos vasculares del cerebro. Su capacidad ansiolítica es ligeramente más baja que la del clordiazepóxido, aunque comparada con el diazepam su efecto es semejante, pero su capacidad conjunta —ansiolítica y antidepresiva— resultó ser superior a la de las benzodiazepinas. En los esquizofrénicos deprimidos ha demostrado un buen efecto antidepresivo, sin exacerbar la sintomatología psicótica; aun cuando su posible capacidad antipsicótica se encuentra todavía en duda, se ha podido reducir la cantidad de antipsicóticos cuando se administran junto con la trazodona.

También es útil en depresión de moderada intensidad y en depresión agitada e inhibida. Para la depresión del anciano se considera muy efectivo, debido a sus escasos efectos colaterales antimuscarínicos, a que no abate el estado de alerta y a su alta capacidad terapéutica en la sintomatología hipocondriaca y en las so-

matizaciones, que es particularmente efectiva en síntomas vegetativos. Como indicación experimental se ha utilizado en el síndrome de abstinencia por heroína, cocaína o alcohol, y se ha observado un resultado similar al de las benzodiazepinas, con la ventaja de que no es adictivo. Manifiesta una ligera capacidad para mejorar los trastornos extrapiramidales, como el parkinsonismo y la discinesia tardía provocados por los antipsicóticos. Influye de modo favorable en el temblor parkinsoniano familiar y alcohólico; su mecanismo de acción parece ser diferente al de los antiparkinsonianos conocidos y podría estar relacionado con la serotonina o con su capacidad α_1 adrenolítica. También se usa en depresión resistente a otros antidepresivos o asociado con un IMAO o ISRS, donde al parecer incrementa su efectividad antidepresiva, ansiolítica y somnífera, sin exacerbar los efectos colaterales.

De manera experimental se ha utilizado en conducta agresiva y autoagresiva de los niños con autismo, retardo mental e hiperquinesia (5 mg/kg/día); asimismo, en bulimia nerviosa, dolor somatoforme y discinesia por l-dopa y tardía por antipsicóticos.

Efectos colaterales

Este medicamento tiene buena tolerancia. Sus principales molestias incluyen somnolencia, mareo, cefalea y náusea; otras son priapismo, bradicardia, taquicardia, visión borrosa, disminución de la presión intraocular, hipotensión (puede provocar un síncope en personas sensibles) o hipertensión arteriales, hipersalivación, constipación, xerostomía, insomnio, diarrea, mialgia, incoordinación motora, parestesias, disminución del apetito sexual, hiporexia, hipersudoración, pesadillas, *tinnitus*, incremento o pérdida de peso y edema periférico. No es un fármaco particularmente cardiotoxico, porque no tiene la misma capacidad de inhibir la recaptura de catecolaminas por parte del músculo cardíaco como lo hacen los ADT y tampoco tiene efectos anticolinérgicos significativos; no obstante, se han reportado esporádicamente arritmias, principalmente cuando existe trastorno cardíaco previo, por lo que no se recomienda aplicarlo en pacientes con arritmias ventriculares de importancia. También puede presentarse una ligera leucocitosis y un incremento en la sedimentación eritrocítica. Las dosis bajas pueden producir ansiedad, beligerancia e intranquilidad, las cuales desaparecen al incrementarse la posología. Como ocurre con todos los fármacos, pueden presentarse trastornos dispépticos y alérgicos, expresados por exantemas. Se han visto también exacerbación de la psoriasis y vasculitis leucocitoclástica. A pesar de su baja potencia anticolinérgica, la trazodona y la amitriptilina mostraron una capacidad semejante para producir sequedad de boca. Se ha visto un ligero efecto euforizante, así como agitación psicomotora y estados confusionales en los ancianos. La alteración más peligrosa que puede provocar la trazodona es el priapismo.

mo (erección duradera y dolorosa) en una proporción de 1:10,000 casos y se ha reportado que en hasta 30% de ellos es necesaria la intervención quirúrgica, con la consecuente pérdida parcial o total de la función eréctil del pene, lo cual puede implicar impotencia permanente.

El priapismo usualmente se presenta durante los primeros 28 días del tratamiento; no obstante, existen reportes de dicha complicación hasta después de 18 meses de estar tomando la trazodona. Esta característica del fármaco ha inclinado a los psiquiatras a no prescribirlo en los varones.

Excepcionalmente la trazodona puede provocar acatisia, anemia, dolor precordial, retardo para orinar, flatulencias, alucinaciones, ideas delirantes, hematuria, hipersalivación, dificultad para la expresión verbal, calambres y eyaculación retrógrada. La trazodona muestra menor capacidad epileptogénica que los ADT.

Tratamiento del priapismo

Es una emergencia médica donde se recomienda iniciar el tratamiento lo más pronto posible. Es importante que a cada paciente masculino que reciba trazodona se le advierta que el fármaco puede provocar una erección persistente; si ésta dura más de una hora, deberá suspender la sustancia y comunicarse inmediatamente con el psiquiatra; sin embargo, si no es posible localizarlo, deberá acudir a un centro médico de emergencia o con un urólogo. Cuando el tratamiento se retarda de cuatro a seis horas y continúa la erección, puede inducir impotencia. El tratamiento es quirúrgico, para irrigar los cuerpos cavernosos con un agonista α_1 adrenérgico, como el metaraminol o la epinefrina. Si este procedimiento falla, se debe implantar una derivación entre el cuerpo esponjoso y el cavernoso. La fibrosis severa y la gangrena son complicaciones raras, pero pueden presentarse cuando se retarda la intervención.

Precauciones y contraindicaciones

El problema más grave es el priapismo, que puede ocasionar una impotencia permanente. No debe administrarse en menores de 12 años de edad, ya que se carece de estudios controlados; tampoco en esquizofrenia aguda u otros cuadros psicóticos productivos sin acompañarlo de antipsicóticos. Bajo este tratamiento debe evitarse el manejo de automóviles durante la primera semana, debido a la disminución de reflejos y del estado de alerta.

Embarazo, parto y lactación. Es el antidepresivo que provoca mayor número de malformaciones y abortos, por lo que no se recomienda su prescripción durante el embarazo o el trabajo de parto. A pesar de que los niveles son bajos en la leche materna y no existen reportes claros sobre manifestaciones negativas sobre el recién nacido, se recomienda valorar el riesgo–beneficio de amamantamiento bajo tratamiento con este fármaco.

Sobredosis

Las manifestaciones más comunes son somnolencia, letargo, arritmias cardíacas y crisis convulsivas. Otras reacciones severas son priapismo y paro respiratorio. La diuresis forzada puede ayudar; hay que vigilar en especial los problemas cardiovasculares, respiratorios y convulsivos, y proporcionar un tratamiento sintomático de tipo conservador. No existe antídoto específico.

Cuando se combinan dosis elevadas de trazodona con alcohol, benzodiazepinas, barbitúricos o meprobamatos, puede sobrevenir la muerte, de modo que debe contemplarse esta asociación en intentos de suicidio.

ANTIDEPRESIVOS ATÍPICOS

Como los antidepresivos no tricíclicos carecen de efectos colaterales anticolinérgicos puede interpretarse erróneamente que la mejoría en la depresión se presenta con más rapidez que con los ADT. Por esta característica son los medicamentos indicados en los ancianos, ya que evitan estados confusionales, retención urinaria, glaucoma y cardiotoxicidad, entre otras afecciones. A pesar de que se han realizado diversos estudios, todavía falta determinar el perfil exacto de los cuadros depresivos que los antidepresivos atípicos combaten. La prueba de los años, los estudios bien diseñados y la experiencia clínica permitirá colocarlos en el sitio correcto de la psicofarmacología.

Ademetionina

Transmetil®

- a. 200 mg = 5 mL, caja con 5 y 10 ampolletas (IM o IV).
- b. 100 mg = 5 mL, caja con 5 y 10 ampolletas (IM o IV).

Samyr®

- a. 200 mg, caja con 20 comprimidos.
- b. 100 mg = 1 mL, caja con 5 ampolletas (IM o IV).
- c. 200 mg = 5 mL, caja con 5 ampolletas (IM o IV)

Dosis y administración

Dosis para adultos de 400 a 1,200 mg/día por vía oral, durante 10 a 15 días. No se debe utilizar en menores de 15 años de edad. Para su administración intravenosa se debe aplicar lentamente o disuelta en 250 mL de dextrosa a 5%. Aplicar una

vez al día entre 100 y 200 mg IV por ciclos de 15 a 20 días; después puede continuarse con otro antidepresivo por vía oral. Este medicamento no se promueve más como antidepresivo, sino como hepatoprotector; no obstante, su actividad antidepresiva, aunque menor que la del resto, puede ser de ayuda en depresiones leves o moderadas.

Farmacología

La S-adenosil-L-metionina (SAME) es una sustancia que está presente en el ser humano y actúa como donadora de metilos en diferentes reacciones de transmetilación; se ha relacionado con la síntesis de monoaminas y otros neurotransmisores, proteínas, nucleoproteínas y fosfolípidos de la membrana celular, así como en la formación del metilfolato (ácido fólico). Su mecanismo de acción como antidepresivo se desconoce, aunque se le ha vinculado con un incremento en el recambio de las catecolaminas y las indolaminas cerebrales, ya que facilita su liberación y sensibiliza los receptores postsinápticos. Se presume que actúa como antidepresivo durante la segunda semana de tratamiento, sin que esto se haya demostrado aún (145:1110). Originalmente se utilizó como hepatoprotector y para osteoartropatía, donde todavía se indica.

Por vías IM o IV los niveles plasmáticos más elevados se obtienen a los 30 min y su vida media es de 1.5 h. No se conocen metabolitos activos. A través de la orina se elimina 40% de la sustancia sin modificación; el resto se transforma y el principal metabolito se conjuga con la creatinina.

Indicaciones

Útil en todo tipo de depresión, salvo depresión mayor, donde resulta inferior al resto de los antidepresivos.

Efectos colaterales

Su principal ventaja respecto a los antidepresivos ya conocidos es que casi no produce efectos colaterales; sin embargo, puede provocar náusea, insomnio y ansiedad, y en los pacientes susceptibles puede ocasionar hipomanía o manía. Incremento transitorio y mínimo de TGO y TGP.

Precauciones

Vigilar la exacerbación psicótica en casos de psicosis esquizoafectiva. Como es un fármaco relativamente nuevo y todavía no aceptado por la FDA, se desconocen muchas de sus desventajas y de sus efectos colaterales, por lo que se recomienda vigilar estrechamente a los pacientes y reportar los efectos indeseables.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al compuesto, embarazo, madres que amamanten, insuficiencia renal, feocromocitoma, manía y esquizofrenia.

Sobredosis

Otra de las grandes ventajas es que en caso de sobredosis no hay peligro de muerte; además de su dificultad para administrarse en grandes cantidades por vía parenteral.

Indicación específica

Hasta la fecha no tiene una indicación diferente del resto de los antidepresivos; no obstante, su nula capacidad para usarse con intento suicida, el hecho de que sea una sustancia propia del organismo, su precio y su vía de aplicación pueden hacer creer al paciente que es un medicamento que le ayudará mucho. La afirmación de que es un fármaco que mejora la depresión durante la primera semana no debe tomarse como cierto. Es una sustancia que requiere estudios mejor diseñados para afirmar su efectividad en depresión, ya que la mayoría de los trabajos dejan mucho que desear.

Bupropión o anfebutamona

Butrew SBK 12 y 24®

- a. 100 mg, caja con 10, 20 y 40 grageas.
- b. 150 mg, caja con 10, 20 y 40 grageas.
- c. 225 mg, caja con 10, 20 y 40 grageas.

Wellbutrin®

- a. 150 mg, caja con 15 y 30 tabletas.

Indicaciones principales

Depresión.

Indicaciones secundarias

TDA, auxiliar en tabaquismo, farmacodependencias, fatiga crónica y enfermedad de Parkinson.

Interacciones

Incrementa los efectos colaterales cuando se asocia con dopaminomiméticos.

Efectos colaterales y advertencias

Ansiedad, insomnio, arritmias, hipertensión arterial, crisis convulsivas y tics.

Precauciones y contraindicaciones

Daño cerebral, trastornos del ritmo cardíaco, epilepsia, embarazo, anorexia nerviosa e hipersensibilidad.

Dosis y administración

Se inicia con dosis de 150 mg/día por la mañana y posteriormente se añade otra toma hasta llegar a los 300 mg/día en una semana; no se recomienda administrar dosis mayores ni con una diferencia entre las tomas menor de ocho horas, ya que la acumulación del bupropión puede favorecer las crisis convulsivas.

El incremento de la dosis debe ser paulatino, para evitar agitación e insomnio. No se recomienda administrar la última dosis del día después de la 10 de la noche, debido al riesgo de insomnio. Con frecuencia se requiere añadir una benzodiazepina para evitar ansiedad e insomnio.

Advertencia. Es el antidepresivo que con mayor frecuencia provoca crisis convulsivas (0.4%); con dosis mayores de 450 mg/día su riesgo es 10 veces mayor, por lo que no se recomienda en pacientes con antecedentes epilépticos o en los que padezcan anorexia o bulimia, donde el riesgo también se incrementa. No administrarse con IMAO y esperar por lo menos 15 días para aplicar el otro fármaco.

Farmacocinética

Se trata de una aminoacetona con estructura química semejante a la de las anfetaminas y otros estimulantes, como el dietilpropión, que comparte características con las feniletilaminas, sustancias implicadas teóricamente en la depresión.

Después de una dosis oral, el nivel plasmático más elevado se presenta a las dos horas, sufriendo una caída bifásica. Su vida media de la segunda fase (posdistribución) es de 14 h, con un rango de 8 a 24 h. Su vida media de eliminación después de múltiples dosis es de 121 h.

El organismo transforma el bupropión para formar varios metabolitos activos con vida media larga, pero se desconoce su potencia y pueden acumularse con

la administración crónica cuando exista alteración hepática o renal, insuficiencia cardíaca congestiva, vejez e interacciones de otros medicamentos. Los tres metabolitos activos identificados son el hidroxibupropión, cuya concentración plasmática mayor se presenta al mismo tiempo que el bupropión, pero es tres veces mayor y su vida media es de 24 h; el treobupropión, cuyo perfil farmacodinámico es similar al del hidroxibupropión —ambos parecen tener 50% de la potencia del bupropión—; y el eritrobupropión con 20% de potencia. Al parecer todos se conjugan a nivel renal para excretarse a través de la orina. El bupropión induce su propio metabolismo. Su biodisponibilidad hemática es muy baja como fármaco madre, la cual varía de 5 a 20%. Se une en más de 80% a las proteínas plasmáticas.

El bupropión y sus metabolitos se excretan principalmente por la orina (87%) y por las heces (10%), aunque sólo 0.5% del fármaco madre se excreta sin cambios.

Farmacodinamia

El bupropión muestra una capacidad inferior para bloquear la recaptura de nora-drenalina y serotonina que los demás antidepresivos, pero su efecto sobre la dopamina es mayor, únicamente comparable con el de la sertralina. Su mecanismo de acción se desconoce, pero se cree que se localiza en la noradrenalina del *locus coeruleus* (Sussman, 1995).

Interacciones

Con l-dopa, amantadina y otros dopaminérgicos se incrementan muchos efectos colaterales y terapéuticos, provocando alucinaciones, ideas delirantes, crisis convulsivas, estado confusional y discinesias. Como se metaboliza en el hígado, puede tener interacciones con la carbamazepina, la cimetidina y el fenobarbital.

Indicaciones

En todo tipo de depresiones, como ayuda en el tratamiento del tabaquismo y experimentalmente para TDA, así como en síndrome de agotamiento crónico y como fármaco de apoyo para la enfermedad de Parkinson.

Efectos colaterales

Con frecuencia se presenta agitación, sequedad de boca, insomnio, cefalea-mi-graña, pérdida de peso de 4 kg en 28% de los pacientes. Con menor frecuencia se presentan arritmias cardíacas, mareos, hipertensión o hipotensión arteriales, palpitaciones, síncope, taquicardia, eritema, prurito, anorexia, hiperfagia, estre-

ñimiento, diarrea, dispepsia, náusea, vómito, trastorno eréctil (es el antidepresivo que menos problemas sexuales provoca), molestias durante la menstruación, retención y frecuencia urinaria; el medicamento se suspende principalmente por agitación psicomotora (3%), crisis convulsivas, temblor, hipomanía, alucinaciones, cefalea, insomnio, ideas delirantes, acatisia, bradicinesia, sialorrea, espasmos musculares, seudoparkinson, sedación, trastornos sensoriales, dificultades en la concentración, euforia, hostilidad, estado confusional, visión borrosa, fatiga, sudoración, fiebre y escalofrío.

Precauciones

Igual que ocurre con el resto de los antidepresivos, puede provocar episodios de manía y exacerbar cualquier psicosis. Tiene mayor riesgo de crisis convulsivas cuando se asocian fármacos que reduzcan el umbral convulsivo y con dosis mayores de 450 mg/día, así como con el retiro brusco de antiepilépticos (benzodiazepinas) o el uso de alcohol. Como se desconoce su efecto en enfermedades intercurrentes, no se recomienda su uso. Dadas estas características, no se debe asociar con ADT, antipsicóticos y litio.

Farmacodependencia. Aunque los estudios muestran que no existe riesgo de abuso en el hombre ni en los animales, en teoría, por ser una sustancia con capacidades estimulantes, se propone que las dosis elevadas pueden tener cierto efecto euforizante.

Embarazo, parto y lactación. A pesar de que en algunos estudios aparece como inocuo, no se recomienda su prescripción durante el primer trimestre del embarazo (categoría B), ya que se desconocen muchos de sus riesgos sobre畸胎ogenesis. A pesar de que los niveles son bajos en la leche materna y no existen reportes claros sobre manifestaciones negativas sobre el recién nacido, se recomienda valorar el riesgo–beneficio de amamantar bajo tratamiento con bupropión. Se desconoce su riesgo durante el trabajo de parto.

Contraindicaciones

En pacientes con antecedentes de crisis convulsivas, bulimia y anorexia, porque se han presentado con mayor frecuencia crisis convulsivas. Tratamiento con IMAO; hay que esperar por lo menos 15 días antes de la aplicación. Alergias al compuesto. Menores de 18 años de edad.

Sobredosis

Se manifiesta como crisis convulsivas, alucinaciones, taquicardia y pérdida de conciencia cuando la intoxicación es únicamente con bupropión. Asociado con

otros fármacos se presentan también fiebre, rigidez muscular, rabdomiólisis, hipotensión arterial, estupor, coma e insuficiencia respiratoria. La mayoría de los pacientes se recuperan por completo; no obstante, existen casos de muerte por crisis convulsivas difíciles de controlar, bradicardia e insuficiencia cardíaca.

En el tratamiento hospitalario, si el paciente está consciente, hay que provocar el vómito y administrar carbón activado cada seis horas durante las primeras 12 h de ingestión. Cuando el paciente se encuentra en estupor, comatoso o con crisis convulsivas se sugiere la intubación de las vías aéreas antes del lavado gástrico. Evaluación del ECG y EEG durante las siguientes 48 h. Se recomienda una actitud conservadora, manteniendo la temperatura, la respiración, la presión arterial y los líquidos y electrolitos lo más cercanos a la normalidad. El tratamiento es sintomático, las benzodiazepinas para la agitación psicomotora y las crisis convulsivas. La diálisis no es útil, ya que la difusión de los tejidos del bupropión es muy lenta hacia el plasma. No existe antídoto específico.

Ventajas y desventajas

Es el antidepresivo que menos alteraciones provoca en el funcionamiento sexual, pero el que tiene mayor riesgo de ocasionar crisis convulsivas.

Mianserina

Tolvon®

- a. 30 mg, caja con 12 tabletas.
- b. 60 mg, caja con 10 tabletas.

Indicaciones principales

Depresión.

Indicaciones secundarias

Somnífero.

Interacciones

Potencia los depresores del sistema nervioso central.

Efectos colaterales y precauciones

Somnolencia, sensación de estar drogado, glositis y exantema.

Contraindicaciones y advertencias

Crisis convulsivas, embarazo, hipersensibilidad. Agranulocitosis e ictericia.

Dosis y administración

Las dosis son de 20 a 120 mg/día. Se recomienda iniciar con dosis de 15 mg/día durante dos a tres semanas; dependiendo de la respuesta y los efectos colaterales deberá incrementarse la dosis. Aunque en algunos trabajos se ha observado una mayor rapidez terapéutica que con los antidepresivos clásicos, en otros no se reporta este beneficio hasta después de los 10 primeros días de tratamiento, con una efectividad marcada hasta los 20 días. En comparación con la imipramina, se observa una capacidad terapéutica semejante con menos efectos colaterales autónomos.

La dosis total única nocturna (30 a 90 mg) es bien tolerada y el efecto somnífero puede beneficiar al paciente insomne. En México se han obtenido buenos resultados con 34 mg/día de dosis promedio. Un estudio en Escocia muestra también un buen efecto terapéutico con 30 mg/día.

Advertencia. En caso de presentarse glositis y exantema maculopapular pruriginoso deberá suspenderse el fármaco de inmediato, ya que puede provocar agranulocitosis e ictericia colestásica, cuyas complicaciones pueden llegar a ser fatales.

Farmacocinética

Hasta el momento no se han podido correlacionar los niveles plasmáticos con los efectos terapéuticos o colaterales. La mianserina se absorbe rápidamente del aparato digestivo, obteniendo los niveles plasmáticos más elevados entre 2.5 y 3 h. La vida media se estima entre 14 y 17 h. Debido a la carencia de estudios adecuados, se desconocen sus interacciones, pero se sabe que potencia el efecto depresor del alcohol y no antagoniza los anticoagulantes tipo cumarina.

Farmacodinamia

Se trata de un tetracíclico que no tiene la cadena lateral típica de los ADT o tetracíclicos ya conocidos, por lo que carece de efectos colaterales anticolinérgicos. En los diferentes estudios bioquímicos no manifiesta las modificaciones que tradicionalmente se han visto con los antidepresivos sobre la noradrenalina y la serotonina. La mianserina en dosis convencionales tiene un efecto antiserotonínico periférico e incrementa el recambio de noradrenalina; ambas conductas son opuestas a las de la mayoría de los antidepresivos. Sin embargo, con dosis eleva-

das, terapéuticamente inútiles, bloquea la recaptura de noradrenalina. También se aprecia un efecto antihistamínico.

Interacciones

Potencializa los depresores del sistema nervioso central. No se recomienda su administración con IMAO o seguidos de dos semanas.

Indicaciones

Útil en ansiedad, tensión emocional, síntomas psicósomáticos y depresión de todo tipo, incluyendo melancolía involutiva. Tiene ventajas en los pacientes que necesitan una terapia antidepresiva y padecen glaucoma, hipertrofia prostática, trastornos cardíacos u otra alteración que se agrava con el efecto anticolinérgico de los ADT. Al compararla con la amitriptilina en pacientes deprimidos, resultó más efectiva en la inhibición psicomotora, así como en los síntomas vegetativos; en tanto que la amitriptilina reduce con mayor efectividad la ansiedad, la desesperación y las tendencias suicidas. En los ancianos deprimidos tuvo una capacidad terapéutica semejante a la de la amitriptilina, pero con menos efectos colaterales. No se recomienda su prescripción crónica junto con el litio. La imipramina, el ácido valproico y la carbamazepina siguen siendo los medicamentos de elección como profilácticos en caso de intolerancia al litio.

Efectos colaterales

Usualmente se presenta sedación durante los primeros días de tratamiento, por lo que se recomienda su administración nocturna. El efecto somnífero puede ser tan severo, que en 25% de los pacientes no puede continuar la medicación inicial de 15 mg al día. Si no se obtiene una respuesta satisfactoria durante dos a tres semanas, se recomienda incrementar la dosis hasta obtener los resultados deseados. La somnolencia es muy severa durante los primeros días de tratamiento, pero al cronificarse decae ostensiblemente, incluso en ocasiones requiere la administración de un benzodiazepínico como inductor del sueño. Otro efecto colateral muy frecuente es la sensación de estar drogado; el sujeto se percibe como en las nubes y sin capacidad de concentración; es frecuente que los pacientes suspendan la administración de este fármaco por esta molestia. Como no presenta efectos anticolinérgicos, se considera un medicamento no cardiotoxico. Este fármaco puede producir hipotensión arterial, aunque bastante menor que con los ADT, así como modificar la glucemia en los pacientes diabéticos. Como efectos colaterales de gravedad se han visto glositis, exantema maculopapular pruriginoso, agranulocitosis letal e ictericia colestásica. La agranulocitosis se ha presentado entre

la cuarta y la sexta semanas de tratamiento; se recomienda realizar una cuenta globular cuando el paciente tenga signos de infección. Es usual que los pacientes se quejen de vértigo, debilidad muscular y falta de concentración. A pesar de ello, no afecta las funciones cognitivas globales, mismas que se alteran con los ADT, principalmente la amitriptilina; no obstante, esta afirmación se deberá tomar con precaución, ya que el efecto sedante puede ser más potente que con las benzodiazepinas. Excepcionalmente se han reportado ideas delirantes y alucinaciones. Los estudios recientes señalan que la mianserina tiene más efectos colaterales psíquicos que la imipramina.

Precauciones

No debe usarse en las embarazadas, debido a su potencialidad teratógica. Tampoco se recomienda su administración en niños, ya que no existen estudios al respecto. Igual que ocurre con otros tranquilizantes, el paciente debe abstenerse de conducir vehículos u otra maquinaria que pueda lesionarlo, en especial durante la primera semana de tratamiento, a pesar de que los estudios demuestran que 30 mg/día de mianserina no alteran significativamente las capacidades de coordinación y reacción, así como la atención y el aprendizaje, salvo si se combina con alcohol.

Este medicamento puede precipitar brotes de hipomanía en sujetos sensibles; asimismo reduce el umbral convulsivo, por lo cual puede desencadenar estas crisis en pacientes predispuestos. Según algunos autores es el antidepresivo con mayor poder convulsivo; sin embargo, las pruebas de laboratorio han demostrado que la mianserina produce en mucho menor grado crisis convulsivas que la amitriptilina, la imipramina y la maprotilina, pero esta controversia está por resolverse, aunque en el terreno clínico no hay duda de su mayor capacidad epileptogénica. A pesar de que la mianserina es un potente bloqueador del receptor α -adrenérgico, probablemente similar a la fentolamina en su capacidad antagónica del efecto vasopresor producido por la tiramina, la noradrenalina y la clonidina, no se aconseja que se utilice con un IMAO, porque hasta el momento no hay estudios clínicos bien realizados.

Sobredosis

La sobredosificación no produce convulsiones ni arritmias cardíacas, por lo que se aconseja manejarla como la intoxicación por benzodiazepinas. La diálisis no es útil y tampoco la modificación de pH urinario. El lavado gástrico durante las dos primeras horas de ingestión y otras medidas de carácter general son la mejor terapia. La sobredosificación es menos peligrosa que con los ADT, debido a que no altera la conducción cardíaca. En pruebas de laboratorio se ha demostrado que

la dosis letal es enorme, en un estudio se investigaron cuatro antidepresivos y se concluyó que la toxicidad de ellos tiene la siguiente disposición: amitriptilina > imipramina > maprotilina >> mianserina. Así, el margen de seguridad con este último medicamento es considerable.

Estabilizadores del afecto

Aquí se incluyen el litio y algunos antiepilépticos, como la carbamazepina, el ácido valproico, la lamotrigina, la gabapentina, el topiramato; y benzodiazepinas, como el lorazepam y el clonazepam, los cuales han demostrado capacidad terapéutica en el trastorno bipolar, donde se considera que tienen efecto antimaniaco y antidepresivo (Hirschfeld y col., 2002). Ninguno de los estabilizadores del afecto se debe administrar como fármaco de primera línea en una depresión que no pertenezca a la entidad nosológica del trastorno bipolar, ya que no resulta útil. En lo que respecta a la profilaxis, el litio ha demostrado mayor efectividad que los demás, salvo el divalproex en algunos estudios.

LITIO

Carbolit®

a. 300 mg, caja con 50 comprimidos.

Litheum®

a. 300 mg, caja con 50 y 100 comprimidos.

Indicaciones principales

Trastorno bipolar.

Indicaciones secundarias

Psicosis esquizoafectiva; asociado con antipsicóticos en esquizofrenia, o con antidepresivos en depresión, migraña y cefalea de Horton.

Interacciones

Los AINEs, los inhibidores de la ECA y los diuréticos tiazídicos incrementan los niveles plasmáticos de litio.

Efectos colaterales y precauciones

Ansiedad, incremento de peso, insomnio, arritmias, hipotiroidismo y crisis convulsivas.

Contraindicaciones y advertencias

Neurotoxicidad con antipsicóticos, hypersensibilidad, embarazo y dieta hiposódica.

Dosis y administración

Se inicia en los adultos con 300 mg por vía oral cada 12 h durante una semana; posteriormente se incrementa o disminuye la dosis según la respuesta del paciente y los niveles plasmáticos de litio, que deberán localizarse entre 0.6 y 1.2 miliequivalentes por litro (mEq/L).

Modo de empleo

El tratamiento con litio se inicia generalmente con un antipsicótico (en el caso de manía o psicosis esquizoafectiva) o con un antidepresivo (en el caso de depresión intensa); si está indicado el empleo de litio, éste se añadirá a tal medicación. Debe tenerse en cuenta que la combinación de litio con un antipsicótico o con un antidepresivo tricíclico potencia sus efectos terapéuticos, en cuyo caso es aconsejable disminuir su dosificación al momento de iniciar la administración de litio. Más tarde, cuando se domina el cuadro psicótico, el otro medicamento deberá eli-

minarse paulatinamente, dejando exclusivamente al paciente con la medicación lítica. En ocasiones el cuadro necesita la combinación de ambos, para lo cual se recomienda administrar una cantidad menor de antipsicótico o antidepresivo. Para que el litio tenga efectos terapéuticos y profilácticos adecuados es necesario que exista en el plasma una apropiada cantidad del medicamento. Debido a que la dosis efectiva para un paciente puede ser peligrosa para otro con el mismo peso corporal, el nivel plasmático de litio (la posibilidad de controlar el litio en la saliva reviste todavía muchas dificultades) debe mantenerse en límites precisos (0.5 a 1.2 mEq/L), a fin de evitar intoxicación (1.8 mEq/L) o carencia de efecto (0.5 mEq/L). La determinación de litio en la sangre (litemia) debe hacerse 12 h después de la última toma, pues una diferencia de más de dos horas produce un error de 20%. Se requiere una vigilancia especial durante la primera fase de administración, ya que las oscilaciones en sangre pueden ser muy importantes —hasta de 300%—, de modo que los niveles plasmáticos obtenidos en la muestra de la mañana pueden triplicarse por la tarde y provocar un estado tóxico en el paciente, así que durante la primera etapa se recomienda fragmentar la dosis en tres o cuatro tomas al día y cuando se cronifica el tratamiento se podrá administrar hasta una sola vez cada 24 h, dependiendo de la respuesta individual.

Como el litio muestra preferencia respecto al Na^+ para excretarse por el sudor, las personas que por su trabajo físico o características personales sudan mucho pueden tener niveles plasmáticos bajos.

Se considera útil mantener el nivel de 1.0 mEq/L, ya que es una concentración adecuada y es sencillo de recordar. Los niveles superiores a 1.2 mEq/L no aumentan el efecto terapéutico, pero sí los efectos colaterales; no obstante, con niveles de 0.5 mEq/L se puede obtener una respuesta clínica adecuada.

Al inicio se deben administrar 300 mg de litio por día (dosis siempre segura), divididos en dos tomas cada 12 h, para obtener niveles constantes a lo largo de 24 h. El primer control sanguíneo se realiza a los siete días y la dosis se modifica según se requiera, para mantener el nivel a 1.0 mEq/L aproximadamente. Después de que pasa el periodo psicótico generalmente se presenta un aumento del litio plasmático con la misma dosis, por lo que es conveniente llevar un control semanal durante los primeros dos meses. Una vez que los niveles séricos se estabilizan, el control se lleva cada mes; después de un año se efectúa cada tres meses. Los ancianos necesitan dosis y niveles menores.

Advertencia. Los niveles plasmáticos mayores de 1.5 mEq/L en adultos y de 1 mEq/L en ancianos pueden provocar estados confusionales; cuando los niveles sobrepasan los 3 mEq/L el paciente está en riesgo fatal. No se deben prescribir saluréticos ni dieta hiposódica sin el control estricto de los niveles plasmáticos. La administración junto con antipsicóticos potentes, como el haloperidol, o con electrochoques puede provocar neurotoxicidad con manifestaciones neurológicas permanentes.

Farmacocinética

El litio es un catión monovalente que se encuentra en el organismo en cantidades mínimas, sin comprenderse hasta el momento qué función desempeña. Desde hace algunos años se ha utilizado con efectividad en psiquiatría y no produce tolerancia o dependencia; no tiene capacidad tranquilizante, estimulante o efecto alguno sobre el estado de ánimo normal, sino que actúa sobre las variaciones anormales del afecto del trastorno bipolar.

Las tabletas de 300 mg de carbonato de litio (única presentación que existe en México) contienen 8 mEq o mmol por litro. Este metal se absorbe con rapidez y casi completamente por vía oral, logrando el mayor nivel plasmático entre dos y cuatro horas. Se distribuye en el agua de todo el cuerpo (0.7 a 0.9 L/kg), no se une a las proteínas plasmáticas, no se metaboliza, tiene una vida media de 20 a 24 h, atraviesa con lentitud la barrera hematoencefálica y las concentraciones en líquido cefalorraquídeo corresponden a 50% a las encontradas en el plasma; se excreta casi exclusivamente por el riñón. La depuración renal del litio es aproximadamente de 25% de la depuración de creatinina, de modo que en el joven es más rápida que en el anciano, debido al abatimiento de la función renal en esta edad; este factor deberá tomarse en cuenta cuando se administre litio en la tercera edad.

Farmacodinamia

A pesar de que el litio es un elemento, un metal y una sustancia tan simple y sin catabolismo alguno, su mecanismo de acción aún resulta imposible de conocer. Las hipótesis sobre su mecanismo bioquímico de acción son múltiples; la que sustenta un efecto modulador sobre la neurotransmisión resulta muy atractiva (para una revisión puede consultarse Baldessarini, 2001).

Interacciones

Diversos estudios clínicos han demostrado una potenciación de los efectos anti-maniacos cuando se combinan litio y fenotiazinas u otros antipsicóticos, lo cual puede deberse a que las fenotiazinas *in vitro* aumentan la cantidad de litio que se introduce en los eritrocitos. Combinado con haloperidol u otro antipsicótico, excepcionalmente se ha visto un cuadro encefalopático caracterizado por debilidad, estado confusional, fiebre, síntomas extrapiramidales marcados, leucocitosis, incremento de las enzimas plasmáticas y abatimiento de la glucosa, pudiendo llegar a daño cerebral irreversible, con las manifestaciones neurológicas correspon-

dientes; a este trastorno se le ha denominado neurotoxicidad. Aun cuando no se ha descrito este cuadro para el resto de los neurolépticos, es posible que lo puedan desencadenar, por lo que bajo dicha combinación el médico deberá estar atento y suprimir la medicación ante la presencia de cualquiera de estos signos. El litio inhibe la acción anticonvulsiva de la acetazolamida y quizá de otros antiepilépticos; potencia el bloqueo neuromuscular de la succinilcolina y el decametanio. Si se administra con clorpromazina, este antipsicótico disminuye en el plasma hasta 40%. La carbamazepina incrementa el riesgo de neurotoxicidad. Por el contrario, los diuréticos tiazídicos y otros saluréticos impiden la excreción de litio, que puede llegar a niveles tóxicos. Con los diuréticos de asa, como la furosemida, no se presenta una alteración sustancial en la excreción de litio. La administración conjunta de compuestos yodados (yoduro de potasio) puede incrementar el riesgo de hipotiroidismo. La indometacina, la fenilbutazona, la oxifenbutazona, el diclofenaco, el ketoprofeno, el ibuprofeno, el piroxicam y el naproxeno —al parecer el sulindaco y la Aspirina® son las excepciones—, que son la mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incrementan los niveles plasmáticos del litio hasta 50%, debido a lo cual se recomienda una valoración plasmática cuando se agregan medicamentos que intervienen en la farmacocinética del litio. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), como el captopril (Atrisol®, Capotena®, Captral®, Cardipril®, Cryopril®, Ecapresan®, Ecaten®, Kenolan®, Lenpril®, Precaptil® y Capozide®), el benazepril (Lotensin®), el enalapril (Blocatril®, Enaladil®, Glioten®, Palane®, Pulsol®, Renitec® y Co-Renitec®), el enalaprilat, el fosinopril (Monopril®), el lisinopril (Prinivil®, Zestril®, Prinzide® y Zestoretic®), el moexipril, el quinapril (Acupril®), el ramipril (Ramace®, Tritace® y Tritazide®) y el spirapril inhiben la depuración del litio, de modo que incrementan sus niveles plasmáticos, por lo que se necesita ajustar la dosis.

El bicarbonato de sodio, la teofilina, la acetazolamida, la aminofilina y la cafeína incrementan la eliminación de litio con el consiguiente detrimento del efecto terapéutico y de los niveles plasmáticos; sin embargo, su efecto no es muy potente como para utilizarse en caso de sobredosis.

Al parecer, el litio interfiere con el efecto placentero de la cocaína y las anfetaminas, por lo que se usa experimentalmente como tratamiento ametístico contra esas adicciones.

Indicaciones

En sentido estricto, el litio no es un antidepresivo, sino más bien un fármaco para los trastornos cíclicos, como el maniaco depresivo (monopolar o bipolar), el bipolar orgánico o de la tercera edad, la psicosis esquizoafectiva, los brotes de agre-

sividad, los síntomas periódicos que semejan histeria —fobias, obsesiones y comportamientos extravagantes—, el síndrome premenstrual, la cleptomanía premenstrual, el abuso episódico de alcohol y la cefalea de Horton (Baldessarini, 2001). Todos estos trastornos tienen en común periodos libres de patología. La acción del litio en estos padecimientos es profiláctica y su efecto se presenta de unas semanas a seis meses, disminuyendo considerablemente el número de crisis, su intensidad y su duración. Solamente en manía tiene efecto terapéutico demostrable, pero debido a que no se presentan de inmediato (de 5 a 10 días) es necesaria en un principio la administración de un antipsicótico, como risperidona, olanzapina, haloperidol o trifluoperazina, para controlar este cuadro.

Dado que en la vida del paciente puede presentarse un solo brote maniaco o depresivo, los que tengan al menos dos internamientos en dos años deben someterse a un tratamiento con litio; sin embargo, este esquema no debe ser rígido; de ahí que el médico debe valorar a cada paciente en particular. En algunos casos el litio debe ser tomado de por vida, sobre todo por los pacientes que presentan varios accesos. Cuando el diagnóstico es acertado y se suspende el tratamiento después de recibirlo varios años, es posible que aparezcan los síntomas del principio, aunque también se ha visto que la alteración no aparece más. La terapia con litio es exitosa entre 70 y 90% de los pacientes, de ahí que cierto número de ellos no obtengan beneficio alguno; en estos casos se necesitará utilizar durante un tiempo prolongado un antipsicótico, carbamazepina, ácido valproico o un antidepresivo, según se trate de manía o de depresión.

Los pacientes que mejor responden al litio son los que muestran manía de tipo eufórico —y no los que padecen disforia—, rasgos paranoides y destructivos con un patrón de manía, depresión e intervalo libre, con escasos episodios y sin la presencia de rápida ciclización (Post, 2000, p. 1398).

El litio se ha utilizado experimentalmente en epilepsia del lóbulo temporal, asociado con otros antidepresivos en depresión resistente (Crossley y Bauer, 2007), psicopatía, sociopatía, esquizofrenia aguda y crónica, catatonía periódica, alcoholismo, trastornos motores —discinesia tardía, corea de Huntington y tortícolis espasmódica—, psicosis por corticosteroides y cefaleas, además de su uso en endocrinología como antihipotiroideo.

El tratamiento en patologías infantiles todavía es experimental, como el trastorno bipolar, las variaciones episódicas del comportamiento y la agresividad.

Efectos colaterales

La toxicidad del litio se encuentra muy cercana de su nivel terapéutico, por lo que las determinaciones séricas permiten un adecuado control; los efectos colaterales dependen en gran parte de los niveles plasmáticos. Usualmente se presentan náu-

seas, vómito, anorexia, temblor fino de las extremidades superiores (70%), edema maleolar, poliuria y polidipsia. Estas alteraciones a menudo se restringen al primer periodo de la administración de litio, pero cuando la poliuria y la polidipsia se cronifican y son significativas el primer paso para su control es administrar una sola toma al día; si no hay una respuesta satisfactoria, hay que evaluar la función renal, disminuir la dosis y administrar un diurético —como la clorotiazida o la amilorida (ahorrador de K^+)—, valorando con mucha precaución los niveles plasmáticos de litio. Estos síntomas son inocuos en la mayoría de los casos y desaparecen cuando se cronifica el tratamiento, aunque el temblor puede persistir y en ocasiones puede controlarse con propranolol (de 10 a 60 mg/día).

En el sistema nervioso puede haber hiperexcitabilidad muscular con hiperreflexia osteotendinosa, signo de la rueda dentada, fasciculaciones, calambres, movimientos coreicos de miembros superiores, crisis epileptiformes, rigidez o debilidad muscular (similar a la miastenia); la miastenia *gravis* puede empeorar con el litio y la memoria puede afectarse si los niveles plasmáticos son superiores a 1.2 mEq/L. Las dosis medias o elevadas, aunque terapéuticas, pueden provocar problemas en la concentración para tareas intelectuales, disminución en la capacidad de ejecución de pruebas vasomotoras y un grado medio de apatía. Por todas las características mencionadas, se le debe advertir al paciente que tenga precaución en actividades en las que se requiera concentración, como el manejo de automotores y otras, sobre todo durante los primeros meses del tratamiento.

En otros aparatos y sistemas se pueden presentar disritmias cardíacas, hipotensión arterial, diarrea, albuminuria, oliguria, glucosuria, adelgazamiento y sequedad del pelo, anestesia de la piel, alopecia, *xerosis cutis*, visión borrosa, anemia megaloblástica, hipercalcemia, sequedad de boca, fatiga, letargo, hipersomnia, deshidratación, escotomas transitorios y disminución de algunas capacidades perceptuales y motoras.

El litio inhibe algunas etapas en la formación y liberación de la hormona tiroidea, y en el tratamiento prolongado (seis meses en adelante) puede presentarse en 10% hipotiroidismo (bocio o mixedema); si el caso lo amerita, puede añadirse tiroxina (de 0.05 a 0.2 mg/día) sin suspender la medicación lítica; esta alteración puede ser irreversible. En el caso de bocio resistente a la aplicación de hormona tiroidea se recomienda retirar el litio; en la mayoría de los casos disminuye la hipertrofia glandular. Como el hipotiroidismo tiene síntomas similares a los de un trastorno bipolar sin la sintomatología propiamente endocrinológica, la Asociación Psiquiátrica Americana ha considerado prudente un estudio del funcionamiento tiroideo en los pacientes que van a recibir litio, ya que el hipotiroidismo puede agravarse en gran medida o provocar un rebote de hipertiroidismo al suspender el litio. Esta capacidad antitiroidea ha permitido tratar por más de cuatro años a pacientes hipertiroideos con diagnóstico equivocado de trastorno bipolar. Por otro lado, el hipotiroidismo puede provocar depresión y desencadenar cicli-

zación, empeorando el cuadro, de manera que se recomienda su manejo lo más pronto posible y de la manera más adecuada.

El incremento de peso puede ser considerable cuando se cronifica la terapia y no se debe necesariamente a una alteración tiroidea; este efecto colateral resulta de utilidad en la anorexia nervosa; sin embargo, puede presentarse también baja de peso.

Trastornos electrocardiográficos y electroencefalográficos

Empeoramiento de los síndromes orgánico—cerebrales. Excepcionalmente se ha reportado síndrome de pseudotumor cerebral con hipertensión intracraneana y papiledema, que puede provocar atrofia del nervio óptico con ceguera; para no llegar a dicha complicación, se debe retirar el fármaco si aparecen los signos mencionados.

Esporádicamente se presentan erupciones acneiformes, foliculitis, psoriasis, dermatitis exfoliativa y leucocitosis (sólo neutrófilos) de hasta 24 000 por mm³; estas cifras hicieron pensar en la posibilidad de diátesis a la leucemia, aunque hasta el momento no se ha confirmado tal sospecha.

El tratamiento crónico con litio puede provocar lesión renal, donde puede verse una disminución de la capacidad de concentración urinaria y un incremento de la concentración de creatinina sérica, así como en la depuración a la creatinina, pero no existe ningún caso reportado de azotemia terminal. Los cambios morfológicos usuales son fibrosis intersticial, atrofia tubular y esclerosis glomerular, así como hipercalcemia con osteopenia, provocada por una alteración en el calcio que semeja el hiperparatiroidismo. Excepcionalmente se observa síndrome nefrótico reversible y vasoespasmo digital con sintomatología que mimetiza el fenómeno de Raynaud.

La mayoría de los efectos colaterales disminuyen cuando los niveles plasmáticos se localizan entre 0.4 y 0.6 mEq/L; sin embargo, el riesgo de recaídas es mayor que en los pacientes cuyos niveles se localizan entre 0.8 y 1 mEq/L.

Correctores

La diabetes insípida nefrogénica importante provocada por el litio se puede corregir en algunos casos con la asociación de carbamazepina; esta sustancia restaura el funcionamiento del riñón, porque incrementa su sensibilidad a la hormona antidiurética.

Otra opción consiste en administrar un diurético, como la clorotiazida y la amilorida (ahorrador de K⁺), o diuréticos de asa —como la furosemida (Lasix®)—,

con dosis menores de litio, valorando con mucha precaución sus niveles plasmáticos. La amilorida es uno de los diuréticos mejor estudiados para este propósito y no altera los niveles del metal ni depleta el potasio; se inicia con dosis de 5 mg cada 12 h y puede incrementarse hasta 10 mg (Hirschfeld y col., 2002). El temblor persistente se controla en ocasiones con propranolol (de 10 a 60 mg/día).

Precauciones

Una disminución del consumo de sodio (sal común) puede producir un aumento del litio plasmático, el cual puede llegar a ser tan elevado que podría desencadenar una intoxicación severa, así que tanto la dieta hiposódica como los diuréticos (principalmente los tiazídicos) están contraindicados cuando el paciente toma litio, salvo que se lleve una minuciosa valoración con el médico internista. En cualquier otra enfermedad que modifique los electrolitos, principalmente el sodio y el potasio (pielonefritis, diarrea, vómito, etc.), el paciente debe ser sometido a una estrecha vigilancia y a frecuentes controles de la litemia. Cuando el paciente necesite ser operado o narcotizado se debe retirar el litio tres días antes de tal acontecimiento y readministrarlo en la convalecencia, después de que los electrolitos estén en niveles apropiados.

Existen varios informes en los que se presentan estados confusionales prolongados cuando se asocia litio con electrochoques, los síntomas son semejantes a los de una intoxicación por litio, pero en este caso los niveles plasmáticos son bajos; también se ha sospechado un mayor riesgo de neurotoxicidad con esta asociación. La combinación con un antipsicótico puede originar ocasionalmente neurotoxicidad con niveles plasmáticos menores de 1 mEq/L; en este caso deben suspenderse los antipsicóticos y disminuir la cantidad de litio.

En cuanto a la abstinencia, la supresión de litio provoca ocasionalmente estados confusionales, a pesar de que se realice en el lapso de un mes.

Enfermedades que involucran trastornos en el EEG, demencia, enfermedad cerebelosa, enfermedad de Parkinson, hipotiroidismo, debilidad muscular y miastenia *gravis* requieren una valoración especial, ya que pueden empeorar sus síntomas.

Las condiciones especiales, como los cambios en el consumo de sal (cloruro de sodio), el ejercicio extenuante (corredores de maratón), las variaciones en el estado de ánimo (durante la manía o la hipomanía disminuyen los niveles plasmáticos) y la edad (en los ancianos se incrementan los niveles, porque disminuye la depuración renal), entre otros, pueden modificar los niveles y ello desajustar el control de la patología, por lo que se recomienda advertirle al paciente acerca de estas condiciones y evaluar con mayor frecuencia los niveles durante los periodos críticos.

En los ancianos o en los pacientes con antecedentes de daño orgánico cerebral, los niveles terapéuticos de litio pueden manifestar signos de intoxicación.

Embarazo

Debido a sus efectos potenciales teratogénicos, como defectos cardíacos, bocio neonatal, depresión del sistema nervioso central, hipotonía y anomalía de Ebstein (malformación de la válvula tricúspide con defecto septal), no se recomienda su uso durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre. Tomar anticonceptivos puede ser una opción útil. Es importante subrayar que el litio es menos teratogénico que el ácido valproico o la carbamazepina, y su sustitución no sería una buena medida.

La mayoría de las pacientes embarazadas mejoran sus síntomas durante la gestación, por lo que puede ser una opción suspender el litio para que la mujer se embarace si así lo desea; esta aproximación no deja de tener riesgo, pero en ocasiones deberá tomarse, ya que el deseo de maternidad es muy importante en algunas mujeres. También se recomienda readministrar el litio durante el tercer trimestre si la paciente tiende a desestabilizarse, pero si está controlada se aconseja readministrarlo unas semanas antes del parto, ya que existe un elevado riesgo de manía o depresión posparto; tres días antes del parto se debe retirar el litio y readministrarlo después del parto, cuando la mujer tenga una adecuada estabilidad hidroelectrolítica.

El litio se excreta en gran cantidad a través de la leche materna, de ahí que sus hijos no deben ser amamantados, pues pueden padecer hipotonía, hipertermia, bradicardia, soplos cardíacos e inversión de la onda T en el electrocardiograma, y otros signos, los cuales duran entre dos y ocho días, y desaparecen sin tratamiento.

Contraindicaciones

Dieta hiposódica (relativa), administración de diuréticos (relativa), enfermedad renal, hepática o cardiovascular, embarazo (primer trimestre), enfermedad de Addison y diabetes mal controlada.

Sobredosis

Los niveles séricos mayores de 1.5 mEq/L (1 mEq/L en los ancianos) pueden desencadenar vómito, diarrea, temblor grueso, asterixis, debilidad muscular, pérdida

de la coordinación, ataxia, afasia, visión borrosa, somnolencia, mareos, confusión mental, crisis convulsivas y coma. Estos síntomas mimetizan una hemorragia cerebral, en cuyo caso es necesario suspender inmediatamente la administración de litio. Si no se produce mejoría y la intoxicación es moderada (2 mEq/L) conviene administrar dos litros de solución salina por vía intravenosa durante cuatro horas; el sodio y la hidratación favorecen la eliminación del litio. Los diuréticos, como la urea, el manitol y la aminofilina, incrementan la excreción de litio y pueden ser útiles en esta fase. En caso de una intoxicación severa (3 mEq/L), la diálisis es el tratamiento indicado. Como no existe antídoto específico, el manejo es conservador y sintomático. La presión venosa central, los electrolitos, la administración de líquidos y la excreción urinaria de sodio deben controlarse adecuadamente, como en cualquier otro tipo de intoxicación. En caso de que el paciente tome muchas tabletas con fines suicidas se recomienda inducir el vómito o hacer un lavado gástrico cuando todavía no se absorben. Algunos pacientes pueden desarrollar alteraciones permanentes en el sistema nervioso central después de una intoxicación con litio.

CLONAZEPAM

Clozer®

- a. 0.5 mg, frasco con 10, 20, 30 y 100 comprimidos.
- b. 2 mg, frasco con 10, 20, 30 y 100 comprimidos.

Kenoket®

- a. 2 mg, caja con 30 y 100 tabletas.

Kriadex®

- a. 2.5 mg = 1 mL, frasco con 10 mL.
- b. 2 mg, caja con 10, 30 y 60 tabletas.

Rivotril®

- a. 0.5 mg, frasco con 50 y 150 comprimidos.
- b. 2 mg, frasco con 30 y 100 comprimidos.
- c. 2.5 mg = 1 mL, frasco con 10 mL.
- d. 1 mg = 1 mL, caja con cinco ampollitas.

Zymanta®

- a. 0.5 mg, caja con 30, 50 y 100 comprimidos.
- b. 2 mg, caja con 30, 50 y 100 comprimidos.

Dosis y administración

En los adultos se administran de 1 a 12 mg/día y en los niños de 1 a 3 mg/día o de 0.10 a 0.15 mg/kg/día. No se recomienda como monoterapia en el trastorno

bipolar, sino sólo su uso experimental. Su principal aplicación es como coadyuvante del litio o del ácido valproico. La tolerancia a los efectos terapéuticos observados en la epilepsia, como tranquilizante y somnífero, no se ha descrito en el trastorno bipolar.

Generalidades

Para indicaciones, efectos colaterales, interacciones, precauciones, sobredosis y una revisión más amplia, consulte Antiepilépticos, en la página XXX.

LORAZEPAM

Ativan®

a. 1 mg, caja con 40 y 80 tabletas.

b. 2 mg, caja con 40 y 80 tabletas.

Lozam®

a. 1 mg, caja con 40 y 80 tabletas.

b. 2 mg, caja con 40 y 80 tabletas.

Sinestron®

a. 1 mg, caja con 10, 20 y 30 tabletas.

b. 2 mg, caja con 10, 20 y 30 tabletas.

Dosis y administración

Los adultos pueden tomar de 1 a 12 mg/día. No se recomienda como monoterapia en el trastorno bipolar. Su principal aplicación es como coadyuvante del litio o del ácido valproico. Es muy útil contra los síntomas de insomnio, la agitación psicomotora, la agresividad y el pánico (Post, 2000 p. 1399). La tolerancia a los efectos terapéuticos observados en la epilepsia, como tranquilizante y somnífero, no se ha descrito en el trastorno bipolar.

Generalidades

Para indicaciones, efectos colaterales, interacciones, precauciones, sobredosis y una revisión más amplia, consulte Antiepilépticos, en la página XXX.

ÁCIDO VALPROICO O VALPROATO

Atemperator® (valproato de magnesio)

a. 200 mg, caja con 40 y 100 comprimidos.

b. 200 mg = 1 mL, frasco con 40 mL.

c. 400 mg, caja con 10 y 20 grageas.

d. 500 mg, caja con 20 grageas.

Atemperator S[®]

a. 186 mg = 5 mL, frasco con 100 y 140 mL.

Criam[®]

a. 200 mg, caja con 40 y 100 comprimidos.

b. 400 mg, caja con 10 y 20 grageas.

c. 500 mg, caja con 20 grageas.

Cryoval[®]

a. 250 mg, frasco con 60 cápsulas.

Depakene[®] (ácido valproico)

a. 250 mg, frasco con 30 y 60 cápsulas.

b. 250 mg = 5 mL, frasco con 100 mL.

Depakene IV[®]

a. 100 mg = 1 mL, viales con 5 mL.

Epival[®] (divalproato sódico, equivalente en ácido valproico)

a. 150 mg, frasco con 60 comprimidos.

b. 250 mg, frasco con 60 comprimidos

c. 500 mg, frasco con 30 comprimidos.

Epival ER[®]

a. 500 mg, frasco con 30 tabletas.

Epival Sprinkle[®]

a. 125 mg, frasco con 30 cápsulas.

b. 250 mg, frasco con 30 comprimidos.

c. 500 mg, frasco con 30 comprimidos.

Leptilan[®] (valproato de sodio, equivalente en ácido valproico)

a. 130 mg, caja con 20 grageas.

b. 260 mg, caja con 20 grageas.

Pimiken[®]

a. 200 mg, caja con 40 tabletas.

Sulcosid[®]

a. 200 mg, caja con 40 tabletas.

Valprosid[®] (ácido valproico)

a. 250 mg, caja con 30 y 60 cápsulas.

b. 250 mg = 5 mL, frasco con 100 mL.

Vematina[®]

a. 200 mg, caja con 20, 40 y 100 tabletas.

b. 400 mg, caja con 10 y 20 tabletas.

Indicaciones principales

Antiepiléptico de amplio espectro, crisis de ausencia.

Indicaciones secundarias

Trastorno bipolar y migraña.

Interacciones

Potencia el efecto del alcohol, eleva 40% los niveles del fenobarbital y 50% los de lamotrigina.

Efectos colaterales y precauciones

Gastritis; con clonazepam puede provocar estado epiléptico de ausencia. No suspender bruscamente.

Contraindicaciones y advertencias

Embarazo, hipersensibilidad y hepatopatía. Hepatotoxicidad y pancreatitis fatal.

Dosis y administración

En los adultos se administran de 1 200 a 3 000 mg/día y en los niños de 20 a 40 mg/kg/día. La toma simultánea con alimentos retarda su absorción; sin embargo, se recomienda administrar este medicamento después de las comidas para evitar molestias gástricas por la acidez del compuesto. Requiere al menos tres tomas al día, aunque depende de la presentación farmacéutica del agente en particular; los preparados de absorción lenta o controlada pueden permitir dos tomas por día. Sus niveles terapéuticos van de 60 a 100 µg/mL, aunque todavía no existe una correlación muy precisa. Las concentraciones de ácido valproico libre en sangre se incrementan 65% y la depuración renal disminuye 67% en los ancianos, de modo que podrían necesitar dosis menores. El Epival ER® se debe administrar en ayuno o con un desayuno ligero.

Advertencia. Ningún antiepiléptico debe suspenderse bruscamente, ya que puede presentarse *status epilepticus* con riesgo fatal. Se ha reportado insuficiencia

hepática aguda fatal, por lo que se sugieren pruebas periódicas de funcionamiento hepático cuando el paciente manifieste pérdida de la capacidad anticonvulsiva, malestar general, letargo, edema facial, anorexia y vómito, especialmente durante los primeros seis meses de tratamiento. Los factores de riesgo asociados con esta complicación potencialmente letal son la edad temprana (menos de dos años), la asociación con varios antiepilépticos, los trastornos metabólicos congénitos severos, los antecedentes de hepatopatía, el retardo mental y la lesión cerebral.

Farmacocinética

Es un pequeño ácido graso de cadena ramificada, químicamente muy diferente a los otros antiepilépticos. El valproato de magnesio o de sodio se transforma en el estómago en ácido valproico y se absorbe muy bien del aparato digestivo; aproximadamente 250 mg de ácido valproico (Depakene®) corresponden a 288 mg de valproato de magnesio (Atemperator®). Los niveles plasmáticos más elevados se encuentran entre una y cuatro horas después de la ingestión, mientras que con las grageas ácido-resistentes esto ocurre entre tres y ocho horas. Su vida media es de 15 h y su volumen de distribución es de 0.2 L/kg. Se une a las proteínas plasmáticas en una proporción de 90% y sus niveles en el líquido cefalorraquídeo y la saliva son similares a la fracción libre en sangre; la unión a proteínas depende de su concentración plasmática, la cual disminuye conforme se elevan los niveles de ácido valproico y puede modificarse por la presencia de cantidades importantes de ácidos grasos y salicilatos; 95% se metaboliza principalmente en el hígado por uridin difosfato glucuroniltransferasa (UGT) y por betaoxidación. El valproato es sustrato de los citocromos 2C9 y 2C19, y produce algunos metabolitos activos —los ácidos 2-propil-2-pentanoico y 2-propil-4-pentanoico, de los cuales sólo el primero tiene un efecto clínico útil.

Farmacodinamia

Es posible que la acción antiepiléptica y reguladora del ácido valproico se derive de que prolonga la recuperación de los canales de sodio y reduce la corriente de bajo umbral (T) de calcio. El valproato también tiene un efecto inhibitorio sobre la enzima GABA transaminasa y la deshidrogenasa aldehído succínica, las cuales se encargan de catabolizar el GABA, además de que estimula la síntesis de GABA mediante la descarboxilasa del ácido glutámico (McNamara, 2001). Otro posible mecanismo puede ser el bloqueo de la captura del GABA por parte de las células gliales; ambos mecanismos se relacionan con el incremento de este neurotransmisor de cualidades predominantemente inhibitorias.

Interacciones

Potencia el efecto depresor del alcohol, quizá debido a una inhibición mutua en los mecanismos de eliminación. Si se administra junto con fenobarbital o lamotrigina, se incrementan los niveles en el plasma hasta 40% en el primero y 50% en el segundo, asociándose con evidentes signos de sobredosificación. Las interacciones con otros antiepilépticos son complejas; sin embargo, pueden incrementar los niveles plasmáticos de la fenitoína y el lorazepam. La Aspirina® disminuye su fijación a proteínas. En politerapia sus niveles siempre son bajos, aun si se incrementan las dosis. Si se administra en conjunto con clonazepam, puede inducir un estado epiléptico de ausencia en raras ocasiones, por lo que se aconseja precaución al utilizar esta combinación.

Indicaciones

Como modulador del afecto se puede emplear para el brote agudo de manía en lugar de litio o antipsicóticos, y se puede asociar con el litio en el tratamiento crónico, cuando éste no alivia los síntomas con eficacia por sí solo. Para el control crónico del trastorno bipolar se ha usado el ácido valproico, aunque parece que tiene mejores resultados el divalproato Epival® (proporciones iguales de ácido valproico y valproato de sodio) cuando el litio no resulta suficiente (Hirschfeld y col., 2002).

La manía típica con pocos síntomas esquizoafectivos, la manía disfórica y los cicladores rápidos responden mejor que con el litio (Post, 2000, p. 1398).

Como fármaco experimental se aplica en depresión bipolar aguda, explosiones temperamentales y labilidad emocional de jóvenes (157:818). En crisis parciales complejas se ha propuesto, sin que esto sea definitivo, que actúa no sólo como antiepiléptico, sino también como antidisfórico, sobre todo en los pacientes con sintomatología agresiva y antisocial.

Efectos colaterales

Sus efectos colaterales son menores, en comparación con la mayoría de los antiepilépticos. La irritación gástrica es frecuente, pero otros efectos incluyen sedación, ataxia, temblor, náusea, vómito, hiporexia, cefalea, disminución o incremento de peso, hiperglucemia, psicosis, disartria, falta de coordinación motora y edema en las extremidades. La caída de pelo se presenta en 5% de los casos y puede ser muy inquietante, aunque esta alteración es reversible cuando se suspende el medicamento. En los niños se han reportado diarrea, cólicos y estreñimiento.

to. Este fármaco puede provocar sedación, en particular si se asocia con otros depresores del sistema nervioso central. Excepcionalmente se han reportado hepatitis y pancreatitis aguda fatal, por lo que se sugieren pruebas periódicas de funcionamiento de estos órganos durante los primeros seis meses de tratamiento. Los factores de riesgo asociados con esta complicación potencialmente letal son la edad temprana, la lesión neurológica subyacente y los primeros seis meses de tratamiento. Aunque hay que tomar en cuenta que la fosfatasa alcalina y la SGOT pueden incrementarse transitoriamente, en especial con dosis elevadas, en la mayoría de los casos estos resultados no son de cuidado; no obstante, deberá suspenderse el fármaco ante la presencia o sospecha de una alteración hepática. Este medicamento, a diferencia del fenobarbital, no produce alteraciones en el aprendizaje ni en la memoria. Ocasiona síndrome de Fanconi principalmente en los niños. Los trastornos endocrinos ocurren en la función tiroidea, irregularidad menstrual, incremento de la glándula mamaria, galactorrea e inflamación paratiroidea.

Precauciones

Problemas de coagulación por trombocitopenia (158:128), inhibición de la segunda fase de agregación plaquetaria y bajo fibrinógeno. Cuando se presentan estas características se recomienda una estrecha vigilancia en caso de antecedentes de trastornos de coagulación o cuando se administre conjuntamente con otros anticoagulantes (Aspirina® y warfarina); en estos casos se debe establecer el tiempo de coagulación antes de administrar este medicamento, así como antes de una intervención quirúrgica, especialmente en niños y ancianos. Se ha presentado hiperamonemia, con letargo o sin él, y pruebas de funcionamiento hepático normales. Debido a que el ácido valproico se elimina en forma de cuerpos cetónicos, el análisis de orina puede dar resultados positivos falsos.

Embarazo, parto y lactación

Se clasifica en la categoría “D”. A pesar de que en algunos estudios aparece como inocuo, no se recomienda su prescripción durante el primer trimestre del embarazo, ya que se desconocen muchos de sus riesgos sobre dismorfogénesis. De 1 a 2% de los hijos de madres que lo ingirieron durante el embarazo presentan defectos del cierre del tubo neural, como mielomeningocele, espina bífida y otras alteraciones afines. Se han reportado también anormalidades craneofaciales y malformaciones cardiovasculares, compatibles o incompatibles con la vida. Se desconoce el efecto que produce sobre el trabajo de parto, por lo que no se reco-

mienda administrarlo en esta condición. Se han reportado hemorragias fatales por baja de fibrinógeno en recién nacidos cuya madre tomó ácido valproico durante el embarazo, de modo que se recomienda realizar las pruebas de coagulación correspondientes antes del parto. También existen antecedentes de insuficiencia hepática fatal en recién nacidos de madre que tomó ácido valproico durante la gestación. A pesar de que los niveles son bajos en la leche materna (1 a 10% la concentración sérica) y de no existir reportes claros sobre manifestaciones negativas sobre el recién nacido, se recomienda valorar el riesgo–beneficio de amamantar en presencia de este tratamiento.

Sobredosis

Es un fármaco muy seguro, en comparación con otros antiepilépticos, y la dosis letal 50 se ha valorado entre 1 000 y 2 000 mg/kg. Se manifiesta como temblor, ataxia, somnolencia, pérdida del reflejo extensor, sueño y coma. Se debe llevar a cabo un tratamiento conservador y sintomático, favorecer la emesis, realizar un lavado gástrico —aunque su rápida absorción limita esta maniobra de eliminación—, administrar carbón activado y brindar hidratación. La vigilancia de los signos vitales es necesaria, así como mantener una apropiada eliminación de orina y una evaluación constante de los aparatos circulatorio y respiratorio. No existe un antídoto específico, aunque con la naloxona se ha reportado un apropiado efecto antidepresor del sistema nervioso central; sin embargo, se recomienda precaución, ya que podría bloquear el efecto antiepiléptico de los otros fármacos. En dosis muy elevadas se recomienda la diálisis.

CARBAMAZEPINA

Carbagretil®

- a. 200 mg, caja con 20 tabletas.
- b. 100 mg = una cucharadita de suspensión, frasco con 120 mL.

Carbalan®

- a. 200 mg, caja con 20 tabletas.

Carbazep®

- a. 200 mg, caja con 20 tabletas.
- b. 100 mg = 5 mL, frasco con 120 mL de suspensión.

Carbazina®

- a. 200 mg, caja con 20 comprimidos.

Carpin®

- a. 200 mg, caja con 20 tabletas.

- b.** 2 g = 100 mL, frasco con 120 mL de suspensión.

Clostedal®

- a.** 200 mg, caja con 20 tabletas.
- b.** 400 mg, caja con 10 tabletas.

Neugeron®

- a.** 200 mg, caja con 20 tabletas.
- b.** 100 mg, caja con 40 tabletas masticables.

Neugeron LP® (liberación prolongada)

- a.** 200 mg, caja con 10, 20 y 40 tabletas.
- b.** 400 mg, caja con 10, 20 y 40 tabletas.

Neugeron S®

- a.** 100 mg = 5 mL, frasco con 120 mL de suspensión.

Neurolep®

- a.** 200 mg, caja con 20 tabletas.

Tegretol®

- a.** 200 mg, caja con 20 tabletas.
- b.** 400 mg, caja con 10 tabletas.
- c.** 100 mg = 5 mL (una cucharadita de suspensión), frasco con 120 mL.

Tegretol LC® (liberación controlada)

- a.** 200 mg, caja con 20 tabletas.
- b.** 400 mg, caja con 10 tabletas.

Indicaciones principales

Antiepiléptico.

Indicaciones secundarias

Trastorno bipolar, neuralgia del trigémino y del glossofaríngeo; polirradiculoneuritis diabética.

Interacciones

Disminuye otros antiepilépticos. La eritromicina, el propoxifeno, la fluoxetina, la isoniazida, la cimetidina y los bloqueadores de los canales de calcio incrementan la carbamazepina.

Efectos colaterales y precauciones

Somnolencia, mareos, ataxia, visión borrosa, diplopía, problemas de aprendizaje, vértigo y náusea. No suspender bruscamente.

Contraindicaciones y advertencias

Embarazo e hipersensibilidad Anemia aplástica y agranulocitosis. Síndrome de Lyell y de Stevens–Johnson con fatalidades.

Dosis y administración

La dosis para adolescentes y adultos va de 400 a 1 600 mg/día; en los niños no se recomienda como estabilizador del afecto. Los niveles plasmáticos terapéuticos para el trastorno bipolar van de 4 a 12 µg/mL. Se recomienda iniciar con dosis muy bajas —100 mg/día— por la noche, con el propósito de minimizar el efecto sedante, e incrementarlas en unas dos semanas, repartiéndolas en las tres comidas y balanceando los efectos colaterales con los terapéuticos.

Advertencia. Ningún antiepiléptico deberá suspenderse bruscamente, ya que puede presentarse *status epilepticus* con riesgo fatal. Puede provocar agranulocitosis en seis pacientes por cada millón y anemia aplástica en dos pacientes por cada millón; durante el tratamiento pueden presentarse leucopenias, la cuales no progresan hacia anemia aplástica; no obstante, se recomienda realizar valoraciones hemáticas antes del tratamiento y durante él. Se han reportado excepcionalmente síndrome de Lyell y síndrome de Stevens–Johnson con fatalidades.

Farmacocinética

La carbamazepina se absorbe lenta y erráticamente por el tubo digestivo; los niveles plasmáticos más elevados con la suspensión se encuentran hora y media después, mientras que con las tabletas entre cuatro a ocho horas posteriores; se une en 80% a las proteínas séricas. La presentación de liberación controlada (LC) ofrece mayor ventaja, ya que los niveles plasmáticos se encuentran más estables. Posee el metabolito activo 10,11–epóxido que, aunque tiene cierta capacidad anticomitial, no parece influir de manera importante en la actividad terapéutica, sino que más bien se le ha responsabilizado de ciertos efectos tóxicos. La carbamazepina tiene una vida media de 15 h cuando se administra de manera crónica y, como puede inducir su propio metabolismo, los niveles plasmáticos son variables —al principio van de 25 a 26 h. Los niveles en el líquido cefalorraquídeo son semejantes a la fracción libre en plasma. La carbamazepina se metaboliza por conversión a su metabolito activo (10,11–epóxido) y se inactiva también por conjugación e hidroxilación, y biotransformación por el citocromo 3A4; sin embargo, induce la UGT y los citocromos 2C y 3A. En la orina se excreta como metabolitos 72% de ella y en las heces 28%; únicamente 3% no sufre cambio alguno.

Farmacodinamia

La carbamazepina limita las descargas repetitivas del potencial de acción de las neuronas corticales, abatiendo la recuperación de los canales de sodio activados por voltaje.

Interacciones

Como inductores enzimáticos, la carbamazepina, el fenobarbital y la fenitoína modifican el metabolismo de otras sustancias exógenas y endógenas. Este dato debe considerarse cuando se empleen anticonceptivos orales de “microdosis”, ya que pueden presentarse embarazos no planeados. El fenobarbital, la primidona y la fenitoína aumentan el metabolismo de la carbamazepina, disminuyendo los niveles plasmáticos; cuando la carbamazepina se administra durante más de dos o tres semanas induce su propio metabolismo a través de un incremento de la actividad enzimática. La carbamazepina incrementa el metabolismo de la fenitoína, el fenobarbital, la primidona, el ácido valproico, la lamotrigina, la warfarina, la doxiciclina, la teofilina, la clozapina y el haloperidol. Por el contrario, la triacetiloleandomicina, la eritromicina, el propoxifeno, la fluoxetina, la isoniazida, la cimetidina y los bloqueadores de los canales de calcio inhiben el catabolismo de la carbamazepina, elevando sus niveles plasmáticos. El ácido valproico incrementa la proporción del metabolito activo de la carbamazepina, el 10,11-épóxido.

Indicaciones

El mecanismo de acción como regulador del afecto se desconoce. Las dosis de 600 a 1 600 mg/día tienen buenos resultados en pacientes con brote maniaco agudo, además de que se observan menos efectos colaterales que con los antipsicóticos y el litio; los iniciadores de estos trabajos obtuvieron efectos terapéuticos antimaniacos semejantes a los de la clorpromazina. Su capacidad para controlar el brote depresivo en el trastorno bipolar se encuentra todavía en fase experimental. En casos resistentes de manía aguda, cuando se combinan un antipsicótico y litio, la carbamazepina ha demostrado utilidad en combinación con el litio. No existe un cuerpo suficiente de datos que permita asegurar el beneficio de la carbamazepina en el tratamiento crónico y preventivo del trastorno bipolar, por lo que se reserva a los años venideros la afirmación categórica de estas capacidades terapéuticas y su uso se recomienda sólo en casos de resistencia al efecto terapéutico del litio o de intolerancia a los efectos colaterales. La carbamazepina se puede

asociar con el litio en caso de que éste resulte ineficaz. El efecto terapéutico se presenta en un lapso que va de tres semanas a varios meses, de modo que se recomienda esperar ese tiempo; otros estudios aseguran una respuesta igual de rápida que con haloperidol.

Este medicamento posee también un cierto efecto psicotrópico positivo, pues muestra alguna utilidad en los trastornos conductuales del epiléptico, como disforias, viscosidad afectiva y agresividad; por otro lado, se ha visto mejoría conductual en el epiléptico sin modificación alguna del cuadro comicial. También se ha empleado en trastornos del carácter en pacientes que no son epilépticos, con resultados aún dudosos. Es de gran utilidad en las neuralgias del trigémino y del glosofaríngeo, así como en otros tipos de neuropatía, como la diabética, sin que posea capacidades analgésicas propiamente dichas. También se ha recomendado su empleo en ataques incoercibles de hipo y en distonías infantiles.

Este medicamento es quizá la sustancia utilizada con mayor equívoco en la neurología y psiquiatría en México, pues se administra como “antiorgánico” para diversos síntomas que no están bien entendidos ni diagnosticados y sin un propósito terapéutico específico, con el apoyo de un EEG anormal o de un antecedente traumático cerebral o sospecha de él. Con este fin se ha utilizado para los trastornos conductuales del niño con déficit de la atención o retardo mental, pero no está exento de efectos colaterales significativos, así como por la menor capacidad terapéutica ante el metilfenidato; no se justifica su uso como medicamento de primera línea.

Efectos colaterales

Somnolencia, mareos, ataxia, visión borrosa, diplopía, disminución para la ejecución de tareas finas, problemas de aprendizaje, vértigo y náusea.

- **Hemáticos.** Leucopenia, pancitopenia, eosinofilia, púrpura trombocitopénica, anemia aplástica, agranulocitosis y porfiria intermitente aguda.
- **Cutáneos.** Erupciones dérmicas, alteraciones en la pigmentación de la piel, eritema multiforme y nodoso, alopecia, dermatitis exfoliativa, lupus y síndrome de Stevens–Johnson. Puede provocar también el síndrome de Lyell, que consiste en una necrosis epidérmica tóxica en la que el paciente se despegue en amplias zonas de la superficie corporal; el fenómeno puede incluir también las mucosas y en ocasiones puede ser fatal.
- **Cardiovasculares.** Hipertensión o hipotensión arterial, tromboflebitis, insuficiencia ventricular izquierda, colapso vascular, edema, agravación de cuadros coronarios, arritmias, bloqueo auriculoventricular, adenopatía y linfadenopatía. Se han reportado fallecimientos por trastornos cardiovasculares.

- **Gastrointestinales.** Glositis, estomatitis, hiporexia, estreñimiento, diarrea, hepatitis e ictericia colestásica y hepatocelular.
- **Respiratorios.** Hipersensibilidad pulmonar con fiebre, disnea, neumonitis y neumonía.
- **Genitourinarios.** Frecuencia urinaria, retención urinaria aguda, oliguria, hiponatremia, azotemia, insuficiencia renal, disfunción eréctil y albuminuria.
- **Del sistema nervioso.** Mareo, somnolencia, trastornos de la coordinación motora, confusión, cefalea, fatiga, visión borrosa, alucinaciones, diplopía, nistagmo, movimientos involuntarios, parestesias y neuritis periférica, depresión, *tinnitus*, hiperacusia y calambres musculares.
- **Endocrinos.** Hipotiroidismo ligero.
- **Metabólicos.** Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética con retención de agua, que disminuye la osmolaridad y la concentración de sodio, provocando un estado confusional yseudodemencia.

Precauciones

Evaluación hepática en pacientes con antecedentes de hepatopatía. Por su capacidad anticolinérgica muscarínica ligera, se recomienda vigilancia en los casos de glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria en hipertrofia prostática y ancianos con estados confusionales. En cuadros mixtos con ausencias atípicas puede incrementarse la frecuencia de las crisis convulsivas. Algunos autores recomiendan que el sujeto se someta a pruebas hepáticas, renales y hematológicas antes de la administración del fármaco; asimismo, cuando se encuentre bajo esta terapia y sobre todo cuando se prolongue.

Embarazo, parto y lactación

Forma parte de la categoría “C” de los fármacos del embarazo. No se recomienda su prescripción durante el primer trimestre del embarazo, ya que se desconocen muchos de sus riesgos sobre dismorfogénesis y se han reportado malformaciones, que incluyen espina bífida. La carbamazepina atraviesa la placenta con facilidad y se acumula en los tejidos fetales, en especial en el hígado, los riñones, los pulmones y el cerebro. Se desconoce el efecto que produce sobre el trabajo de parto, por lo que no se recomienda su administración en esta condición. Los niveles en la leche materna son de 60% de los del plasma materno y no existen reportes claros sobre manifestaciones negativas en el recién nacido; no obstante, se recomienda valorar el riesgo–beneficio de amamantar bajo tratamiento con estos antiepilépticos.

Contraindicaciones

Antecedentes de depresión de la médula ósea e hipersensibilidad al compuesto, o a la oxcarbazepina y a los antidepresivos tricíclicos. No debe administrarse junto con IMAO. Se desconoce su seguridad y efectividad en niños menores de seis años de edad.

Sobredosis

Los síntomas principales son temblor, excitación psicomotora, irritabilidad, convulsiones, estado confusional y coma. El tratamiento es conservador y sintomático; hay que favorecer la emesis, realizar un lavado gástrico, administrar carbón activado y brindar hidratación. Hay que vigilar los signos vitales, en especial el sistema circulatorio y el aparato respiratorio. No existe un antídoto específico. Forzar la diuresis o la diálisis con intoxicación severa. Administrar diazepam en caso necesario.

OXCARBAZEPINA

Actinium®

- a. 300 mg, caja con 20 tabletas.
- b. 600 mg, caja con 20 tabletas.
- c. 6 g = 100 mL, frasco con 120 mL de solución.

Deprectal®

- a. 300 mg, caja con 20 y 100 tabletas.
- b. 600 mg, caja con 20 y 100 tabletas.

Deprectal S®

- a. 6 g = 100 mL, frasco con 100 mL de solución.

Oxeto★®

- a. 300 mg, caja con 10, 20, 30 y 100 tabletas.
- b. 600 mg, caja con 10, 20, 30 y 100 tabletas.

Trileptal®

- a. 300 mg, caja con 20 y 50 tabletas.
- b. 600 mg, caja con 20 y 50 tabletas.
- c. 300 mg = 5 mL, frascos con 120, 150 y 250 mL.

Indicaciones principales

Solo o adjunto en crisis parciales.

Indicaciones secundarias

Experimental en trastorno bipolar.

Interacciones

Induce CYP3A y reduce los niveles de felodipina y contraceptivos.

Efectos colaterales y precauciones

Sedación, agotamiento, hiponatremia y reacciones dérmicas. No consumir alcohol. No suspender bruscamente.

Contraindicaciones y advertencias

Hipersensibilidad y embarazo. Teratogénesis. Síndrome de Stevens–Johnson.

Dosis y administración

En los adultos se inicia con 300 mg/día, aunque la mayoría responden a 900 mg/día; no obstante, la dosis puede incrementarse hasta 1 800 mg/día. En los niños mayores de tres años de edad se inicia con 10 mg/kg y se incrementa hasta alcanzar los efectos terapéuticos deseados; la mayoría de los pacientes logran un control con 30 mg/kg. El esquema terapéutico más recomendable implica tres tomas al día después de la comida o durante ella, para evitar molestias gástricas.

Advertencia. Ningún antiepiléptico debe suspenderse bruscamente, ya que puede presentarse *status epilepticus* con riesgo fatal, así como hiponatremia y reacciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens–Johnson.

Farmacocinética

Es el análogo 10–ceto de la carbamazepina (10,11–dihidro–10–oxo–carbamazepina). A pesar de su similitud estructural, estos dos agentes (ox– y carbamazepina) muestran un perfil farmacológico un tanto distinto; la oxcarbazepina no parece inducir el sistema oxidativo enzimático del hígado ni se transforma en un metabolito epóxido al que se atribuyen los efectos sedantes que tiene la carbama-

zepina, pero sí induce el CYP3A. Por la vía oral se absorbe con rapidez 95% de la oxcarbazepina; sufre una reducción casi inmediata a su principal metabolito activo y fuente principal del efecto terapéutico, llamado derivado 10-monohidroxi, 11-dihidro, 10-hidroxicarbazepina (MHD), cuyos niveles plasmáticos sobrepasan con mucho el compuesto original. El análisis farmacocinético más importante es el de este metabolito, cuyo 40% se une a las proteínas plasmáticas; su nivel en sangre más elevado se obtiene a las cuatro horas, su vida media de eliminación es de nueve horas, su volumen de distribución es de 0.7 a 0.8 L/kg y su depuración plasmática total media es de 3.6 L/h. La mayoría se excreta por vía renal en forma de metabolitos, ya que del compuesto original sólo se recogen trazas (< 1%); 95% de él se obtiene en orina en un lapso de 10 días. El metabolito activo principal (MHD) no se autoinduce ni se acumula. Su mecanismo de acción está relacionado con el bloqueo de los canales de sodio dependientes del voltaje.

Interacciones

Su baja afinidad para las proteínas plasmáticas no provoca un desplazamiento significativo de otros fármacos, como la warfarina. Como su metabolismo no depende del sistema enzimático, P-450 no inhibe, pero sí induce el catabolismo de otras sustancias transformadas por el CYP3A, como los anticonceptivos esteroideos (McNamara, 2001). Aún no se ha observado una interacción significativa con la cimetidina, la eritromicina, el dextropropoxifeno, la viloxazina y el verapamilo, pero se ha visto una reducción significativa en la biodisponibilidad de la felodipina. Es posible que incremente la hiponatremia si se combina con un ISRS cuando se administra en ancianos.

Indicaciones

De manera experimental se ha usado en trastorno bipolar y como apoyo antipsicótico a los antipsicóticos. La dosis terapéutica experimental de oxcarbazepina con eficacia antimaniaca es de 1 400 a 2 400 mg/día; se considera mejor tolerada que la carbamazepina y puede asociarse con litio y ácido valproico, antipsicóticos y antidepresivos (Greil, 1985).

Como fármaco único o adjunto en crisis parciales o generalizadas tónico-clónicas del adulto y como adjunto en los niños. La capacidad terapéutica entre la carbamazepina y la oxcarbazepina no es diferente (Pedley y Meldrum, 1995).

Efectos colaterales

- **Comunes.** Agotamiento.

- **Frecuentes.** Mareo, vértigo, somnolencia, cefalea, parestesias, ataxia, temblor, dificultades en la memoria y en la concentración para trabajos intelectuales, trastornos del sueño y en la acomodación visual, náusea, vómito, diarrea, incremento de peso, disminución del apetito sexual, alteraciones en el ciclo menstrual y edema. Dado que la oxcarbazepina no produce el metabolito sedante de la carbamazepina, se considera que sus efectos en esta área son mucho menores; no obstante, se recomienda precaución al conducir vehículos.
- **Ocasionales.** Labilidad emocional, *tinnitus*, ansiedad, agresividad, hipertermia, depresión, eritema, hipotensión arterial e incremento de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina.

En general la hiponatremia no tiene significancia clínica, pero puede conducir a una reducción importante de la osmolaridad plasmática y, con ello, a letargo, vómito, cefalea y estado confusional, por lo que se requiere la supresión de fármaco; se recomienda valorar el sodio antes de la prescripción de oxcarbazepina.

- **Excepcionales.** Reacciones alérgicas de importancia, incluyendo síndrome de Stevens–Johnson, trombocitopenia y pancitopenia, que requiere vigilancia estrecha de todos los elementos formes de la sangre. Debe suprimirse inmediatamente ante la sospecha de una depresión medular.

Precauciones

En insuficiencia renal se recomienda la mitad de la dosis y una vigilancia estrecha de los efectos colaterales. Puede provocar hiponatremia, sobre todo en los ancianos y en los pacientes con sodio bajo y consumo de diuréticos. En los pacientes con alteraciones cardiovasculares y hepáticas, y en las personas añasas se requiere una mayor vigilancia de todos los efectos colaterales. En ocasiones puede presentarse una disminución de plaquetas y de leucocitos, por lo que se recomienda evaluar con periodicidad dichos valores hemáticos. Los pacientes que mostraron una reacción alérgica o de intolerancia a la carbamazepina o antidepresivos tricíclicos podrán tenerla a la oxcarbazepina, por lo que se recomienda estar alerta; 25% de los pacientes pueden tener reacciones cruzadas. No administrar con IMAO, y esperar al menos dos semanas sin el fármaco para iniciar su prescripción. Se recomienda que todos los pacientes que estén tomando fármacos depresores del sistema nervioso central —en especial los que padecen epilepsia— extremen precauciones al manejar vehículos automotores.

Embarazo, parto y lactación

A pesar de que en algunos estudios aparece como inocuo, no se recomienda su prescripción durante el primer trimestre del embarazo, ya que se desconocen mu-

chos de sus riesgos sobre dismorfogénesis. Como el medicamento madre y su metabolito activo principal cruzan la placenta y se excretan en la leche materna, no deberá prescribirse durante el embarazo y la lactancia, salvo situaciones de extrema necesidad y en las dosis mínimas eficaces. Se desconoce el efecto que produce sobre el trabajo de parto, por lo que no se recomienda en esta condición. A pesar de que los niveles son bajos en la leche materna y no existen reportes claros de manifestaciones negativas sobre el recién nacido, se recomienda valorar el riesgo–beneficio de amamantar bajo tratamiento con estos fármacos. Algunos antiepilépticos pueden producir déficit en los niveles de ácido fólico y de vitamina B₁₂, lo cual es crítico cuando una madre está embarazada, por lo que se recomienda valorar estos parámetros, con el propósito de proporcionar los compuestos carenciales para evitar teratogenicidad.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al compuesto y a la carbamazepina, o a los antidepresivos tricíclicos; primer trimestre del embarazo y bloqueo auriculoventricular. No debe administrarse junto con IMAO (relativa); debido a su farmacodinamia, se recomienda esperar al menos dos semanas para que pueda aplicarse un fármaco después de otro.

Sobredosis

El tratamiento es conservador y sintomático; hay que favorecer la emesis, realizar un lavado gástrico, después administrar carbón activado y brindar hidratación. La vigilancia de los signos vitales es esencial, en especial la conducción cardíaca, el aparato respiratorio y los electrolitos. No existe un antídoto específico.

GABAPENTINA

Bapex®

a. 300 mg, caja con 15 y 30 cápsulas.

b. 400 mg, caja con 15 y 30 cápsulas.

Blugat®

a. 300 mg, caja con 10, 15, 20 y 30 cápsulas.

b. 400 mg, caja con 10, 15, 20 y 30 cápsulas.

Compulxine®

a. 300 mg, caja con 15 y 30 cápsulas.

b. 400 mg, caja con 15 y 30 cápsulas.

Gabantin®

a. 300 mg, caja con 10, 15, 20, 30 y 100 cápsulas.

b. 400 mg, caja con 10, 20, 30 y 100 cápsulas.

Gapridol®

a. 300 mg, caja con 15 y 30 cápsulas.

b. 400 mg, caja con 15 y 30 cápsulas.

Neurontin®

a. 300 mg, caja con 15 y 30 cápsulas.

b. 400 mg, caja con 15 y 30 cápsulas.

c. 300 mg, caja con 15 y 30 tabletas.

d. 400 mg, caja con 15 y 30 tabletas.

Nopatic®

a. 300 mg, caja con 15 y 30 cápsulas.

Tremepen® (combinado)

300 mg de gabapentina

25 mg de tramadol

a. Caja con 15, 20, 30, 40 y 60 cápsulas.

Indicaciones principales

Antiepiléptico coadyuvante y dolor neuropático.

Indicaciones secundarias

Experimental en esclerosis lateral amiotrófica, migraña y trastorno bipolar.

Interacciones

La cimetidina disminuye la depuración (14%) y los antiácidos abaten su biodisponibilidad (20%).

Efectos colaterales y precauciones

Somnolencia, ataxia, mareo, disminución de peso. No utilizar maquinaria (automóviles). No suspender bruscamente su administración.

Contraindicaciones y advertencias

Hipersensibilidad y embarazo.

Dosis y administración

En los adultos y los niños mayores de 12 años de edad se administra por vía oral, con alimentos o sin ellos. La dosis media varía entre 900 y 1 800 mg/día; en pocos casos se han empleado hasta 3 600 mg/día. Se inicia con 300 o 400 mg/día repartidos en tres tomas, con un incremento de la dosis cada día hasta alcanzar la cantidad necesaria. En los nefrópatas con una depuración de creatinina menor de 15% se recomiendan 300 mg cada tercer día; con una depuración de 15 a 30% se recomiendan 300 mg/día y para una depuración de 30 a 60% se sugieren 300 mg dos veces al día. En los pacientes con una depuración renal mayor de 60% se administra de forma convencional.

Advertencia. Ningún antiepiléptico deberá suspenderse bruscamente, ya que puede presentarse *status epilepticus* con riesgo fatal.

Farmacocinética

Su biodisponibilidad no es proporcional a las dosis administradas; su biodisponibilidad disminuye conforme la dosis se incrementa; 400 mg son 25% menos accesibles que 100 mg. Las concentraciones más elevadas se alcanzan entre dos y tres horas. Su biodisponibilidad es de 55% y tienen una vida media de cinco a nueve horas. No se metaboliza y no induce enzimas hepáticas oxidasas de función mixta, que son las encargadas de metabolizar otros fármacos. Se fija a proteínas plasmáticas en una proporción menor de 3% y su eliminación es exclusiva por vía renal. Su volumen de distribución es de 58/L. Atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica y las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo constituyen 20% de las que se encuentran en el plasma.

Farmacodinamia

Se desconoce su mecanismo de acción, pero químicamente es parecido al del GABA; no se metaboliza hacia GABA ni actúa como tal en los sitios donde otros fármacos GABAérgicos y antiepilépticos llevan a cabo su acción, como el ácido valproico, las benzodiazepinas, los barbitúricos, los inhibidores de la GABA-transaminasa, los inhibidores de la captación del GABA y sus precursores. Tam-

poco se une a receptores específicos de GABA_A, GABA_B, benzodiazepinas, glutamato, glicina o N-metil-D-aspartato. No interactúa con los canales de sodio, como la carbamazepina y la fenitoína. Reduce ligeramente la respuesta del agonista del glutamato (N-metil-D-aspartato) y la liberación de las monoaminas cerebrales. De manera similar al ácido valproico, la gabapentina incrementa el recambio y la liberación de GABA en regiones cerebrales distintas al primer fármaco (McNamara, 2001). Su mecanismo de acción parece diferente al del resto de los antiepilépticos y quizá esté relacionado con la fijación de péptidos en la corteza cerebral y en el hipocampo.

Interacciones

No se ha observado hasta la fecha interacción de la gabapentina con otros antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina y ácido valproico) ni con otros fármacos, como los anticonceptivos. La cimetidina disminuye 14% la depuración renal de gabapentina y 10% la de creatinina. Algunos antiácidos y antiflatulentos que contienen simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio, y dimetilpolisiloxano, como el Melox®, disminuyen su absorción hasta 20%, de modo que se recomienda administrarlos por lo menos con dos horas de diferencia. Puede dar falsos positivos en algunas pruebas de proteinuria, por lo que se recomienda llevar a cabo estudios más selectivos, como la precipitación por medio del ácido sulfosalicílico.

Indicaciones

Se ha utilizado de manera experimental como coadyuvante para el trastorno bipolar, y a que que mejora la ansiedad y el sueño en esta patología. Hasta la fecha no se ha visto un efecto terapéutico apropiado en manía aguda o como profiláctico en pacientes refractarios a los moduladores clásicos (Post, 2000, p. 1405). Su uso es experimental en insomnio por abstinencia de alcohol (157:151). Los estudios doble ciego no muestran utilidad en el trastorno bipolar (Perlis, 2005)

Para las crisis parciales y generalizadas, a excepción de las ausencias, se utiliza principalmente en combinación con otros antiepilépticos como coadyuvante y en pocos casos como monoterapia —dolor neuropático y migraña. Se ha usado de manera experimental para la esclerosis lateral amiotrófica.

Efectos colaterales

Es el antiepiléptico mejor tolerado. Los efectos colaterales se reportan en la mayoría como leves o moderados y se presentan en 20%, pero sólo 7% de los casos

han dejado el medicamento por esta causa. Los más frecuentes son somnolencia, mareo, astenia, fatiga, dolor, malestar general, disminución del peso corporal, flatulencia, ataxia, vértigo, nistagmo, hiperquinesia y agitación psicomotora.

Precauciones

No utilizar maquinaria, como automóviles, que pueda lesionar al mismo paciente o a terceros durante las primeras semanas de tratamiento; no administrarla junto con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central. Aunque a la fecha no se ha demostrado que favorezca los tumores en el ser humano, está el antecedente de que en los ratones machos se presentó una alta incidencia de adenocarcinoma pancreático. Se desconoce su riesgo de farmacodependencia.

Embarazo, parto y lactación

Se clasifica en la categoría C como fármaco del embarazo, ya que se ha visto en ratones fetotoxicidad, en especial retardo en la osificación del cráneo, las vértebras y las extremidades, además de hidrouréter e hidronefrosis. A pesar de que en algunos estudios aparecen como inocuos, no se recomienda su prescripción durante el embarazo, ya que se desconocen muchos de sus riesgos sobre dismorfogénesis. Los niveles son bajos en la leche materna y no existen reportes claros sobre manifestaciones negativas en el recién nacido; no obstante, se recomienda valorar el riesgo–beneficio de amamantar bajo tratamiento con estos antiepilépticos.

Contraindicaciones

En los pacientes menores de 12 años de edad, los que presenten hipersensibilidad al fármaco, en la lactancia y en el embarazo, porque se desconoce su inocuidad.

Sobredosis

No se ha identificado la dosis letal en animales de experimentación ni se ha observado toxicidad aguda o potencialmente mortal; las manifestaciones más comunes son diplopía, lenguaje escandido, somnolencia, letargo y diarrea. Sin embargo, deberán administrarse medidas de apoyo general y, en caso de ser reciente la ingesta, deberá efectuarse un lavado gástrico o provocar la emesis. La hemodiáli-

sis es efectiva para la eliminación del fármaco, pero se considera que no es necesaria, salvo en los pacientes con insuficiencia renal severa.

Ventajas y desventajas

Medicamento con pocas interacciones y seguro; en tres días se obtiene una dosis terapéutica; no se recomienda administrar como monoterapia en la mayoría de los pacientes; fármaco nuevo con sus potenciales riesgos.

LAMOTRIGINA

Lamdra SBK 12 y 24® (liberación controlada)

- a. 10 mg, caja con 10, 20 y 40 grajeas de liberación prolongada.
- b. 250 mg, caja con 10, 20 y 40 grajeas de liberación prolongada.
- c. 50 mg, caja con 10, 20 y 40 grajeas de liberación prolongada.
- d. 10 mg, caja con 10, 20 y 40 grajeas de liberación prolongada.

Lamictal®

- a. 5 mg, caja con 28 tabletas.
- b. 25 mg, caja con 14 y 28 tabletas.
- c. 50 mg, caja con 14 y 28 tabletas.
- d. 100 mg, caja con 28 tabletas.

Prilkenzide®

- a. 100 mg, caja con 28 y 100 tabletas.

Protagline®

- a. 25 mg, caja con 28 tabletas.
- b. 100 mg, caja con 14 y 28 tabletas.

Indicaciones principales

Antiepiléptico coadyuvante o monoterapia.

Indicaciones secundarias

Experimental como antidepresivo y regulador del afecto.

Interacciones

La fenitoína, la carbamazepina, el fenobarbital y la primidona disminuyen su concentración y su vida media, mientras que el ácido valproico la incrementa.

Efectos colaterales y precauciones

Sedación, eritema y agotamiento. No consumir alcohol y no suspender bruscamente su administración.

Contraindicaciones y advertencias

Hipersensibilidad y embarazo. Teratogénesis. Síndrome de Stevens–Johnson y coagulación intravascular diseminada.

Dosis y administración

Debido a que es un fármaco que a menudo se asocia con otros antiepilépticos, es importante conocer las siguientes interacciones:

1. En los pacientes adultos o mayores de 12 años de edad que están recibiendo antiepilépticos inductores de enzimas, como fenobarbital, primidona, carbamazepina o fenitoína (ya que disminuyen los niveles plasmáticos), y no están tomando ácido valproico, se inicia con 50 mg/día durante dos semanas; después se sube la dosis a 100 mg/día dividida en dos tomas durante otras dos semanas; posteriormente se incrementa en esa misma proporción y tiempo hasta llegar a las dosis usuales de mantenimiento, que van de los 300 a los 500 mg/día.
2. En los pacientes que toman ácido valproico (que incrementa los niveles plasmáticos) la dosis inicial es de 25 mg cada tercer día durante dos semanas, la cual se aumenta a 25 mg/día durante otras dos semanas, para después ajustar poco a poco hasta llegar a entre 100 y 150 mg/día en tomas cada 12 h.
3. Como monoterapia se inicia con 25 mg/día durante dos semanas, después se aumenta a 50 mg/día dividida en dos tomas durante otras dos semanas y finalmente se ajusta semanalmente a una dosis de 100 a 500 mg/día en tomas cada 12 h; la dosis máxima es de 600 mg/día.

Como regulador del afecto se recomienda iniciar con 25 mg/día durante dos semanas y después subir 25 mg/día cada dos semanas hasta lograr el efecto terapéutico, el cual se obtiene con 50 a 200 mg/día (Post, 2000).

Advertencia. Ningún antiepiléptico debe suspenderse bruscamente, ya que puede presentarse *status epilepticus* con riesgo fatal. De los pacientes que toman lamotrigina, 10% desarrollan eritema, necrosis tóxica epidérmica, angioedema

y otras alteraciones dérmicas entre la cuarta y la octava semanas, que en 0.3% de los adultos puede manifestarse como síndrome de Stevens–Johnson y en 1% de los niños; con frecuencia se acompaña de manifestaciones sistémicas, como fiebre, linfadenopatía y alteraciones hemáticas y hepáticas, que requieren hospitalización y pueden ser fatales. El riesgo se eleva cuando se excede la dosis inicial o se incrementa la dosis de manera alta, o cuando se combina con ácido valproico.

Farmacocinética

Se trata de una feniltiazina que se absorbe casi 100% por vía oral, logrando el pico más elevado entre 1.4 y 4.8 h, con un volumen de distribución de 0.9 a 1.3 L/kg. Hasta 55% se une a las proteínas plasmáticas. Su vida media es de 24 a 35 h. Su principal mecanismo de eliminación ocurre por conjugación con el ácido glucurónico; uno de sus metabolitos inactivos, el 2–N–glucuronato (76%), se excreta por la orina, así como 10% de la lamotrigina sin cambio alguno. La sustancia madre y sus metabolitos inactivos se eliminan a través de la orina en una proporción de 94% y por las heces únicamente 2%, en un periodo de 29 h.

Farmacodinamia

Se considera que el mecanismo de acción inhibe los canales de sodio sensibles al voltaje, estabilizando la membrana neuronal; como consecuencia modula la liberación de los neurotransmisores excitatorios, en especial el glutamato y el aspartato. Tiene un ligero efecto inhibitorio sobre el receptor de serotonina 5–HT₃ y sobre el receptor opiáceo sigma, cuyas implicaciones clínicas aún se desconocen. La proporción en que la lamotrigina se une a las proteínas plasmáticas no cambia con la dosis ni desplaza a otros antiepilépticos como la carbamazepina, la fenitoína, el ácido valproico y el fenobarbital.

Interacciones

Como no se une en una proporción elevada a las proteínas plasmáticas, no tiene interacciones significativas con la warfarina y la digoxina, entre otras. Durante la administración crónica la lamotrigina induce 25% su propio metabolismo, pero incrementa su vida media 35%, de modo que la suma de estos cambios no tiene importancia clínica. La depuración de lamotrigina oral fue 25% más lenta en los pacientes no caucásicos que en los caucásicos, por lo que es posible que en nuestra raza se requieran menos dosis.

Cuadro 8–1. Interacciones de la lamotrigina sobre otros antiepilépticos

Antiepiléptico	Cambios en plasma	Efectos clínicos
Fenitoína	=	=
Carbamazepina	Incrementa su metabolito 10,11–epóxido	Incremento de mareos, diplopía, ataxia y visión borrosa
Ácido valproico	Disminuye 25% las concentraciones plasmáticas	Mayor riesgo de eritema

La vida media se modifica de manera importante con otros fármacos que favorecen su degradación, como son la carbamazepina, el fenobarbital, la primidona y la fenitoína, que la acortan hasta 14 h; por el contrario, se prolonga hasta 70 h cuando se administra junto con ácido valproico, ya que inhibe la glucuronidación (McNamara, 2001).

Induce su metabolismo en poca magnitud; no obstante, su capacidad para inducir el metabolismo de otros compuestos, en especial los antiepilépticos, no parece significativa, salvo con el ácido valproico, que reduce sus niveles 25% a partir de los 15 días de administración, y con la carbamazepina, que puede incrementar su metabolito 10,11–epóxido y provocar toxicidad en el paciente (cuadros 8–1 y 8–2).

A la fecha no se han visto interacciones significativas con el litio.

Indicaciones

Su uso como antidepresivo y coadyuvante como estabilizador del ánimo es experimental (156:1018 y 157:1523), aunque en depresión refractaria ha presentado la mejor respuesta terapéutica. El ácido valproico incrementa los niveles de lamotrigina, mientras que la carbamazepina los disminuye.

Cuadro 8–2. Interacciones de otros antiepilépticos sobre la lamotrigina

Antiepiléptico	Cambios en plasma de lamotrigina	Efectos clínicos
Fenitoína	Disminuye 50% la concentración plasmática y 50% su vida media, dependiendo de la dosis	Desconocidos
Carbamazepina	Disminuye 40% la concentración plasmática y 50% su vida media	Desconocidos
Fenobarbital	Disminuye 40% la concentración plasmática y 50% su vida media	Desconocidos
Primidona	Disminuye 40% la concentración plasmática y 50% su vida media	Desconocidos
Ácido valproico	Incrementa al doble la concentración plasmática y 100% su vida media	Mayor riesgo de eritema

Se emplea en epilepsia para crisis parciales, generalizadas tónico-clónicas y asociadas con el síndrome de Lennox–Gastaut cuando el paciente no responde a otro tipo de antiepilépticos. Puede administrarse como monoterapia o asociación con otros fármacos; en niños no se recomienda como antiepiléptico inicial. Es útil también contra la epilepsia mioclónica juvenil y las ausencias.

Efectos colaterales

Los más frecuentes son diplopía, mareo, ataxia, vértigo, visión borrosa, somnolencia, cefalea, inestabilidad para la marcha, agotamiento, trastornos gastrointestinales (náusea y vómito), irritabilidad y agresividad. Con menor frecuencia se observa dolor de espalda, flatulencias, alteraciones menstruales, mialgia y parestias. Las mujeres reportan un mayor número de efectos colaterales que los hombres. Hasta 10% de las erupciones cutáneas pueden requerir la supresión del fármaco; éstas pueden llegar a ser de gravedad, como el angioedema, el síndrome de Stevens–Johnson y la coagulación intravascular diseminada, por lo que se requiere una estrecha vigilancia. No existen estudios bien diseñados de los efectos que se presentan cuando se combinan varios antiepilépticos.

Precauciones

Las dosis mayores de las recomendadas provocan un eritema que requiere la suspensión del medicamento; interfiere potencialmente en el metabolismo del ácido fólico en su prescripción crónica, de allí su riesgo de asociarlo con otros medicamentos que afecten el ácido fólico, como el fenobarbital y la fenitoína. La lamotrigina es un medicamento nuevo en el mercado y se desconocen muchos de sus efectos colaterales y precauciones, por lo que se recomienda reportarlos cuando se presenten. También se desconocen los riesgos de la lamotrigina en pacientes con enfermedades intercurrentes graves. Como este antiepiléptico se une a los tejidos con melanina, puede acumularse en el ojo y provocar algunas alteraciones si la administración es crónica; a la fecha no se han reportado casos clínicamente significativos. Cuando el fármaco es ineficaz y se requiere suspenderlo, se recomienda bajar la dosis 50% cada semana, salvo en las manifestaciones dérmicas de riesgo, donde la suspensión debe hacerse de inmediato y al mismo tiempo se deberá de añadir otro antiepiléptico.

Embarazo, parto y lactación

A pesar de que en algunos estudios aparece como inocuo, no se recomienda su prescripción durante el embarazo, ya que se desconocen muchos de sus riesgos

sobre dismorfogénesis. Como es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa —una enzima que cataliza la reducción del dihidrofolato a tetrahidrofolato— puede alterar la biosíntesis de ácidos nucleicos y de proteínas; mediante este mecanismo puede afectar la organogénesis del producto. Se recomienda suspender el fármaco al menos una semana antes del trabajo de parto. A pesar de que los niveles son bajos en la leche materna y no existen reportes claros sobre manifestaciones negativas sobre el recién nacido, se recomienda valorar el riesgo–beneficio de amamantar si se está bajo tratamiento con estos antiepilépticos.

Contraindicaciones

En hipersensibilidad, insuficiencia hepática y renal, embarazo y lactancia. No existe información suficiente para su administración en menores de dos años de edad o en ancianos.

Sobredosis

Se manifiesta como ataxia, sedación, diplopía, náusea y vómito; las manifestaciones más importantes ocurren entre 8 y 12 h. Aún no se conocen fatalidades con dosis mayores de 4.5 g como fármaco único; en estos casos la recuperación no tuvo secuelas, a pesar de que los pacientes permanecieron en estado de coma durante 10 h. No se han detectado anomalías en el ECG. El tratamiento es conservador y sintomático. Hay que favorecer la emesis, realizar un lavado gástrico, administrar carbón activado y brindar hidratación. La hemodiálisis es de ayuda parcial, ya que se puede retirar únicamente 20% de la sustancia en cuatro horas de tratamiento. Vigilancia de los signos vitales y en especial del sistema circulatorio y del aparato respiratorio. No existe antídoto específico.

TOPIRAMATO

Arizic®

- a. 25 mg, caja con 28 comprimidos.
- b. 50 mg, caja con 28 comprimidos.
- c. 100 mg, caja con 28 y 56 comprimidos.

Topamax®

- a. 25 mg, frasco con 20 tabletas.
- b. 100 mg, frasco con 20 tabletas.

Topamax Sprinkle®

- a. 5 mg, frasco con 60 cápsulas.
- b. 15 mg, frasco con 20 y 60 cápsulas.
- c. 25 mg, frasco con 20 y 60 cápsulas.
- d. 50 mg, frasco con 20 y 60 cápsulas.

Indicaciones principales

Antiepiléptico coadyuvante.

Indicaciones secundarias

Trastorno bipolar (cicladores rápidos). Experimental en bulimia nerviosa.

Interacciones

La fenitoína y la carbamazepina disminuyen 50% los niveles plasmáticos, mientras que el fenobarbital y la primidona los elevan ligeramente.

Efectos colaterales y precauciones

Somnolencia, ataxia, mareo. No utilizar maquinaria (automóviles) y no suspender bruscamente.

Contraindicaciones y advertencias

Hipersensibilidad y embarazo, diátesis a nefrolitiasis.

Dosis y administración

En niños mayores de 12 años de edad y adultos la dosis promedio es de 200 a 600 mg/día dividida en dos tomas; algunos pacientes puede necesitar 1 200 mg/día. Se recomienda que la terapia se inicie con una dosis baja y posteriormente se incrementa hasta alcanzar una dosis efectiva. El inicio de tratamiento puede ser desde 25 mg e incrementar cada semana entre 25 y 50 mg, dependiendo de la res-

puesta. En algunos pacientes se puede alcanzar eficacia incluso con una dosis al día. Es preferible no fragmentar las tabletas, las cuales se pueden tomar en forma independiente de los alimentos.

Advertencia. Ningún antiepiléptico deberá suspenderse bruscamente, ya que puede presentarse *status epilepticus* con riesgo fatal. En raras ocasiones puede provocar nefrolitiasis.

Farmacocinética

Se trata del D-fructopiranosulfamato, que es rápidamente absorbido después de la administración oral con un pico en la concentración plasmática de dos a cuatro horas; cuenta con una biodisponibilidad de 81% y el consumo de alimentos no interfiere con la absorción del medicamento. Se une poco a las proteínas plasmáticas y no interactúa con fármacos que se unen en alta proporción. Cruza fácilmente la barrera hematoencefálica. Su metabolismo es escaso, por lo que más de 65% se elimina como tal. El riñón es la principal vía de eliminación hasta en 80%. La vida media de eliminación es de 21 h, por lo que permite una administración de dos veces al día. Se alcanzan niveles séricos estables entre cuatro y ocho días en pacientes con función renal adecuada, mientras que en los nefrópatas se alcanzan entre 10 y 15 días. La insuficiencia hepática tiene pocos efectos sobre la farmacocinética del medicamento.

Farmacodinamia

El topiramato es un antagonista selectivo de los receptores glutamatérgicos ácido alfa-amino-3-hidroxi-5 metilisoxasol-4 propiónico (AMPA)/kainato, que disminuye el efecto excitatorio del glutamato. Incrementa la efectividad del GABA, aumentando su síntesis, liberación y efecto sobre los receptores, además de que impide su destrucción. Muestra un efecto inhibidor de la anhidrasa carbónica y modulador negativo de los canales de calcio L y N, disminuyendo la corriente de este ion a través de sus canales (Brown y col., 1993). Incrementa la corriente post-sináptica del receptor de GABA_A y, mediante este mecanismo, amplifica el ingreso de cloro en la célula.

Interacciones

Cuando se administra junto con fenitoína y carbamazepina las concentraciones de topiramato pueden disminuir hasta 50%, mientras que con la administración

conjunta con fenobarbital o primidona puede incrementarse la concentración de topiramato. El ácido valproico no tiene ningún efecto sobre las concentraciones de topiramato. Por otro lado, las concentraciones de fenitoína, carbamazepina y primidona no se afectan por el topiramato, mientras que las del ácido valproico disminuyen ligeramente. También abate las concentraciones de digoxina y de anticonceptivos orales, y no afecta el metabolismo de fármacos metabolizados por enzimas microsomales, como barbitúricos, antipsicóticos típicos, antidepresivos tricíclicos, cafeína, teofilina y cumarina.

Indicaciones

Experimental como estabilizador del afecto en cicladores rápidos. Es más útil para las manifestaciones maníacas que para las depresivas; su tendencia a bajar de peso resulta de utilidad cuando se añade al tratamiento con litio, olanzapina y ácido valproico (Post, 2000, p. 1405). Uso experimental en bulimia nerviosa (158:322).

En la epilepsia se usa para crisis parciales y crisis generalizadas de difícil control en combinación con otros antiepilépticos; en algunos casos se emplea como monoterapia en estos tipos de crisis.

Efectos colaterales

Se ha reportado que entre 73 y 100% de los efectos adversos son leves o moderados. En el sistema nervioso central el más común es el mareo (entre 13 y 40%), seguido de ataxia (entre 7 y 28%); en el área psiquiátrica la más común es la somnolencia (10 a 28%), seguida por confusión (5 a 28%); en el aparato gastrointestinal las más frecuentes son las náuseas (6 a 32%), seguidas de diarrea (7 a 13%). Menos de 3% abandonan el tratamiento por efectos colaterales. La incidencia de litiasis renal en los que toman topiramato es 10 veces más frecuente que en la población general. Recientemente se describió la presencia de visión borrosa, irritación de conjuntivas, glaucoma de ángulo estrecho por incremento de la presión intraocular, miopía aguda y protrusión de la cámara anterior del ojo. No se han observado otras alteraciones sistémicas o hepáticas.

Precauciones

No administrarse con alcohol ni con otras sustancias que favorezcan la nefrolitiasis. Por ser un fármaco recién liberado en el mercado, se recomienda estar atento a reacciones inesperadas.

Embarazo, parto y lactación

A pesar de que en algunos estudios aparece como inocuo, no se recomienda su prescripción durante el primer trimestre del embarazo, ya que se desconocen muchos de sus riesgos sobre la dismorfogénesis. Se desconoce el efecto que produce sobre el trabajo de parto, por lo que no se recomienda administrarlo bajo esta condición. A pesar de que los niveles son bajos en la leche materna y no existen reportes claros sobre manifestaciones negativas sobre el recién nacido, se recomienda valorar el riesgo–beneficio de amamantar bajo tratamiento con estos fármacos.

En estudios en animales de experimentación no se han observado efectos sobre la fertilidad o supervivencia posnatal; sin embargo, en otros efectuados en ratas se han encontrado malformaciones en dedos, costillas y vértebras.

Contraindicaciones

En hipersensibilidad, diátesis a la nefrolitiasis, embarazo y lactancia.

Sobredosis

Si la ingesta de sobredosis es reciente, el estómago debe ser vaciado inmediatamente mediante un lavado o por inducción de emesis; no existe antídoto específico. El paciente debe recibir tratamientos de apoyo. El medicamento se puede eliminar mediante hemodiálisis.

Apéndice 1

Complicaciones mentales de diversos fármacos y otros compuestos

Hay una amplia variedad de sustancias que pueden alterar las funciones mentales, en especial las cognitivas y las afectivas, y también pueden provocar estado confusional. Aunque es imposible incluirlas todas, en seguida se presenta un resumen de las acciones de muchas de ellas.

Sustancia	Efectos
Ácido fólico (deficiencia)	Psicosis (139:1192)*, depresión yseudodemencia (157:715)
Alfametilidopa	Depresión (140:534); la supresión brusca puede provocar trastorno maniatiforme (146:1075)
Anabólicos (oxandrolona, metiltestosterona y metandros-tenolona) en dosis elevadas	Irritabilidad, depresión, psicosis tóxica, pensamiento sonoro, euforia, hiperactividad (145:487) y tendencia a la agresividad y al suicidio (146:679,1075)
Anticolinérgicos	Psicosis tóxica (134:1038); como tratamiento corrector se puede administrar fisostigmina en dosis de 1.5 mg IV lenta (136:384). Por ejemplo, las gotas oculares de atropina también pueden provocar <i>delirium</i> (135:1407)
Antiepilépticos (fenitoína, primidona, carbamazepina y clonazepam)	Psicosis con dosis terapéuticas en retardo mental (136:973). Al retirar los anticonvulsivos se pueden provocar psicosis, estado confusional y, por supuesto, crisis convulsivas (135:981). Todos los antiepilépticos pueden incrementar el riesgo de suicidio (164:682)
Antieméticos (metoclopramida y proclorperazina)	Acatisia, distonía de torsión y otras alteraciones extrapiramidales (151:763)
Baclofén	Al suprimirlo bruscamente se ha provocado una psicosis tóxica maniatiforme (137:1466)

Buprenorfina	En la abstinencia puede provocar psicosis (165:400)
Cimetidina (bloqueador H2)	Depresión (136:346), catatonía, manía y convulsiones (137:1217), neurotoxicidad (139:704) y psicosis tóxica (136:125, 137:1112)
Clonidina	Depresión cuando se administra de manera crónica en dosis antihipertensoras (137:1275); la supresión brusca puede provocar psicosis (139:110)
Cloroquina (antimalaria)	Psicosis, depresión, trastornos de la personalidad y <i>delirium</i> (134:798)
Colesterol (baja)	Depresión, ansiedad y tendencia suicida (APS 105:81)
Corticosteroides	Manía, demencia reversible (141:369), alteración de la función cognitiva (147:1297) y depresión
Digitálicos (digoxina)	<i>Delirium</i> (135:109), depresión y trastornos en la memoria (144:506)
Fenfluramina y fentermina (anoréxicos)	Pueden provocar manía (154:711)
Fenilpropanolamina (anoréxico y descongestionante nasal)	Psicosis (137:1250), conducta homicida y crisis convulsivas (141:120)
Hierro (deficiencia)	Retardo mental (crónico infantil). La hemocromatosis hereditaria con deficiencia férrica puede manifestarse como depresión, letargo, desorientación, demencia, ataxia, ansiedad, obsesiones, compulsiones y ataques de pánico; el tratamiento de la carencia con deferoxamina elimina las alteraciones (148:147); hay que tomar en cuenta que el hierro participa en varias enzimas cerebrales, como la tirosinhidroxilasa, la MAO y la fenilalaninohidroxilasa, de manera que la alteración de estas enzimas provocaría las manifestaciones en el sistema nervioso central
Interferón	Depresión en 25% de los casos, manía y psicosis (163:1342)
Isoniazida	Exacerbación de la esquizofrenia (148:1402)
Isotretinoína	Facilita una depresión
Levetiracetam	Psicosis o exacerbación de ella
Lidocaína	<i>Delirium</i> , alucinaciones visuales y auditivas, ideas delirantes persecutorias y de grandeza, ansiedad y depresión (144:159)
Mazindol	Depresión (141:1497)
Medroxiprogesterona	Provoca o exagera la depresión y la ansiedad
Metoclopramida	Efectos colaterales extrapiramidales (disonía de torsión aguda y acatisia)
Modafinil	Puede provocar hipomanía (165:134)
Nifedipino	Depresión (145:1277)
Oncológicos	Alteraciones cognitivas (137:597) y pseudoalucinaciones (140:483)
Podofilina	<i>Delirium</i> (138:1505)
Prazosina	Trastornos severos de conducta en pacientes con estrés postraumático (165:774)

Procainamida	Manía (145:129)
Propranolol	Con dosis de 160 mg/día se ha presentado psicosis tóxica (138:850); las dosis terapéuticas pueden provocar depresión (139:92)
Quinolonas + antiinflamatorios no esteroideos o teofilina	Alucinaciones, estado confusional y crisis convulsivas
Ranitidina	Depresión (143:915) y manía (145:271)
Sibutramina	Exacerba o provoca la psicosis (157:2057)
Simpaticomiméticos (fenilefrina, teofilina, efedrina e isoe-fedrina)	Psicosis maniáticoforme (138:837)
Tamoxifeno (antiestrógeno)	Puede provocar depresión (165:650)
Timolol (antiglaucomatoso)	Depresión (150:524)
Tiroides	La terapia sustitutiva de tiroides en un mixedematoso ha provocado síndrome de Capgras (138:1506)
Trinitrato de glicerilo	Disfunción eréctil (134:922); este trastorno puede presentarse con diversos hipotensores
Vareniclina	Puede exacerbar los síntomas psicóticos en la esquizofrenia, provocar manía o depresión en el trastorno bipolar, y ocasionar depresión en las personas sin antecedentes (165:774)
Vitamina B ₁₂ (deficiencia)	Psicosis orgánica (140:218, 145:529), manía (141:300), depresión y pseudodemencia (157:715)

* Nota del editor: los números entre paréntesis se refiere en todos los casos al volumen y la página, respectivamente, de la revista *American Journal of Psychiatry*.

Apéndice 2

Efecto de los fármacos sobre la terapia electroconvulsiva

A menudo se requiere la administración de terapia electroconvulsiva (TEC) cuando el paciente está bajo tratamiento con diversos fármacos; por eso aquí se señalan algunas de las interacciones más significativas, partiendo del hecho de que se han estudiado muy poco bajo un diseño experimental adecuado.

Un aspecto que debe contemplarse siempre en la combinación de fármacos con TECs es el riesgo, ya que los cambios orgánicos de este tratamiento pueden afectar de manera significativa al paciente, por lo que, ante la duda, más vale eliminar cualquier fármaco antes de la aplicación de los electrochoques.

1. Asociación de psicofármacos con las TECs para coadyuvar al efecto terapéutico. Por ejemplo, la asociación con antidepresivos, por supuesto cuando el padecimiento a combatir es una depresión, no ha demostrado mayor beneficio; sin embargo, puede ser un factor de riesgo, en especial los que muestran una capacidad antimuscarínica intensa, como la amitriptilina y la amoxapina (148:809), que pueden provocar un estado confusional prolongado, entre otras alteraciones. La trazodona puede prolongar la crisis convulsiva (150:525), de manera que, desde el punto de vista estadístico, no es tan significativa la frecuencia con que se provocan efectos indeseables con la asociación de antidepresivos; no obstante, se recomienda administrarla en las dosis necesarias mínimas cuando sea indispensable. Las benzodiazepinas (147:1029) y el L-triptófano abaten la capacidad terapéutica de la TEC. El caso de la yohimbina todavía es un tratamiento experimental anec-

dótico que tendrá que repetirse con un diseño adecuado, ya que se ha reportado un efecto terapéutico aditivo.

La asociación de neurolépticos parece ser un recurso útil como fármaco tranquilizante para pacientes con gran agitación psicomotora, pero se desconoce si al abatir el umbral convulsivo permiten una mayor eficacia de la TEC. Al parecer resultan de ayuda en la manía y en la esquizofrenia, sin alterar otros aspectos relacionados con la salud de los pacientes.

Respecto a la utilidad de la cafeína, aún existen varias dudas, así como del efecto fisiológico que involucra; al parecer, no abate el umbral convulsivo, sino que prolonga la duración de la crisis (150:1543), lo cual parece ser beneficioso, ya que cierta duración es necesaria para una adecuada efectividad. La asociación de cafeína, antidepresivos y TEC se consideró útil para acortar el tiempo del efecto terapéutico, aunque a la fecha no se ha podido replicar ese estudio (150:1543).

2. Fármacos que pueden disminuir la eficacia de las TECs. Las benzodiazepinas, los barbitúricos y otros anticonvulsivantes pueden incrementar el umbral convulsivo, dificultando la inducción; aquí es importante valorar la medicación ansiolítica y somnífera para tales propósitos. Por otro lado, la abstinencia a estas mismas sustancias puede abatir el umbral convulsivo, en especial los de vida media ultracorta, como el triazolam, por lo que se considera más prudente bajar escalonadamente la dosis antes de la aplicación de una TEC, para evitar esta situación abstinenta.

La lidocaína, un fármaco antiarrítmico, incrementa el umbral convulsivo, de modo que se prefiere el propranolol, aunque puede presentarse de manera excepcional un paro cardíaco (141:298) con este betabloqueador.

Los IMAO pueden incrementar el riesgo de hipertensión arterial durante la TEC, por lo que no se recomienda su coadministración; incluso debe suspenderse dos semanas antes del tratamiento.

Con el litio se incrementa el riesgo de un síndrome orgánico cerebral con pérdida importante de la memoria y hallazgos neurológicos atípicos, menor beneficio terapéutico y apnea prolongada, de modo que, a pesar de algunos reportes exitosos y con una supuesta capacidad sinérgica (145:249), no se recomienda su administración conjunta.

La teofilina puede incrementar la duración del periodo convulsivo, en especial en dosis elevadas.

Los pacientes con medicación antiglaucomatosa pueden continuar con ella, salvo cuando estén tomando yoduro de ecotiopato (anticolinesterásico irreversible), el cual debe suspenderse antes de la TEC.

Los diabéticos también pueden continuar con su medicación, tanto hipoglucemiante como insulínica, aunque es común que se hagan ajustes de la dosis algunos días posteriores a la TEC.

En el caso de los pacientes epilépticos algunos médicos reducen la dosis de anticonvulsivos, en especial el fenobarbital y la fenitoína; sin embargo, esto no es tan necesario, tomando en cuenta que se requieren maniobras para que la inducción sea la más adecuada (Weiner y Coffey, 1988).

Existen algunos reportes de muerte con reserpina, por lo que está contraindicada su asociación (Fink, 1988).

Existen dudas importantes respecto a la asociación de anticolinérgicos muscarínicos de cualquier tipo —arriba se mencionaron los antidepresivos tricíclicos—, ya que pueden provocar un estado confusional prolongado (140:930); por ello, se recomienda suspenderlos si no constituyen una medicación indispensable.

La clonidina puede impedir la inducción de la TEC (140:1237).

FÁRMACOS QUE SE USAN PARA LA TEC

Con el objeto de evaluar algunas variables fisiológicas de importancia, se recomienda la colocación de un esfigmomanómetro, ECG y EEG frontal, además de mantener una vía venosa con solución salina o con dextrosa.

- **Anestésicos.** Se recomienda el metohexital sódico (no en México), que se puede usar a manera de bolo en dosis de 0.5 a 1 mg/kg; se prefiere esta sustancia en lugar del pentotal (3 mg/kg) cuando existen antecedentes de trastornos cardiovasculares, ya que altera en menor proporción estas variables. Cuando el paciente está muy agitado y no puede colocarse la infusión venosa se puede utilizar ketamina intramuscular de 6 a 10 mg/kg. En los pacientes ancianos, en quienes no se puede inducir bien la TEC, puede darse etomidato en dosis de 0.15 a 0.30 mg/kg (Fink, 1988).
- **Asociados.** Como relajante muscular se recomienda la succinilcolina en dosis de 0.5 a 1 mg/kg, con valoración del grado de parálisis motora. Como medicación preanestésica se recomienda la atropina, para reducir los efectos vagales de la crisis, en especial en los pacientes con problemas cardiovasculares; la atropina puede administrarse intramuscular entre 30 y 90 min o intravenosa en cinco minutos antes de la TEC; esta sustancia reduce la salivación. En los pacientes con antecedentes de hipertermia maligna se recomienda la administración de curare (de 3 a 6 mg/kg) o de atracurio (0.5 mg/kg), ya que existen reportes de que la succinilcolina puede provocar esta patología (143:1027).

A los pacientes con hipertensión arterial se les puede aplicar 1 o 2 tabletas (de 0.3 a 0.6 mg) de nitroglicerina bajo la lengua entre dos y cuatro minutos antes de la

TEC; si la hipertensión llega a ser severa, se recomienda la administración de un bloqueador ganglionar, como el trimetafan (250 mg), disuelto en 250 mL de agua con dextrosa a goteo intravenoso hasta lograr una presión sistólica de entre 100 y 120 mmHg antes de la TEC. La determinación frecuente de la presión arterial durante la TEC y después de ella es imprescindible en estos casos, ya que puede subir o bajar de manera significativa, pero una baja en los hipertensos por lo general no precisa una intervención adicional, ya que el aparato cardiovascular tiende a restablecerse.

Los pacientes con un trastorno en el ritmo cardíaco tienen que valorarse con precaución. No se recomiendan la lidocaína ni la fenitoína, porque pueden abatir la inducción.

Apéndice 3

Toxicología

SOBREDOSIS

Los esquemas de tratamiento que aquí se proporcionan están planteados para los adultos, pero también pueden utilizarse en los niños cuando se tomen en cuenta el peso corporal y otras variables.

Cuando no existe un antagonista específico el manejo básico de una sobredosis es sintomático y de soporte, y cualquier otra aproximación es secundaria. Todos los procedimientos encaminados a tratar la sobredosis de una sustancia en particular —lavado gástrico, un antídoto, los mecanismos que facilitan la excreción de las sustancias, como la diálisis, diuresis forzada, etc.— se llevan a cabo después de que las funciones vitales estén aseguradas.

En el caso de las benzodiazepinas, que son los fármacos más utilizados con fines suicidas, es suficiente el antagonista (flumazenil) y el tratamiento de soporte para que el paciente se recupere; no obstante, las combinaciones con otros depresores y patologías intercurrentes pueden agravar el cuadro.

En el paciente que muestra algunos síntomas es importante determinar las condiciones de las funciones respiratoria y cardíaca, y los reflejos pupilares, corneales, deglutorios y osteotendinosos.

Cuando las funciones vitales estén comprometidas o exista una pérdida de conciencia deberán aplicarse las medidas de soporte adecuadas.

Si un paciente está asintomático se debe inducir el vómito; si después de la administración del emético se altera la conciencia y se inicia el vómito se debe proteger al paciente con la inserción de un tubo endotraqueal inflable. Si no se obser-

van manifestaciones importantes deben administrarse suficientes líquidos por vía oral, para obtener una cantidad de vómito adecuada. Después de ello, pueden administrarse 100 g de carbón activado en agua por vía oral, con el fin de que adsorba el fármaco no absorbido. En los pacientes asintomáticos puede llevarse a cabo un lavado gástrico con una cánula de grueso calibre —del 34.

Cuando el paciente presenta algunos síntomas todo el tratamiento debe encaminarse a mantener las funciones vitales antes de iniciar cualquier otro tratamiento, de tal modo que cuando está en coma se debe proporcionar inmediatamente la ayuda respiratoria y de la función cardíaca.

Para iniciar la ayuda respiratoria debe examinarse bien la boca, eliminar los materiales externos, que incluyen dentaduras y otros elementos; la posición de la cabeza debe ser la adecuada para evitar una respiración sonora, así como impedir que se regurgite el contenido del aparato digestivo. En ausencia de respiración se debe proporcionar boca a boca o mediante el aparato de presión positiva. Hay que succionar el exceso de secreciones, con el fin de preparar la inserción del tubo endotraqueal. Es importante percatarse de que el tórax se expanda con simetría y los sonidos de la respiración sean audibles en los dos campos pulmonares, así como valorar la ventilación adecuada con la determinación de los gases sanguíneos.

Se recomienda que un ayudante asegure la ventilación mientras que el otro trabaja en la permeabilización de una vena con un catéter, para iniciar la aplicación de líquidos intravenosos, tales como lactato de Ringer o solución salina normal, en una proporción de 150 mL por hora para un adulto. Como la intoxicación por sedantes provoca una hipotensión por una hipovolemia relativa, resultado de una deshidratación, la proporción de la infusión intravenosa debe incrementarse de 10 a 20 mL por minuto cuando la presión sistólica se encuentre por debajo de 80 mmHg. Cuando el paciente se coloca en posición de Trendelenburg se corrigen con rapidez algunos grados de hipotensión. Se requiere un catéter para valorar la presión venosa central cuando se esté infundiendo al paciente con mucho líquido y durante todo el periodo en que se realicen las medidas de soporte intensivas. Un ECG de base debe registrarse tan pronto como las funciones vitales se aseguren, ya que los trastornos en la conducción cardíaca pueden llevar a la sospecha de fármacos específicos, como los antidepresivos tricíclicos, entre otros.

Es conveniente mantener una adecuada perfusión tisular, la cual se obtiene con una presión sistólica de entre 80 y 100 mmHg; la excreción urinaria es un indicador útil de una adecuada perfusión tisular.

Debe colocarse una sonda vesical permanente desde el inicio del tratamiento de cualquier paciente sobredosificado e inconsciente, con el fin de valorar el volumen residual de orina; los especímenes deben conservarse para el urianálisis, que debe incluir gravedad específica, titulaciones de fármacos y cantidad de orina en 24 h; asimismo, hay que determinar la excreción urinaria cada hora, para cono-

cer el balance de líquidos. La supresión inmediata y abrupta de orina se presenta sobre todo por obstrucción del catéter; en estos casos hay que tomar las medidas adecuadas. Ante la presencia de anuria se deben evaluar las funciones cardíaca y renal. La falta de obtención de una cantidad urinaria adecuada después del vaciado original de la vejiga puede reflejar una deshidratación no compensada o una hipovolemia relativa. La administración de diuréticos en estas condiciones puede agravar la patología básica y provocar una hipotensión intratable. Si se administra un vasopresor en estas condiciones se puede precipitar una insuficiencia renal; por ello las soluciones de electrolitos o los expansores transitorios de volumen se prefieren en sangre total o plasma, con el objeto de evitar una insuficiencia cardíaca congestiva cuando el tono vascular normal se restablezca; en el momento en que regresa dicho tono la excreción de orina se incrementa abruptamente, excediendo 1 L por hora. Una diuresis profusa puede preceder la presencia de reflejos osteotendinosos y manifestar generalmente una disminución en la depresión del sistema nervioso central.

Ante la sospecha del consumo de algunas sustancias corrosivas no debe llevarse a cabo el lavado gástrico hasta que se demuestre que no hay destrucción de las mucosas de la boca o del esófago.

Se recomienda el lavado gástrico cuando la ingestión del fármaco no haya ocurrido más de seis horas antes y cuando no existan ruidos intestinales audibles, no importa el tiempo previo en que haya tomado el fármaco. El contenido gástrico debe aspirarse para su análisis antes del lavado. Se recomienda aplicar entre 300 y 500 mL de líquido instilado entre uno y dos minutos, dejándolo un minuto y drenándolo por gravedad en un periodo de tres a cuatro minutos; se recomiendan 3 L más después de obtener el agua de lavado limpia del estómago.

La administración de carbón activado sirve para que adsorba una gran cantidad de fármacos y se eliminen a través de las heces; por el tubo de lavado pueden dejarse 100 g de carbón activado en 350 mL de agua después de que el estómago se aspira y lava adecuadamente. Esto es de particular utilidad cuando el fármaco tiene una circulación enterohepática, ya que en el momento en que se vierte por medio de la bilis al intestino el fármaco es atrapado por el carbón y luego excretado. Resulta de particular utilidad también con los antidepresivos tricíclicos y los digitálicos; no es efectivo con el cianuro y los electrolitos pequeños, como el sodio, el potasio, los ácidos o las bases minerales.

En caso de que se disponga de un antídoto, éste deberá aplicarse de inmediato; hay que evitar la administración de fármacos innecesarios, como los estimulantes del sistema nervioso central.

Un estado de coma por sedantes puede persistir por algunos días, mientras que una apnea total pero con respirador puede permanecer durante cinco días con EEG isoelectrico durante 36 h se ha reportado con estos fármacos, sobreviviendo el paciente sin secuelas neurológicas. El cuidado debe continuar en una unidad

de cuidados intensivos, con valoración de temperatura, presión sanguínea, pulso, frecuencia respiratoria, ECG, presión venosa central, balance de líquidos, electrolitos y gases sanguíneos, así como con un tratamiento apropiado de estas anormalidades.

El cuidado respiratorio incluye la succión frecuente de las secreciones traqueales, así como los cambios de posición corporal y rayos X frecuentes del tórax. Los tubos endotraqueales deben cambiarse bajo la supervisión de un especialista, lo mismo que la práctica de la traqueotomía.

La neumonía por aspiración y las infecciones subsiguientes son las complicaciones indeseables más frecuentes, cuyo tratamiento consiste en una succión traqueal vigorosa y antibióticos; el edema intersticial es común en casos de coma profundo y usualmente representa un incremento en la permeabilidad capilar más que una sobrehidratación; los esteroides por la vía parenteral son de ayuda en estas condiciones. Siempre que se observen signos neurológicos de lateralización y el paciente esté inconsciente debe sospecharse la presencia de trauma cerebral.

Además de los resultados del fármaco ingerido, otras fuentes de información, como son los parientes y envases o cajas vacías, pueden cambiar la orientación de la terapia; en ocasiones se encuentran múltiples sustancias y las instrucciones para el manejo deberán consultarse en los apartados específicos.

Se recomienda que el tratamiento de las sobredosis lo realice un médico conocedor de los procedimientos más importantes utilizados en estos casos, así como de la sustancia involucrada y de la respuesta del organismo ante tal agresión.

CHOQUE ANAFILÁCTICO

Aunque es una patología poco común, resulta ser amenazante para la vida. Las medidas esenciales de inicio son las siguientes:

1. Ante la presencia de un incremento de la sudoración, mareo y cianosis debe interrumpirse inmediatamente la administración de la sustancia que se esté aplicando por cánula, vena u otra vía parenteral.
2. Canalizar inmediatamente otra vena.
3. Mantener la cabeza por debajo del nivel corporal, con el fin de que se oxigene el cerebro.
4. Las vías respiratorias deben permanecer libres.
5. Los fármacos que deben administrarse de inmediato incluyen:
 - Adrenalina intravenosa; diluir 1 mL de una solución de 1:1 000 en 10 mL de agua bidestilada y administrar al principio 1 mL de esta solución, vigilando el pulso y la presión arterial; su aplicación debe ser lenta; es nece-

sario permanecer atentos a los trastornos del ritmo cardíaco. Puede repetirse una dosis similar en caso necesario.

- Posteriormente se aplican sustitutos de volumen, como expansores del plasma, albúmina humana y solución electrolítica completa.
- Finalmente se aplican glucocorticoides por vía intravenosa, por ejemplo de 250 a 1 000 mg de prednisona o su equivalente; este glucocorticoide puede repetirse según las necesidades.

6. En seguida se controla al paciente según los requerimientos del momento.

RIESGO PARA EL FETO DE LOS FÁRMACOS TOMADOS DURANTE EL EMBARAZO, SEGÚN LA *FOOD AND DRUG ADMINISTRATION*

- A: ningún riesgo comprobado; hasta la fecha, los estudios no han demostrado riesgo alguno para el feto.
- B: no existe evidencia de riesgo para los humanos.
- C: el riesgo no puede descartarse; sin embargo, los beneficios pueden justificar el riesgo potencial.
- D: sí existe riesgo; los estudios señalan claramente que estas sustancias pueden provocar alteraciones en el feto; no obstante, los potenciales riesgos se deberán aquilatar contra los beneficios, dependiendo de cada patología.
- X: contraindicados totalmente durante el embarazo, ya que los riesgos superan cualquier beneficio.

FÁRMACOS DE ABUSO

Sustancias que pueden provocar farmacodependencia:

- C.I: inútiles terapéuticamente; pueden ocasionar dependencia física o psíquica.
- C.II: útiles en la terapéutica, pero con un elevado riesgo de dependencia severa física y psíquica.
- C.III: abuso potencial; pueden llevar a una dependencia física o psíquica de intensidad moderada o leve.
- C.IV: riesgo mínimo de abuso; pueden provocar una dependencia física o psíquica de baja intensidad en condiciones especiales.

Referencias

1. **Aghajanian GK, Sanders Bush E:** Serotonin. En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C: *Neuropsychopharmacology. The fifth generation of progress*. Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
2. **Alberts B, Bray D, Lewis J et al.:** Molecular biology of the cell. 3ª ed. Nueva York, Garland, 1994.
3. **Ambrosini PJ:** Pharmacotherapy in child and adolescent major depressive disorder. En: Melzer HY: *Psychopharmacology. The third generation of progress*. Nueva York, Raven Press, 1987.
4. **Arato M, Tothfaiusi L, Banki CM:** Serotonin and suicide. *Biol Psychiat* 1989;25(Suppl 7A):196A–197A.
5. **Aronsoa JK:** ABC of monitoring drug therapy. *Br Med J Books* 1993.
6. **Asberg M, Bertilsson L, Martensson B:** CSF monoamine metabolites in melancholia. *Acta Psychiatr Scand* 1984;69:201–209.
7. **Ashby CR Jr, Edwards E, Wang RY:** Electrophysiological evidence for a functional interaction between 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in the medial prefrontal cortex: an iontophoretic study. *Synapse* 1994;17:173–181.
8. **Ashford J, Ford C:** Use of MAOI in elderly patients. *Am J Psychiatr* 1979;136:1466–1467.
9. **Baldessarini RJ:** Drugs and the treatment of psychiatric disorders: depression and mania. En: Hardman JG, Limbird LE: *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10ª ed. 2001.
10. **Barry JJ, Schatzberg AF:** Trazodone and nefazodone. En: Kaplan HI, Sadock BJ: *Comprehensive textbook of psychiatry*. 6ª ed. Williams & Wilkins, 1995:2089.
11. **Baumann, Rochat:** *International clinical psychopharmacology*. 1995.
12. **Beauchclair L, Radoi Andraous D, Chouinard G:** Selective serotonin–noradrenaline reuptake inhibitors. En: Sadock BJ, Sadock VA: *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 7ª ed. 2000:2427.
13. **Bersani G, Grispini A, Marini S et al.:** 5-HT₂ antagonist ritanserin in neuroleptic-in-

- duced Parkinsonism: a double-blind comparison with orphenadrine and placebo. *Clin Neuropharmacol* 1990;13:500–506.
14. **Biederman J:** Clonazepam in the treatment of prepuberal children with panic-like symptoms. *J Clin Psychiat* 1987;48:38–41.
 15. **Biederman J:** En: Wiener JM (ed.): *Textbook of child & adolescent psychiatry*. Am Psychiatr Press, 1991.
 16. **Bloom FE:** Neurotransmission and the central nervous system. En: Hardman JG, Limbird LE: *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9ª ed. 1996:276.
 17. **Bolden WC, Richelson E:** Blockade by newly developed antidepressants of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes. *Life Sci* 1993;52:1023–1029.
 18. **Boulenger JP, Huusom Akt, Florea J, Baekdal T, Sarchiapone M:** A comparative study of long-term treatment with escitalopram and paroxetine in severely depressed patients. *Curr Med Res Opin* 2006;22(7):1331–1341.
 19. **Bourson A, Borroni E, Austin RH et al.:** Determination of the role of the 5-HT₆ receptor in the rat brain: a study using antisense oligonucleotides. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274:173–180.
 20. *British Pharmacopoeia 2000*. Department of Health Stationery Office Agencies, 2000.
 21. **Brotman AW, Falk WE, Gelenberg AJ:** Pharmacologic treatment of acute depressive subtypes. En: Melzer HY: *Psychopharmacology. The third generation of progress*. Nueva York, Raven Press, 1987:1031–1040.
 22. **Burrows GD, Maguire KP, Norman TR:** Antidepressant efficacy and tolerability of the selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine: a review. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (Suppl 14):4–7.
 23. **Campbell M, Spencer EK, Kowalik SC, Erlenmeyer KL:** Schizophrenic and psychotic disorders. En: Wiener JM (ed.): *Textbook of child & adolescent psychiatry*. American Psychiatric Press, 1991.
 24. **Cassady SL, Thaker GK:** Addition of fluoxetine to clozapine. *Am J Psychiatr* 1992;149:1274.
 25. **Cassem EH:** Depression secondary to medical illness. *Review of psychiatry* 7. American Psychiatric Press, 1988:256.
 26. **Cheung AH, Dewa CS, Levitt AJ, Zuckerbrot RA:** Pediatric depressive disorders: management priorities in primary care. *Curr Opin Pediatr* 2008;20(5):551–559.
 27. **Chiang C, Aston-Jones G:** A 5-hydroxytryptamine-2 agonist augments gamma-aminobutyric acid and excitatory aminoacid inputs to noradrenergic locus coeruleus neurons. *Neurosci* 1993;54:409–420.
 28. **Clark AJ:** *The mode of action of drugs in cells*. Londres, Arnold, 1933.
 29. **Coccaro EF, Kavoussi RJ, Oakes M et al.:** 5-HT 2A/2C receptor blockade by amesergide fully attenuates prolactin response to d-fenfluramine challenge in physically healthy human subjects. *Psychopharmacology* 1996;126:24–30.
 30. **Conwell Y, Nelson JC, Kim K:** Elderly patients admitted to the psychiatric unit of a general hospital. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:35–41.
 31. **Crossley NA, Bauer M:** Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2007;68:935–940.
 32. **Cummings JL:** Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatr* 1994;151:443–454.
 33. **Davis JM, Janicak PG:** Risperidone: a new, novel (and better?) antipsychotic. *Psychiatr Ann* 1996;26:78–87.

34. **DeVane CL:** Pharmacokinetics of the new antidepressants: clinical relevance. *Am J Med* 1994;97(Suppl 6A):3–13.
35. **Dostert P, Benedetti MS, Poggesi I:** Review of the pharmacokinetics and metabolism of reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; Suppl 1:S23–S35.
36. **DSM-IV TR:** *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. 2002.
37. **Duman RS:** Neurotrophic factors and regulation of mood: role of exercise, diet and metabolism. *Neurobiology Aging* 2005;26S:S88–S93.
38. **Edwards JG, Inman WH, Wilton L, Pearde GL:** Prescription monitoring of 10 401 patients treated with fluvoxamine. *Br J Psychiat* 1994;164:387–395.
39. **Eglen RM, Jasper JR, Chang DJ et al.:** The 5-HT₇ receptor: orphan found. *Trends Pharmacol Sci* 1997;18:104–107.
40. **Enzer NB, Cunningham SD:** En: Wiener JM (ed.): *Textbook of child & adolescent psychiatry*. American Psychiatric Press, 1991.
41. **Ershefsky L:** Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl 11):12–24. Discussion 25.
42. **Everett GM, Tolman JEP:** *Mode of action of rawolfia alkaloids and motor activity*. Biological psychiatry. Nueva York, Masserman, Grune & Stratton, 1959.
43. **Fawcett J:** Antidepressants: partial response in chronic depression. *Br J Psychiat* 1994;165 (Suppl 26):37–41.
44. **Ferris CF:** Serotonin diminishes aggression by suppressing the activity of the vasopressin system. *Ann NY Acad Sci* 1996:794.
45. **Fink M:** Convulsive therapy: a manual of practice. En: Frances AJ, Hales RE (eds.): *Annual review*. Vol. 7, American Psychiatric Association, 1988.
46. **Foa EB:** Failure in treating obsessive–compulsives. *Behav Res Ther* 1979;17:169–176.
47. **Foster RW:** *Basic pharmacology*. Butterworth–Heinemann, 1996.
48. **Frye RF, Matzke GR:** Drug therapy individualization for patients with renal insufficiency. En: Dipiro JT et al.: *Pharmacotherapy. A pathophysiologic approach*. 4ª ed. Cap. 47. Nueva York, Elsevier, 2000:872–889.
49. **Fyer AJ, Mannuzza S, Endicott J:** Differential diagnosis and assessment of anxiety: recent developments. En: Melzer HY (ed.): *Psychopharmacology. The third generation of progress*. Nueva York, Raven Press, 1987.
50. **Gellman RL, Aghajanian GK:** Serotonin 2 receptor mediated excitation of interneurons in piriform cortex: antagonism by atypical antipsychotic drugs. *Neurosci* 1994;58:512–525.
51. **Gibaldi M:** *Drug therapy 2000*. McGraw–Hill, 2000.
52. **Gilliam TC, Kandel ER, Jessell TM:** Genes and behavior. En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of neural science*. 4ª ed. Nueva York, McGraw–Hill, 2000:36.
53. **Gjerris A:** Do concentrations of neurotransmitters in lumbar CSF reflect cerebral dysfunction in depression? *Acta Psychiat Scand* 1988;345:21–24.
54. **Glassman A:** Cigarette smoking. *Am J Psychiat* 1993;150(4):546–553.
55. **Goff DC, Brotman AW, Waites M, McCormick S:** Trial of fluoxetine added to neuroleptics for treatment-resistant schizophrenic patients. *Am J Psychiat* 1990;147:492–494.
56. **Goodwin F, Roy B:** Treatment of bipolar disorders. *Ann Rev Am Psychiat Ass* 1987;6:81–107.
57. **Grady TA, Piggot TA, L'Heureux F, Hill JL, Bernstein SE et al.:** Double-blind study of adjuvant buspirone for fluoxetine-treated patients with obsessive–compulsive disorder. *Am J Psychiat* 1993;150:819–821.
58. **Grebb JA:** Serotonin-specific reuptake inhibitors. En: Kaplan HI, Sadock BJ: *Comprehensive textbook of psychiatry*. 6ª ed. Williams & Wilkins, 1995:2054.

59. **Greil W, Krüger R, Rosnagi G, Schertel M, Walther A:** Prophylactic treatment of affective disorders with carbamazepine and oxcarbazepine. En: Pichot P, Berner P, Wolf R, Thau K: *Psychiatry. The state of the art*. Vol. 3. Nueva York, Plenum Press, 1985:491–494.
60. **Grottick AJ, Corrigan WA, Higgs GA:** Activation of 5-HT_{2C} receptors reduce the locomotor and rewarding effects of nicotine. *Psychopharmacology* 2001:830.
61. **Goodman W, Bose A, Wang Q:** Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: pooled results from double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord* 2005; 87(2–3):161–167.
62. **Herskowitz J:** Neurologic presentations of panic disorder in childhood and adolescence. *Dev Med Child Neurol* 1986;28:617–623.
63. **Herzog DB, Beresin EV:** Anorexia nervosa. En: Wiener JM (ed.): *Textbook of child & adolescent psychiatry*. American Psychiatric Press, 1991.
64. **Himmelfoch JM:** En: Kaplan HI, Sadock BJ: *Comprehensive textbook of psychiatry*. 6ª ed. Williams & Wilkins, 1995:2038.
65. **Hirschfeld et al.:** Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorders. *Am J Psychiat* 1994;151(Suppl):1–36.
66. **Hirschfeld RMA, Cross CK:** Clinical psychopathology and diagnosis in relation to treatment of affective disorders. En: Melzer HY: *Psychopharmacology. The third generation of progress*. Nueva York, Raven Press, 1987:1021–1029.
67. **Howell C, Marshall C, Opolski M, Newbury W:** Management of recurrent depression. *Aust Fam Physician* 2008;37(9):704–708.
68. **Hyttel J:** Comparative pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. *Nord J Psychiatry* 1993;47(Suppl 30):5–12.
69. **Insel TR, Murphy DL, Cohen RM:** Obsessive-compulsive disorder: a double blind trial of clomipramine and clorgyline. *Arch Gen Psychiat* 1983;64:605–612.
70. **İtil TM:** New psychotropic drug trials in Turkey. *Psychopharm Bull* 1975;11(2):5–10.
71. **Jefferson JW, Greist JH:** Lithium. En: Kaplan, Sadock: *Comprehensive textbook of psychiatry*. 7ª ed. Williams & Wilkins, 2000.
72. **Jenike MA, Bear L, Minichiello WE:** *Obsessive-compulsive disorders*. Year Book Medical Publisher, 1986.
73. **Jenike MA:** Monoamine oxidase inhibitors as treatment for depressed patients with primary degenerative dementia (Alzheimer's disease). *Am J Psychiat* 1985;142:763–764.
74. **Leysen JE, Janssen PMF, Heylen L, Gommeren W, van Gompel P et al.:** Interacciones de los nuevos antipsicóticos con los receptores sinápticos: relación con los efectos farmacodinámicos y clínicos. *Psych Clin Pract* 1998;2(Supl 1):S3–S17.
75. **Karalleidd LD, Henry JA:** *Handbook of drug interactions*. Arnold, 1998.
76. **Karasu TB, Docherty JP, Gelenberg A, Kupfer DJ, Merriam AE et al.:** Practice guideline for major depressive disorders in adults. *Am J Psychiat* 1993;150(4 Supp):1–23.
77. **Kasper S, Spadone C, Verpillat P, Angst J:** Onset of action of escitalopram compared with other antidepressants: results of a pooled analysis. *International Clinical Psychopharmacology* 2006;21(2):105–110.
78. **Katz JL:** Eating disorders and substance abuse disorders. *Review of psychiatry*. No. 11. American Psychiatric Press, 1992.
79. **Keitner GI, Ryan CE, Miller IW, Kohn R, Epstein NB:** 12-months outcome of patients with major depression and comorbid psychiatric or medical illness. *Am J Psychiat* 1991; 148:345–350.
80. **Keller MB, Lavori PW, Endicott J, Coryell W et al.:** *Am J Psychiat* 1983;140:689–694.
81. **Kersey JE, Nemeroff CB:** Selective serotonin reuptake inhibitors. En: Kaplan HI, Sadock

- BJ: *Comprehensive textbook of psychiatry*. 7ª ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 2432.
82. **Kessel JB, Simpson GM:** Tricyclic and tetracyclic drugs. En: Kaplan HI, Sadock BJ: *Comprehensive textbook of psychiatry*. 6ª ed. Williams & Wilkins, 1995.
 83. **Kluft RP:** Multiple personality disorder. En: Tasman A, Goldfinger SM (eds.): *Annual review*. Vol. 10. American Psychiatric Association, 1991.
 84. **Knutson B, Cole S, Wolkowitz O, Reus V, Chan T et al.:** Serotonergic intervention increases affiliative behavior in humans. En: *The integrative neurobiology of affiliation*. *Ann NY Acad Sci* 1997;807:492.
 85. **Laurence DR:** *Clinical pharmacology*. Nueva York, Churchill Livingstone, 1997.
 86. **Lenox RH, Frazer A:** Mechanism of action of antidepressants and mood stabilizers. En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C: *Neuropsychopharmacology. The fifth generation of progress*. Lippincott Williams & Wilkins, 2002:1152.
 87. **Lexapro® (escitalopram) IPP.** Lundbeck, 2009.
 88. **Lill J, Bauer LA, Horn JR, Hansten PD:** Cyclosporine–drug interactions and the influence of patient age. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:1579–1584.
 89. **Loewenstein RJ:** Psychogenic amnesia and psychogenic fugue: a comprehensive review. En: Tasman A, Goldfinger SM (eds.): *Annual review*. Vol 10. American Psychiatric Association, 1991.
 90. **Marks IM:** Are there anticomulsive or antiphobic drugs? Review of the evidence. *Br J Psychiat* 1983;143:338–347.
 91. **Martin J:** Cytochrome P450 drug interactions: are they clinically relevant? *Aust Prescr* 2001;24:10–12.
 92. **Mavissikalian M, Turner AM, Michelson L et al.:** Tricyclic antidepressants in obsessive–compulsive disorder: antiobsessional or antidepressant agents. *Am J Psychiat* 1985;142: 572–576.
 93. **McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Holzer CH, Barr LC et al.:** Limited therapeutic effect of addition of buspirone in fluvoxamine–refractory obsessive–compulsive disorder. *Am J Psychiat* 1993;150:647–649.
 94. **Mendels J:** Sertraline. En: Kaplan HI, Sadock BJ: *Comprehensive textbook of psychiatry*. 6ª ed. Williams & Wilkins, 1995:2069.
 95. **Mendelson WB:** Medication in the treatment of sleep disorders. En: Meltzer HY: *Psychopharmacology. A third generation of progress*. Nueva York, Raven Press, 1987:1305–1311.
 96. **Mitchell JM:** Psychopharmacology of anorexia nervosa. En: Meltzer HY: *Psychopharmacology. The third generation of progress*. Raven Press, 1987.
 97. **Mojtabai R, Olfson M:** National patterns in antidepressant treatment by psychiatrists and general medical providers: results from the National Comorbidity Survey Replication. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1307.
 98. **Montgomery SA:** Reboxetine is a selective noradrenaline reuptake inhibitor (NARI). *J Psychopharmacol (Oxf)* 1997;11(Suppl 4):S9–S15.
 99. **Muller WE, Rossol R:** Effects of *Hypericum* extract on the expression of serotonin receptors. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7(Suppl 1):63S–64S.
 100. **Nestler E, Duman R:** Neurotransmitter and signal transduction. En: Davis, Charney, Coyle, Nemeroff (eds.): *Neuropsychopharmacology. The fifth generation of progress*. Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
 101. **Nies AS, Spielberg SP:** Principles of therapeutics. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 9ª ed. 1996:43.
 102. **Norman, Burrows:** *J Neural Transm* 1989;28(5):53–63.

103. **Nunes EV, McGrath PJ, Quitkin FM, Steward JP, Harrison W *et al.*:** Imipramine treatment of alcoholism with comorbid depression. *Am J Psychiat* 1993;150:963–965.
104. **Ordway GA, Klimek V, Mann JJ:** Neurocircuitry of mood disorders. En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C (eds.): *Neuropsychopharmacology. The fifth generation of progress*. Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
105. **Papakostas GI:** Tolerability of modern antidepressants. *J Clin Psychiat* 2008;69(Suppl E1):8–13.
106. **Pato MT, Zohar–Kadouch R, Zohar J, Murphy DL:** Return of symptoms after discontinuation of clomipramine in patients with obsessive compulsive disorders. *Am J Psychiat* 1988;142:1521–1525.
107. **Patrick G, Combs G, Gavagan T:** Initiating antidepressant therapy? Try these 2 drugs first. *J Fam Pract* 2009;58(7):365–369.
108. **PDR Physicians' desk reference.** Medical Economics Company. Edition 54. 2000.
109. **Pehek EA:** Local infusion of the serotonin antagonist ritanserin or ICS205 930 increases *in vivo* dopamine release in the rat medial prefrontal cortex. *Synapse* 1996;24:12–19.
110. **Pfefferbaum B, Overall JE, Boren HA:** Alprazolam in the treatment of anticipatory and acute situational anxiety in children with cancer. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry* 1987;26:532–535.
111. **PGR (Physicians Gen Rx):** *The complete drug reference*. Mosby, 1996.
112. **Pomerleau OF:** Nicotine and the central nervous system: bio-behavioral effects of cigarette smoking. *Am J Med* 1992;93(1A):2S–7S.
113. **Post RM, Uhde TW:** *Clinical approaches to treatment-resistant bipolar illness. Annual review*. No. 6. American Psychiatric Association, 1987:125–150.
114. **Potter WZ, Rudorfer MV, Leiseur P:** Biochemical effects of selective serotonin reuptake inhibitors in man. En: Gastpar M, Wakelin JS (eds.): *Selective 5-HT reuptake inhibitors in man. Novel or commonplace agents?* Basel, Karger, 1988:18–20.
115. **Preskorn SH:** *Clinical pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors*. Professional Communications, 1996.
116. **Price LH, Conwell Y, Nelson JC:** Lithium augmentation of combined neuroleptic–tricyclic treatment in delusional depression. *Am J Psychiat* 1991;140:318–322.
117. **Prien RF:** Somatic treatment of unipolar depressive disorder. En: Frances AJ, Hales RE (eds.): *Review of psychiatry*. Vol. 7. American Psychiatric Press, 1988:213–234.
118. **Puig–Antich J, Perel JM, Chambers WJ:** Imipramine treatment of prepubertal major depressive disorders. *Psychopharmacol Bull* 1980;16(1):25–27.
119. **Pynoos RS:** En: Wiener JM (ed.): *Textbook of child & adolescent psychiatry*. American Psychiatric Press, 1991.
120. **Rabkin JG, Rabkin R, Harrison W, Wagner G:** Effect of imipramine on mood and enumerative measures of immune status in depressed patients with HIV illness. *Am J Psychiat* 1994;151:516–523.
121. **Rapoport JL, Quinn PO, Bradbard G *et al.*:** A double-blind comparison of imipramine and methylphenidate treatments of hyperactive boys. *Arch Gen Psych* 1974;30:789–793.
122. **Riddlesberger MM, Cohen HL, Glick PL:** The swallowed toothbrush. *Pediat Radiol* 1991;21:262–264.
123. **Ross EM:** Pharmacodynamics. En: Hardman JG, Limbird LE: *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9ª ed. 1996:29.
124. **Rowland M, Torer T:** *Clinical pharmacokinetics*. Lippincott Williams & Wilkins, 1995.
125. **Roy–Byrne PP, Wingerson D:** Pharmacotherapy of anxiety disorders. *Review of psychiatry*. Vol. 11. American Psychiatric Press, 1992.

126. **Ruigt GSF, Kemp B, Groenhout CM, Kemphuisen HAC:** Effect of the antidepressant ORG-3770 on human sleep. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:551–554.
127. **Sanders–Bush E, Mayer SE:** 5–hydroxytryptamine (serotonin) receptor and antagonists. En: Hardman JG, Limbird LE: *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9ª ed. 1996:249.
128. **Schatzberg AF:** En: Kaplan HI, Sadock BJ: *Comprehensive textbook of psychiatry*. 6ª ed. Williams & Wilkins, 1995:2056.
129. **Schweizer E, Pohl R, Balon R:** Lorazepam vs. alprazolam in the treatment of panic disorders. *Pharmacopsychiatry* 1990;23:90–93.
130. **Shank RP, Vaught JL, Pelley KA, Setler PE, McComsey DF et al.:** McN–5652: a highly inhibitor of serotonin uptake. *J Pharm Exp Ther* 1988;247:1032–1038.
131. **Shea MT, Elkin I, Hirschfeld RMA:** Psychotherapeutic treatment of depression. En: *Review of psychiatry*. Vol. 7. American Psychiatric Press, 1988:235–255.
132. **Siris SG, Cutler J, Owen K, Mason S, Gingerich S et al.:** Adjunctive imipramine maintenance treatment in schizophrenic patients with remitted postpsychotic depression. *Am J Psychiat* 1989;146:1495–1497.
133. **Slaughter, Edwards:** *Ann Pharmacotherapy* 1995;19:619.
134. **Sleight AJ, Boess FG, Bourson A et al.:** 5–HT₆ and 5–HT₇ receptors: molecular biology, functional correlates and possible therapeutic indications. *DN & P* 1997;10:214–224.
135. **Sohlberg S:** *Acta Psychiat Scand* 1990;361(Suppl):29–33.
136. **Soloff P:** Psychopharmacological therapies in borderline personality disorders. En: Tasman A, Hales RE, Frances AJ: *Annual review*. Vol 8. American Psychiatric Association, 1989.
137. **Sorensen SM, Kehne JH, Fadayel GM et al.:** Characterization of the 5–HT₂ receptor antagonist MDL 100907 as a putative atypical antipsychotic: behavioral, electrophysiological and neurochemical studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;266:684–691.
138. **Spar JE:** *Organic mood syndrome, in treatments of psychiatric disorder: a task force report of American Psychiatric Association*. 1989:1898–1924.
139. **Stefanski R, Goldberg SR:** Serotonin 5–HT₂ receptor antagonists–potential in the treatment of psychiatric disorders. *CNS Drugs* 1997;7:388–409.
140. **Spadone C:** Effects of escitalopram on anxiety symptoms in depression. *Encephale* 2002;28(5 Pt 1):461–465.
141. **Stein D et al.:** Escitalopram in obsessive–compulsive disorder: a randomized, placebo–controlled, paroxetine referenced, fixed dose: a meta–analytic study. *Curr Med Res Opin* 2007;23(4):701–711.
142. **Steinberg M:** The spectrum of depersonalization: assessment and treatment. En: Tasman A, Goldfinger SM: *Annual review*. Vol. 10. American Psychiatric Association, 1991.
143. **Steward JA, Drake F, Winokur G:** Depression among medically ill patients. *Dis Nerv Sis* 1965;26:479–485.
144. **Strain JJ, Fulop G:** Mood disorders and medical illness. En: *Review of psychiatry II*. American Psychiatric Press, 1992:453.
145. **Stroebe CF, Szarek BL, Glueck BC:** Use of clomipramine in treatment of obsessive–compulsive symptomatology. *J Clin Psychopat* 1984;4:98–100.
146. **Sullivan GM, Coplan JD:** Anxiety disorders: biochemical aspects. En: Sadock BJ, Sadock VA: *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 7ª ed. 2000:1450.
147. **Sunkureddi K, Markovitz P:** Trazodone treatment of obsessive–compulsive disorder and trichotillomania (letter). *Am J Psychiat* 1993;150:523–524.
148. **Sussman N:** Bupropion. En: Kaplan HI, Sadock BJ: *Comprehensive textbook of psychiatry*. 6ª ed. Williams & Wilkins, 1995:1951.

149. **Svensson TH, Mathé JM, Anderson JL et al.:** Mode of action of atypical neuroleptics in relation to the phencyclidine model of schizophrenia: role of 5-HT₂ receptors and α 1-adrenoreceptor antagonism. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:11S–18S.
150. **Szadoczky E, Falus A, Arato M:** Phototherapy increased platelets 3H-imipramine binding in patients with winter depression. *J Affective Disord* 1989;16:121–125.
151. **Tecott LH, Sun LM, Akana SF et al.:** Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2C} serotonin receptors. *Nature* 1996;374:542–546.
152. **Teufel-Mayer R, Gleitz J:** Effects of long-term administration of *Hypericum* extracts on the affinity and density of the central serotonergic 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors. *Pharmacopsychiatry* 1997;30(Suppl 2):113–116.
153. **Thiede HM, Walper A:** Inhibition of MAO and COMT by *Hypericum* extracts and hypericin. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7(Suppl 1):54S–56S.
154. **Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA:** *Current medical diagnosis and treatment*. 37^a ed. Appleton & Lange, 1998.
155. **To ZP, Bonhaus DW, Eglén RM et al.:** Characterization and distribution of putative 5-HT₇ receptors in guinea pig brain. *Br J Pharmacol* 1995;115:107–116.
156. **Traskman BL, Asberg M, Bertisson L:** CSF monoamine metabolites of depressed patients during illness and after recovery. *Acta Psychiatr Scand* 1984;69:333–342.
157. **Trivedi MH, Lin EH, Katon WJ:** Consensus recommendations for improving adherence, self-management, and outcomes in patients with depression. *CNS Spectr* 2007;8(Suppl 13):1–27.
158. **Ukaegbu C, Banks JB, Carter NJ, Goldman LS:** Clinical inquiries: what drugs are best for bipolar depression? *J Fam Pract* 2008;57(9):606–608.
159. **Uriarte V:** *Guía de medicamentos*. Sianex, 1991.
160. **Uriarte V:** *Psicofarmacología*. 4^a ed. Trillas, 1997.
161. **Uriarte V:** *Psicopatología*. 2^a ed. Sianex, 1997.
162. **Parker V, Wong A, Boon HS, Seeman MV:** Adverse reactions to St. John's Wort. *Can J Psychiatry* 2001;46:77–79.
163. **Walker R, Edwards C:** *Clinical pharmacy and therapeutics*. Nueva York, Churchill Livingstone, 1998.
164. **Walsh BT:** Psychopharmacology of bulimia. En: Meltzer HY (ed.): *Psychopharmacology. The third generation of progress*. Nueva York, Raven Press, 1987.
165. **Walsh T, Menvielle E:** Disorders of eliminations. En: Wiener JM (ed.): *Textbook of child & adolescent psychiatry*. American Psychiatric Press, 1991.
166. **Weiner RD, Coffey CE:** Indications for use of electroconvulsive therapy. En: Frances AJ, Hales RE (eds.): *Annual review*. Vol. 7. American Psychiatric Association, 1988.
167. **Werry JL, Aman MG, Diamond E:** Imipramine and methylphenidate in hyperactive children. *J Child Psychol Psychiatry Allies Disciplines* 1980;21:27–35.
168. **Wilkinson GR:** Pharmacokinetics. En: Hardman JG, Limbird LE, Goodman GA: *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10^a ed. McGraw-Hill, 2001:13.
169. **Wilsher CR, Bennett D, Chase CH:** Piracetam and dyslexia: effects on reading tests. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:230–237.
170. **Winfield AJ, Richard RME:** *Pharmaceutical practice*. Nueva York, Churchill Livingstone, 1998.
171. **Woelk H, Burkard G, Grüwald J:** Suplemento dedicado al efecto antidepresivo del *Hypericum*. *J Geriatr Psych Neurol* 1994;Suppl 7.
172. **Zitrin CM, Kline DF, Woerner MG, Ross DC:** *Arch General Psychiatry* 1983;40:125–138.

Índice alfabético

A

- absorción, 17
- abstinencia, 36
 - alcohólica, 231
 - por benzodiazepinas, 231
- abuso
 - de fármacos, 127
 - de sustancias, 134
 - físico, 135
 - en la infancia, 128
 - sexual, 135
 - en la infancia, 128
- acalasia, 176
- acatisia, 9, 11, 112, 203, 207, 250, 257, 263, 311, 312
- acetaminofén, 28
- acetazolamida, 34, 172, 273
- acetilcolina, 12, 40, 66, 100
 - cerebral, 66
- acidificación de la orina, 34
- ácido
 - ascórbico, 34, 172
 - clorhídrico, 89, 176
 - fólico, 259, 296, 305, 311
 - gástrico, 37
 - glucurónico, 21, 170, 233, 303
 - nalidíxico, 28
 - retinoico, 31
 - sulfosalicílico, 299
 - sulfúrico, 233
 - valproico, 29, 81, 85, 120, 121, 127, 152, 154, 158, 160, 161, 196, 266, 269, 274, 278, 280, 282, 283, 284, 285, 289, 294, 299, 301, 303, 304
- acinesia, 11
- acné, 225
- acromatopsia, 197
- actitud antisocial, 92
- actividad farmacológica, 3
- ademetionina, 258
- adenitis sublingual, 176
- adenocarcinoma pancreático, 300
- adenopatía, 290
- adenosilmetionina, 133

- adrenalina, 35, 70, 71, 112, 113, 322
- afasia, 250, 279
- nominal, 83
- agitación, 84
- psicomotora, 8, 80, 81, 102, 178, 204, 206, 207, 222, 224, 235, 263, 280
- agorafobia, 119, 121, 167, 175, 196
- agranulocitosis, 8, 13, 178, 247, 265, 266, 288, 290
- agresividad, 13, 49, 81, 84, 86, 98, 152, 229, 280
- agripnia, 67
- albuminuria, 275, 291
- alcohol, 9, 25, 27, 35, 56, 105, 112, 117, 121, 132, 154, 168, 172, 217, 255
- alcoholismo, 25, 180, 274
- alergia, 35
- medicamentosa, 35
- alfametildopa, 172, 177, 311
- alfentanilo, 29, 32
- alopecia, 178, 225, 229, 250, 275, 290
- alprazolam, 31, 32, 97, 119, 124, 142, 152, 217, 221, 253
- alteración
- alérgica, 178
- cardiovascular, 106, 295
- cerebral, 84
- cognitiva, 312
- dermatológica, 178
- dérmica, 303
- electrolítica, 89
- en el calcio, 276
- en la identidad, 129
- endocrina, 112, 145
- hemática, 303
- hepática, 7, 106, 224, 262, 285, 295, 303
- menstrual, 305
- mental, 107, 112
- metabólica, 145
- neurológica, 106, 112
- obsesivo-compulsiva, 91
- química cerebral, 45
- renal, 106, 224, 262
- tóxica, 145
- alucinación, 52, 56, 58, 107, 139, 151, 182, 199, 204, 250, 262, 291
- auditiva, 312
- hipnagógica, 178
- visual, 312
- amantadina, 208, 219, 262
- amenorrea, 88, 225, 250
- amilorida, 276
- aminofilina, 34, 273, 279
- amiodarona, 26, 28, 29, 31, 32
- amitriptilina, 5, 28, 29, 30, 31, 65, 79, 88, 89, 97, 104, 108, 140, 165, 166, 169, 170, 172, 173, 174, 175, 176, 180, 182, 187, 190, 204, 249, 256, 266, 267, 315
- amlodipino, 32
- amnesia, 141, 229
- amobarbital, 140
- amoxapina, 315
- analgésico, 3, 5
- anemia, 133, 148, 250, 257
- aplástica, 178, 288, 290
- megaloblástica, 275
- normocítica normocrómica, 197
- anestesia emocional, 128
- anfebutamona, 260
- anfetamina, 47, 56, 66, 208, 273
- angina de pecho, 111, 225, 249
- angioedema, 302, 305
- angustia, 102, 113
- de separación, 96

- anhedonia, 145, 149
 anomalía de Ebstein, 278
 anomia, 106
 anorexia, 12, 13, 87, 117, 134, 145,
 167, 175, 231, 240, 245, 261,
 262, 263, 283
 nerviosa, 261
 anorgasmia, 117, 184, 206
 anormalidad craneofacial, 285
 ansiedad, 12, 13, 15, 49, 56, 58, 69,
 75, 84, 86, 87, 89, 98, 104, 109,
 110, 119, 128, 132, 142, 149,
 178, 193, 218, 224, 270
 aguda anticipatoria, 97
 anticipatoria, 119, 122
 de ejecución, 123
 extrema, 9, 80
 fóbica, 123
 generalizada, 129
 infantil, 96, 130
 médica, 97
 situacional del adulto, 109
 ansiolítico, 5
 antiácido, 16, 18
 anticolinérgico muscarínico, 11
 antidepresivo, 1, 3, 6
 antipirina, 228
 anuria, 182
 apatía, 9, 107, 108, 128, 132, 141
 apetito, 49
 sexual, 224
 apnea, 209
 del sueño, 106, 175
 arritmia, 169, 225, 250, 290
 cardíaca, 89, 173
 arsénico, 112
 artralgia, 216, 225, 250
 artritis, 250
 artrosis, 250
 asfixia, 176, 250
 por atragantamiento, 169
 asma, 11, 112, 250
 bronquial, 178
 Aspirina®, 8, 16, 104, 169, 273,
 284, 285
 astemizol, 30, 31, 32, 221
 astenia, 13, 224, 228, 231, 240, 245
 asterixis, 278
 ataque de pánico, 58, 114, 119, 121,
 134, 184, 196, 203, 218, 222,
 241, 312
 ataxia, 107, 178, 228, 250, 279,
 284, 286, 287
 atenolol, 221
 atomoxetina, 94
 atorvastatina, 26
 atracurio, 317
 atrofia
 del nervio óptico, 276
 tubular, 276
 atropina, 40, 65, 173, 183, 311, 317
 autismo, 12, 53, 82, 83, 84, 85, 92,
 229, 231, 252, 256
 autoagresión, 81, 84, 87
 autoagresividad, 85, 86
 automutilación, 81
 azitromicina, 217
 azotemia, 291
 terminal, 276
- ## B
- baclofén, 311
 barrera hematoencefálica, 19
 belladona, 5
 benazepril, 273
 benceno, 112
 benzfetamina, 29, 32
 benzodiazepina, 6, 216
 betanecol, 177
 bicarbonato, 34
 de sodio, 34, 172, 273

bioaccesibilidad sanguínea, 18
biodisponibilidad, 18
bioequivalencia
 dinámica, 3
 química, 4
 terapéutica, 3
biotransformación, 4, 18, 21
 hepática, 25
biperideno, 65, 98
bisacodilo, 176
bisoprolol, 31
blefaritis, 250
bocio, 250, 275
 neonatal, 278
bradicardia, 88, 222, 225, 249, 256
 sinusal, 222
bradilalia, 239
bradiquinesia, 144, 263
bromazepam, 75
broncorrea, 11, 13
bronquitis, 250
brote psicótico en débil mental, 81
bufotenina, 52
bulimia, 88, 89, 167, 175, 196, 218,
 261, 263
 nerviosa, 87, 89, 206, 218, 252,
 256, 307, 309
buprenorfina, 312
bupropión, 63, 65, 137, 153, 158,
 208, 260, 261, 262, 263
bursitis, 250
buspirona, 26, 54, 62, 84, 103, 105,
 120, 127, 130, 208, 219
butazolidina, 172

C

cafeína, 28, 32, 34, 105, 112, 121,
 178, 273, 309, 316
calambre, 229

 del escribano, 123
 muscular, 291
calcio, 42
cálculo renal, 250
calmodulina, 42
cáncer, 144, 146
cannabis, 112
captopril, 31, 273
carbamazepina, 26, 27, 29, 31, 32,
 80, 81, 85, 86, 89, 94, 95, 121,
 127, 128, 152, 153, 154, 156,
 158, 159, 160, 161, 196, 217,
 231, 262, 269, 273, 274, 276,
 278, 287, 288, 289, 291, 294,
 299, 301, 302, 304, 307, 308,
 311
carbidopa, 191
carcinogénesis, 245
cardiomegalia, 250
cardiotoxicidad, 104, 258
caries, 176
carvedilol, 26
catalepsia, 56, 140
cataplexia, 167, 175
catatonía, 152, 153, 312
 periódica, 274
cefalea, 11, 13, 115, 167, 175, 178,
 197, 199, 207, 208, 219, 222,
 224, 231, 245, 274, 284
 de Horton, 270, 274
 occipital, 198
 vascular, 196, 250
ceguera, 276
 a los colores, 197
 permanente, 169
cerebelopatía, 152
choque anafiláctico, 322
cianosis, 181, 182, 209, 210, 245
cianuro, 321
ciclobenzaprina, 28, 31
ciclofosfamida, 29, 32

- ciclosporina, 26, 31, 32
 ciclotimia, 151, 196
 cilostazol, 29, 31, 32
 cimetidina, 5, 26, 27, 28, 29, 31,
 32, 101, 210, 224, 228, 237, 262,
 287, 289, 294, 297, 299
 ciprofloxacino, 28, 238
 ciproheptadina, 87, 88, 129, 197,
 204, 208, 219
 cirrosis, 24, 230
 hepática, 250
 cisaprida, 26, 30, 31, 32, 59, 221
 cistitis, 250
 citalopram, 31, 104, 124, 137, 203,
 204, 205, 210
 claritromicina, 26, 28, 32, 217
 cleptomanía premenstrual, 274
 clonazepam, 32, 81, 85, 97, 120,
 124, 126, 142, 152, 154, 178,
 269, 282, 284, 311
 clonidina, 69, 72, 81, 84, 128, 129,
 161, 172, 177, 267, 312, 317
 clordiazepóxido, 25, 255
 clorfeniramina, 31
 clorimipramina, 28, 29, 30, 31, 61,
 63, 66, 85, 88, 91, 96, 119, 121,
 122, 124, 126, 127, 128, 148,
 165, 175, 178, 183, 184, 193,
 195, 198, 204
 cloroquina, 312
 clorotiazida, 217, 275, 276
 clorpromazina, 31, 32, 108, 127,
 129, 130, 198, 273
 cloruro de amonio, 34, 172
 clorzoxazona, 28
 clotrimazol, 32
 clozapina, 28, 31, 55, 58, 60, 152,
 155, 160, 161, 204, 217, 289
 coagulación
 intravascular diseminada, 302,
 305
 vascular diseminada, 199
 cocaína, 32, 35, 47, 56, 66, 88, 121,
 132, 154, 168, 195, 206, 273
 codeína, 29, 31, 195
 colapso vascular, 182, 290
 colecistitis, 250
 cólico abdominal, 180
 colitis, 225, 250
 nerviosa, 115
 colon irritable, 167, 175, 224
 coma, 172, 182, 202, 204, 207, 279
 compulsión, 124
 concentración plasmática, 33
 conducta
 adictiva, 88
 de evitación, 122
 desadaptativa, 83
 homicida, 312
 suicida, 209
 confusión, 291
 mental, 249
 congestión nasal, 219
 conjuntivitis, 250
 constipación, 197
 convulsión, 209, 312
 corea de Huntington, 112, 143, 274
 cortisol, 32, 113, 140
 cotrimoxazol, 217
 creatinina, 299
 crisis
 convulsiva, 13, 27, 58, 80, 82,
 84, 128, 169, 172, 178, 182,
 202, 203, 204, 207, 209, 219,
 220, 222, 225, 235, 238, 250,
 252, 261, 262, 263, 270, 279,
 311, 312, 313, 315
 de agitación psicomotora, 195
 de hipertensión, 195, 197, 234
 arterial, 191, 194, 198
 de pánico, 63, 75, 121, 128, 132,
 142, 149, 180, 206, 224, 228

de voracidad, 89
epileptiforme, 275
fóbica, 123
hipertensiva, 173, 204
hipertérmica, 195
cronofarmacología, 4
cumarina, 172, 265, 309
curare, 317

D

daño

cerebral, 261
irreversible, 272
orgánico cerebral, 278
renal, 249

dantroleno, 28, 32

dapsona, 29, 31, 32

debilidad muscular, 229, 267, 277

debrisoquina, 29

decametONIO, 273

defecto

cardíaco, 278
septal, 278

deferoxamina, 312

deficiencia

alimenticia, 103
de calcio, 90
de hierro, 90
de vitamina, 145
B₆, 197
enzimática, 36
férica, 312
vitamínica, 103

déficit

de atención, 91
con hiperquinesia, 90
de noradrenalina, 48
de serotonina, 48

delavirdina, 32

delirio, 229

delirium, 103, 107, 109, 165, 182,
311, 312

demencia, 103, 106, 109, 143, 145,
152, 277, 312

con depresión, 131

de Alzheimer, 110

global, 106

reversible, 312

dependencia, 36

depresión, 1, 9, 42, 48, 49, 61, 62,
65, 66, 67, 82, 84, 86, 87, 89, 92,
98, 103, 110, 127, 128, 131, 132,
159, 161, 163, 203, 206, 208,
222, 224, 228, 236, 270, 274,
291, 311, 312, 313

anérgica, 196

atípica, 134

bipolar, 149, 174

aguda, 284

caracterológica, 138

crónica, 149, 188

de la médula ósea, 292

del anciano, 165, 255

delirante, 139

doble, 147

durante el embarazo, 147

endógena, 139

enmascarada, 132, 142

estacional, 218

infantil, 86, 167, 208

larvada, 132

mayor, 46, 131, 135, 231, 244

medular, 295

orgánica, 139

posparto, 141, 278

pospsicótica, 66, 147

primaria, 135

psicógena, 139

psicótica, 62, 131, 134, 186, 196,
250

- reactiva, 139
- recurrente, 149
- refractaria, 148, 304
- resistente, 148, 149
- secundaria, 142, 146
- seudodemencial, 143
- situacional, 139
- transitoria, 141
- unipolar, 186
- depuración renal, 34
- dermatitis
 - alérgica, 197
 - exfoliativa, 250, 276, 290
- descalcificación ósea, 88
- desequilibrio hidroelectrolítico, 88
- deshidratación, 275
- desimipramina, 28, 31, 66, 88, 89, 170, 172, 173, 179, 186, 234, 238
- desmetildiazepam, 25, 108
- desmetilmirtazapina, 248
- desmopresina, 98
- desnutrición, 33
- desorientación, 141
- destrucción enzimática, 46
- desvenlafaxina, 242, 243, 244, 245
- deterioro orgánico cerebral, 109
- dexametasona, 32, 139
- dexfenfluramina, 31
- dextrometorfano, 29, 31, 32, 205
- dextropropoxifeno, 294
- diabetes, 181, 199, 278
 - insípida nefrogénica, 276
 - mellitus, 250
- diacilglicerol, 55
- diaforesis, 204
- diazepam, 25, 28, 32, 75, 104, 108, 182, 187, 209, 217, 220, 221, 226, 228, 249, 255, 292
- diclofenaco, 29, 273
- dietilestilbestrol, 28
- dietilpropión, 261
- difenhidramina, 103, 183
- digitoxina, 32, 217
- digoxina, 222, 224, 228, 255, 303, 309, 312
- diltiazem, 26, 30, 32, 222
- dipirona, 8
- diplopía, 229, 250, 287, 290, 291, 300, 304, 305, 306
- disartria, 108, 178, 250, 284
- discinesia, 250, 262
 - tardía, 11, 99, 128, 207, 256, 274
- discrasia sanguínea, 13
- disestrés, 115
- disfagia, 225, 242, 245
- disforia, 80, 157, 274, 290
- disfunción
 - endocrina, 11
 - eréctil, 12, 117, 234, 238, 291, 313
 - eyaculatoria, 12, 238
 - hepática, 216, 249
 - hepatocelular, 24
 - menstrual, 11
 - sexual, 156, 219, 228, 248
- disgeúsia, 249, 250
- dismenorrea, 229, 250
- dismorfogénesis, 235, 285, 296
- disnomia, 106
- disopiramida, 32
- dispareunia, 117
- dispepsia, 219, 263
- disritmia, 177
 - cardiaca, 275
- distimia, 131, 134, 138, 142, 196, 206, 218
- distonía, 11, 250
 - de torsión, 311
 - aguda, 207, 312
- infantil, 290
- tardía, 99

disulfiram, 29
disulfuro de carbono, 112
disuria, 117, 225, 229, 250
divalproex, 82, 87, 140, 151, 152,
153, 154, 156, 158, 269
dolor, 208
 abdominal, 224, 231, 249
 por sobrellenado, 89
auricular, 250
crónico, 224
de espalda, 219, 305
de garganta, 178
de ojos, 250
de senos, 225
muscular, 168
neuropático, 297
 periférico por diabetes, 236
óseo, 250
pélvico, 225
periférico neuropático por diabetes,
238
postraumático, 186
precordial, 249, 257
retroesternal, 250
somatoforme, 167, 175, 252, 256
domperidona, 88
donepezilo, 31
dopamina, 46, 57, 69, 99, 100, 112,
144, 190, 191, 195, 202, 216,
262
doxepina, 31
doxiciclina, 289
drogadicción, 56
duloxetine, 137, 236, 237, 238, 239

E

ecolalia, 83, 140
ecopraxia, 140
edema, 18, 88, 165, 177, 228, 290

de cara y lengua, 178
de lengua, 250
facial, 225, 249, 283
intersticial, 322
maleolar, 197, 275
periférico, 242, 245, 249, 256
efecto
 colateral, 8
 atípico, 8
 de los antidepresivos, 9
 de sobrecarga, 8
 excepcional, 8
 idiosincrático, 8
 paradójico, 8
 pendular, 8
 típico, 8
 terapéutico de los antidepresivos,
48
efedrina, 195, 313
electrochoque, 208, 219, 225, 242,
245, 255, 271, 277
eliminación renal, 33
embolia, 177
 pulmonar, 250
enalapril, 32, 273
enalaprilat, 273
encainida, 29, 31, 217, 224
encefalitis, 112
encefalopatía, 144, 145
encopresis, 91
 funcional, 175
 infantil, 185
endocrinopatía, 77
enfermedad
 cardiovascular, 278
 cerebelosa, 277
 de Addison, 278
 de Alzheimer, 72, 143
 de Cushing, 112
 de Parkinson, 65, 191, 219, 260,
262, 277

- de Raynaud, 177
- de Wilson, 112
- del hígado, 24
- hepática, 24, 278
- mental, 52
- neurológica, 140
- psicosomática, 115
- pulmonar intersticial, 245
- renal, 278
- enoxacina, 28, 238
- enuresis, 87, 91, 185
 - funcional, 97
 - idiopática, 78
 - infantil, 177
 - nocturna, 175
- eosinofilia, 179, 205, 290
- epilepsia, 80, 89, 92, 112, 152, 181, 196, 261, 280, 305, 309
 - clínica, 86, 95
 - del lóbulo temporal, 274
 - electroencefalográfica, 86
 - mioclónica juvenil, 305
 - subclínica, 95
- epinefrina, 173, 182, 216, 257
- episodio maniaco, 127
- epistaxis, 250
- equimosis, 242, 245
- equivalencia terapéutica, 3
- ergotamina, 26
- eritema, 302
 - multiforme, 290
 - nodoso, 290
- eritromicina, 26, 28, 30, 31, 32, 217, 221, 287, 289, 294
- erupción
 - acneiforme, 276
 - cutánea, 305
 - dérmica, 216, 290
- escitalopram, 104, 105, 109, 120, 121, 123, 124, 125, 126, 128, 130, 137, 140, 142
- esclerosis
 - glomerular, 276
 - lateral amiotrófica, 297, 299
 - múltiple, 112
- escopolamina, 183
- escotoma transitorio, 275
- esofagitis, 225
- esparteína, 29
- espasmo bronquial, 229
- espina bífida, 285, 291
- esquizofrenia, 11, 52, 53, 56, 57, 75, 80, 84, 112, 118, 147, 150, 178, 199, 254, 257, 260, 270, 312, 313, 316
 - aguda, 274
 - con depresión, 188
 - crónica, 274
- estado
 - confusional, 11, 80, 106, 152, 169, 180, 202, 204, 207, 209, 217, 220, 222, 245, 250, 262, 263, 271, 272, 277, 311, 313, 315
 - epiléptico de ausencia, 282
- estomatitis, 176, 247, 250, 291
 - ulcerativa, 250
- estradiol, 26, 28, 32
- estreñimiento, 11, 109, 176, 224
- estrés, 69, 230
 - agudo, 69, 129
 - crónico, 69
 - postraumático, 72, 128, 129, 167, 175, 196, 203, 206, 218, 222, 224
- estrógeno, 32
- etanol, 29, 182
- etilefrina, 177
- etilmorfina, 31, 32
- etinilestradiol, 26, 27
- etnofarmacología, 7
- etomidato, 317

etopósido, 26, 32
etosuximida, 29, 32
euforia, 11, 65, 229, 311
eutimia, 131, 151, 157
evento cerebrovascular, 219
evitación, 96
 fóbica, 119, 120
exantema, 178, 250, 264
 maculopapular pruriginoso, 265
exhibicionismo egodistónico, 206
éxtasis, 157
extrapiramidalismo, 13, 250
extrasístole ventricular, 249
eyaculación
 anormal, 251
 precoz, 117, 169, 177, 184, 206
 retrógrada, 11, 177, 257

F

famotidina, 85
farmacocinética, 4, 5, 17, 76
farmacodependencia, 5, 11, 58, 97,
 109, 139, 145, 168, 250, 260
farmacodinamia, 4, 5, 20
farmacofobia, 1
farmacogenética, 4
farmacología, 1, 3
farmacoterapia por diagnóstico, 73
fatiga, 291
 crónica, 260
felodipina, 26, 32, 293, 294
fenacetina, 28
fenciclidina, 56
fenelzina, 67, 89, 124, 125, 190,
 192, 196, 205
fenfluramina, 13, 31, 58, 85, 127,
 173, 186, 204, 205
fenformina, 31
fenilbutazona, 18, 29, 173, 273
fenilefrina, 70, 313
feniletilamina, 191
fenilfluramina, 312
fenilpropranolamina, 195, 312
fenitoína, 20, 26, 27, 28, 29, 30, 31,
 32, 34, 101, 183, 217, 220, 221,
 255, 284, 289, 299, 301, 302,
 303, 304, 307, 308, 311, 317,
 318
fenobarbital, 5, 26, 27, 28, 31, 32,
 101, 217, 220, 224, 262, 282,
 284, 285, 289, 299, 301, 302,
 303, 304, 307, 309, 317
fenómeno de Raynaud, 276
fenoxibenzamina, 70
fentanilo, 217
fentermina, 312
fentolamina, 182, 198, 267
feocromocitoma, 112, 199, 260
fibrilación
 auricular, 225
 ventricular, 221
fibromialgia, 167, 169, 175, 196,
 206, 224
fibrosis, 257
 intersticial, 276
fiebre, 18
 medicamentosa, 179
fisostigmina, 65, 177, 183, 311
flatulencia, 219
flebitis, 250
flecainida, 29, 31, 217, 224, 238
fluconazol, 26, 28, 29, 32
flufenazina, 30, 31, 83, 193
fluoxetina, 29, 31, 32, 60, 79, 85,
 86, 87, 89, 96, 104, 120, 121,
 124, 126, 128, 136, 137, 140,
 142, 147, 153, 165, 166, 202,
 204, 205, 206, 207, 208, 214,
 216, 217, 218, 219, 220, 224,
 234, 235, 238, 255, 287, 289

flurazepam, 108
 flutamida, 28, 32
 fluvastatina, 28, 29
 fluvoxamina, 28, 29, 31, 32, 124,
 137, 204, 205, 208, 220, 221
 fobia, 80, 92, 96, 122, 123, 132
 escolar, 97, 130
 simple, 175
 social, 96, 123, 124, 125, 167,
 175, 196, 202, 203, 206, 218,
 222, 224, 228
 foliculitis, 276
 fósforo, 112
 fosinopril, 273
 fotofobia, 11
 fotosensibilidad, 178
 fractura, 107
 patológica, 250
 frialdad emocional, 86
 frigidez, 117
 furazolidona, 173
 furosemida, 5, 273, 276

G

gabapentina, 120, 129, 269, 296,
 299
 galactorrea, 177, 285
 gangrena, 257
 gastralgia, 201, 219, 222, 231
 gastritis, 238, 250, 282
 gastroenteritis, 219, 250
 gepirona, 54
 ginecomastia, 177
Ginkgo biloba, 157, 208
 ginseng, 157
 glaucoma, 169, 181, 250, 258, 266
 de ángulo estrecho, 11, 169, 176,
 184, 232, 236, 237, 238, 243,
 291

glositis, 225, 250, 264, 266, 291
 glucemia, 18
 glucosuria, 275
 glutamato, 69
 gota, 250
 granisetron, 145
 guanetidina, 12, 172, 177, 195

H

haloperidol, 28, 31, 41, 75, 81, 83,
 85, 102, 127, 130, 140, 151, 159,
 196, 217, 271, 272, 274, 289,
 290
 hematemesia, 219
 hematoma, 219
 hematuria, 219, 250, 257
 hemocromatosis hereditaria, 312
 hemorragia cerebral, 279
 hepatitis, 24, 285, 291
 hepatopatía, 33, 181, 199, 282, 283
 hepatotoxicidad, 236, 282
 por acetaminofén, 25
 hernia hiatal, 176
 herpes simple, 250
 hexobarbital, 29
 hidrato de cloral, 172, 195
 hidrocodona, 31
 hidronefrosis, 300
 hidroxiamitriptilina, 170
 hidroximipramina, 170
 hierba de San Juan, 33, 133, 199,
 200, 205
 hiperactividad, 86, 311
 hiperacusia, 250, 291
 hiperamonemia, 285
 hiperansiedad, 97
 hipercalcemia, 276
 hiperestesia, 228
 hiperexcitabilidad reactiva, 80
 hiperfagia, 58, 262

hiperglucemia, 209, 245, 284
hipericina, 133, 199, 200
hipernatremia, 197
hiperparatiroidismo, 276
hiperpirexia, 198, 199, 204
hiperprolactinemia, 11
hiperquinesia, 76, 81, 84, 92, 96,
228, 250, 256
hiperreflexia, 165, 250
osteotendinosa, 204, 275
hipersensibilidad
a la venlafaxina, 243
al tiopental, 122
pulmonar, 291
hiperserotoninemia, 85
hipersomnia, 275
hipersudoración, 11, 13
hipertensión
arterial, 12, 62, 115, 145, 177,
182, 191, 199, 220, 234, 236
intracraneana, 276
intraocular, 169
hipertermia, 11, 165, 172, 295
maligna, 317
hipertiroidismo, 112, 199, 275
hipertonicidad generalizada, 204
hipertrofia
dérmica, 250
glandular, 275
prostática, 109, 169, 177, 181,
184, 188, 232, 266, 291
hipervigilia, 117
hipnótico, 5
hipocalcemia, 275
hipocondriasis, 110, 134, 186
hipofrontalismo térmico, 57
hipoglucemia, 112, 197, 217, 219
hipohidrosis, 178
hipomanía, 9, 11, 48, 131, 150,
151, 157, 159, 178, 180, 219,
238, 251, 267, 277, 312

hiponatremia, 203, 207, 225, 291,
293, 295
en ancianos, 202
hipoquinesia, 250
hiporexia, 11, 224, 256, 284, 291
hiposudoración, 11
hipotensión, 182
arterial, 12, 88, 109, 177, 182,
275
ortostática, 108, 233, 234, 235
postural, 12, 249
hipotermia, 88
hipotiroidismo, 143, 148, 154, 250,
270, 275, 277, 291
hipotonía, 209, 245, 250, 278
histeria, 274
hormona tiroidea, 148
Hypericum perforatum, 32, 33, 199,
200

I

iatrogenia, 2
ibuprofeno, 29, 273
ictericia, 265
colestásica, 265, 266, 291
hepatocelular, 291
idea delirante, 151, 250, 257, 262,
263
de grandeza, 312
persecutoria, 312
ideación suicida, 229
idiosincrasia farmacológica, 35
íleo paralítico, 176
imipramina, 28, 29, 30, 31, 48, 79,
86, 89, 95, 97, 104, 119, 121,
125, 130, 134, 136, 140, 144,
146, 147, 148, 149, 164, 165,
166, 167, 170, 172, 173, 174,
179, 184, 185, 189, 204, 234,
238, 254, 265, 266, 267

impotencia permanente, 253, 257
 incapacidad cognoscitiva, 106
 incontinencia urinaria, 229, 234,
 236, 238, 250
 incoordinación motora, 204, 256
 indinavir, 26, 32, 33, 144
 indometacina, 34, 273
 indoramina, 31
 infarto, 143
 cerebral, 103
 del miocardio, 177, 181, 249
 infección urinaria, 250
 inflamación, 18
 paratiroidea, 285
 testicular, 177
 influenza, 143
 inhibición enzimática, 28
 inositol, 42
 insomnio, 12, 13, 15, 61, 75, 92,
 104, 108, 117, 119, 142, 149,
 151, 152, 175, 193, 206, 208,
 219, 220, 224, 231, 234, 238,
 249
 por abstinencia de alcohol, 299
 insuficiencia
 cardiaca, 24, 182, 264
 congestiva, 262, 321
 hepática, 222, 230, 286, 306, 308
 aguda, 283
 renal, 34, 222, 230, 291, 295,
 306, 321
 crónica, 24
 terminal, 238
 respiratoria, 112, 264
 vascular, 112
 ventricular izquierda, 290
 insulina, 88, 177, 195, 217
 intento suicida, 225
 interacción, 33
 interferón, 312
 intolerancia al litio, 266

intoxicación, 204
 con amitriptilina, 182
 con litio, 279
 de morfina, 41
 por benzodiazepinas, 267
 por litio, 277
 por sedantes, 320
 iprindol, 66
 iproniazida, 46
 ipsapirona, 54
 irascibilidad, 86
 irritabilidad, 86, 98, 151, 209, 245,
 311
 irritación gástrica, 8, 284
 isocarboxazida, 190, 192
 isoefedrina, 313
 isoniazida, 28, 32, 287, 289, 312
 isoproterenol, 182
 isotretinoína, 312
 isquemia cerebral, 250
 isradipina, 26
 itraconazol, 32

J

jugo de uva, 32

K

ketamina, 317
 ketanserina, 56, 57
 ketoconazol, 27, 28, 30, 32, 221,
 244
 ketoprofeno, 273

L

l-dopa, 262
 L-triptófano, 13, 195, 204, 205,
 315

labetalol, 31
labilidad emocional, 229
lactato de sodio, 112
lamotrigina, 128, 153, 154, 155,
158, 160, 269, 282, 284, 289,
301, 302, 303, 305
lansoprazol, 29
lanugo, 88
laringitis, 250
laringoespasmo, 181
lecitina, 161
lenguaje escandido, 300
lesión
cerebral, 81, 169, 180, 203, 283
cortical, 155
hepática, 152, 237
neurológica, 285
renal, 276
subcortical, 155
letargo, 9, 107, 207
leucemia, 276
leucocitosis, 256, 272, 276
leucopenia, 178, 197, 250, 290
leucorrea, 250
levetiracetam, 312
levodopa, 179, 191
levofloxacino, 28
levomepromazina, 35, 108, 129,
152, 198
levopromazina, 75
lidocaína, 28, 31, 32, 312, 316, 318
linfadenopatía, 178, 229, 250, 290,
303
linfocitosis, 250
liotironina, 158
lipotimia, 108, 231
lisinopril, 273
litemia, 271, 277
litiasis renal, 309
litio, 34, 82, 85, 86, 87, 88, 101,
103, 120, 127, 128, 140, 141,

148, 150, 151, 152, 153, 154,
155, 158, 159, 160, 165, 166,
168, 174, 186, 195, 208, 217,
222, 224, 228, 263, 266, 269,
270, 271, 272, 273, 274, 275,
277, 280, 284, 289, 294, 316
loratadina, 31, 32
lorazepam, 30, 34, 120, 152, 234,
269, 284
losartán, 26, 29
lovastatina, 26, 32
LSD, 56, 60, 62
lumbalgia, 231
lupus, 290

M

malformación cardiovascular, 285
manía, 11, 48, 53, 63, 66, 117, 131,
150, 157, 159, 161, 178, 180,
196, 203, 207, 209, 219, 220,
225, 238, 250, 251, 270, 274,
277, 284, 312, 313, 316
disfórica, 284
psicótica, 131
manitol, 34, 279
maprotilina, 31, 119, 178, 189, 190,
267
mariguana, 88, 121, 157, 173
mastalgia, 250
mazindol, 208, 312
medroxiprogesterona, 312
mefenitoína, 29, 32
melancolía involutiva, 266
melena, 219
melfinavir, 32
menorragia, 251
meperidina, 31, 195, 199, 205
mercurio, 112
metadona, 28, 31
metandrostebolona, 311

metanfetamina, 31
 metaraminol, 257
 metildopa, 195
 metilfenidato, 47, 72, 84, 90, 92,
 94, 95, 112, 141, 144, 165, 172,
 178, 195, 290
 metiltestosterona, 311
 metoclopramida, 59, 88, 311, 312
 metohexital sódico, 317
 metoprolol, 31, 221
 metoxamina, 70
 metronidazol, 32
 metrorragia, 219, 251
 mexiletina, 31
 mezcalina, 56
 mialgia, 205, 231, 256, 305
 mianserina, 58, 66, 172, 204, 254,
 264, 265, 267
 miastenia, 152, 250, 275
 gravis, 39, 275, 277
 mibefradil, 31, 32
 miconazol, 32
 midazolam, 26, 31, 32
 midriasis, 11, 12, 176, 182, 226,
 228, 239, 243
 miedo patológico, 96
 mielomeningocele, 285
 migraña, 167, 169, 175, 197, 199,
 225, 229, 240, 250, 270, 282,
 297
 milnaciprán, 137
 mioclonía, 178, 181, 182, 195, 204
 mioclonos, 235, 250
 miopía aguda, 309
 miositis, 250
 mirtazapina, 59, 104, 137, 142,
 144, 205, 246, 247, 249
 mixedema, 275
 moclobemida, 31, 79, 104, 119,
 124, 127, 165, 190, 191, 193,
 194, 196, 199, 205

modafinil, 312
 moexipiril, 273
 moniliasis, 176, 225
 oral, 250
 mononucleosis infecciosa, 112
 morfina, 29, 31, 195, 217
 muerte
 neuronal, 100
 súbita, 89
 muscarina, 40
 mutismo, 140
 selectivo, 96

N

nalbufina, 41
 nalorfina, 41
 naloxona, 41, 286
 naltrexona, 84
 nandrolona, 88
 naproxeno, 29, 273
 naratriptán, 205
 narcolepsia, 175, 196, 197
 iatrogénica, 195
 necrosis epidérmica tóxica, 290,
 302
 nefazodona, 31, 32, 200
 nefrolitiasis, 307, 309
 nefropatía, 152, 181, 199
 nelfinavir, 26, 29, 31, 32
 neoplasia, 145
 nerviosismo, 208, 224
 neumonía, 250, 291
 por aspiración, 322
 por eosinófilos, 245
 neumonitis, 291
 neumotórax, 250
 neuralgia, 167, 175
 del glosofaríngeo, 287, 290
 del trigémino, 287, 290
 neuritis periférica, 197, 291

neurodermatitis, 167, 175, 196
neuropatía
 diabética, 290
 periférica, 178, 188
neurotoxicidad, 152, 271, 273, 277,
 312
nevirapina, 32
nicardipina, 26, 32
nicotina, 40, 105, 206
nifedipino, 26, 29, 32, 198, 312
nimodipina, 26
niño con trastorno mental, 76
nistagmo, 197, 220, 229, 250, 291
nitroglicerina, 317
nocturia, 229
nomifensina, 66
noradrenalina, 12, 45, 46, 48, 52,
 63, 68, 69, 70, 71, 72, 112, 113,
 166, 190, 202, 235, 265, 267
 cerebral, 63
norcitalopram, 205
norclozapina, 204, 217
norepinefrina, 216
noretindrona, 27
norfloxacino, 28, 32
norfluoxetina, 31, 205, 216
norimipramina, 63, 95
nortriptilina, 31, 119, 170, 171,
 176, 179, 188

O

obesidad, 87, 218
obsesión, 124
 monotemática, 125
obstrucción
 hepática, 178
 intestinal, 250
olanzapina, 58, 60, 88, 127, 151,
 152, 155, 160, 161, 274, 309

oliguria, 275, 291
omeprazol, 28, 29, 31, 32
ondansetrón, 26, 28, 31, 59, 145
opipramol, 120
orexia, 13
orfenadrina, 183
osteoartropatía, 259
osteopenia, 276
osteoporosis, 107, 250
otitis media, 250
oxandrolona, 311
oxazepam, 30, 34
oxcarbazepina, 152, 155, 228, 292,
 294
oxcarbazina, 31
oxicodona, 31
oxifenbutazona, 273

P

paciente
 anciano, 317
 con aclorhidria, 179
 con Alzheimer, 110
 con angustia, 63
 con brote maniaco agudo, 289
 con cáncer, 144
 con cirrosis, 238
 con demencia, 104, 109, 178
 con depresión, 63, 67, 209
 endógena, 48
 intensa, 234
 con disfunción renal, 244
 con distimia, 165
 con encopresis, 186
 con enfermedad
 de Alzheimer, 143
 de Parkinson, 144
 renal terminal, 144
 con enuresis, 186
 con epilepsia, 168

- con esquizofrenia, 72, 180
- con estrés postraumático, 312
- con glaucoma, 179, 188, 235
- con hernia hiatal, 179
- con hipertensión arterial, 46, 317
- con hipoclorhidria, 179
- con ideas suicidas, 180
- con insuficiencia
 - hepática, 225, 238, 244
 - renal, 225, 301
 - crónica, 34
- con lesión de la corteza cerebral, 118
- con manía, 72
- con narcolepsia, 186
- con personalidad obsesiva, 188
- con retardo mental, 80, 82
- con retención urinaria, 188, 235
- con sida, 144
- con síndrome de Parkinson, 124
- con sobredosis, 252
- con trastorno
 - bipolar, 168, 207
 - cardiovascular, 179, 188
 - de conducta, 86
 - de la micción, 179
 - depresivo, 137
 - hemorroidal, 179
 - obsesivo-compulsivo, 125, 207
 - vascular del cerebro, 255
- deprimido, 48, 61, 62, 133, 144, 148, 166, 171, 195, 200, 230, 237
- diabético, 266
- esquizofrénico, 127
- hipertiroideo, 275
- insomne, 190, 239, 265
- maniaco, 48
- psiquiátrico de la tercera edad, 107
- paclitaxel, 29, 31, 32
- pancitopenia, 250, 290, 295
- pancreatitis, 250
 - aguda, 285
 - fatal, 282
- pánico, 142, 196, 280
- papiledema, 276
- paracetamol, 32
- parafilia, 206
- parálisis, 250
 - motora, 317
- paranoia, 254
- parestesia, 256, 291
- parkinsonismo, 11, 41, 256
- paro
 - cardiaco, 5
 - respiratorio, 258
- parosmia, 250
- paroxetina, 28, 30, 31, 32, 68, 85, 96, 104, 123, 137, 140, 142, 148, 153, 165, 203, 204, 205, 208, 209, 223, 224, 238
- paroxismo, 235
- pemolina, 90
- penfluridol, 35
- pensamiento
 - obsesivo, 87, 89
 - sonoro, 311
- pentamidina, 221
- pentazocina, 195, 205
- pentotal, 317
- perfenazina, 5, 31, 140, 187, 188
- personalidad
 - antisocial, 117
 - múltiple, 129
- petequia, 178, 250
- pica, 87, 89
- pielonefritis, 277
- pilocarpina, 176, 181
- pimozide, 26, 130
- pindolol, 53

piperoxona, 69
piroxicam, 29, 273
podofilina, 312
polaquiuria, 117
polidipsia, 275
 psicógena, 12
polifarmacia, 4, 5
polimorfismo genético, 23
polirradiculoneuritis diabética, 287
poliuria, 251, 275
porfiria, 112, 123
 intermitente aguda, 290
posología, 4
potasio, 277
pramipexol, 120
prazosina, 177, 312
prednisona, 32, 323
priapismo, 12, 252, 253, 254, 256, 257
primidona, 289, 299, 301, 302, 304, 307, 309, 311
problema de aprendizaje, 77
procainamida, 182, 312, 313
procarbazona, 28
proclorperazina, 311
progesterona, 29, 32
proguanilo, 29
propafenona, 26, 28, 31, 32, 224, 238
propoxifeno, 32, 287, 289
propranolol, 29, 31, 71, 72, 81, 84, 101, 103, 118, 128, 161, 172, 216, 217, 221, 275, 277, 313, 316
prostaglandina, 28
prurito, 178, 225, 229
psicofarmacología, 73
psicosis, 13, 49, 80, 81, 147, 151, 152, 153, 284, 311, 312
 alcohólica, 52
 esquizoafectiva, 259, 270, 273

 florida, 75
 maniatiforme, 313
 orgánica, 313
 por corticosteroides, 274
 reactiva, 106
 tóxica, 173, 311, 312, 313
 maniatiforme, 311
psoriasis, 256, 276
púrpura
 no trombocitopénica, 178
 trombocitopénica, 290

Q

queratitis, 250
quetiapina, 32, 55, 151
quinapril, 273
quinidina, 30, 31, 32, 182, 217, 221, 224, 238
quinina, 32

R

rabdomiólisis, 264
ramipril, 273
ranitidina, 313
reacción
 alérgica, 8, 13, 179, 225
 autoinmunitaria encefálica, 127
 paranoide, 250
rebote colinérgico, 225
reboxetina, 63, 65, 68, 137, 205, 232, 233, 234, 235, 236
reflejo del vómito, 176
renzaprida, 59
reserpina, 46, 179, 195, 317
respuesta antidepresiva, 54
retardo mental, 8, 78, 79, 80, 81, 252, 256, 283, 290, 311, 312
retención urinaria, 11, 109, 169, 181, 234, 250, 258

aguda, 177
 por hipertrofia prostática, 169
 retraimiento social, 98
 retraso mental, 79
 riboflavina, 178
 riesgo
 cardiovascular, 86
 de agranulocitosis, 247
 de baja fertilidad, 239
 de carcinogénesis, 239
 de cardiotoxicidad, 177
 de crisis convulsivas, 204
 de eritema, 304
 de farmacodependencia, 76, 130, 231
 de hepatotoxicidad, 238
 de hipertensión arterial, 173, 316
 de hipotiroidismo, 273
 de insomnio, 261
 de mutagénesis, 239
 de neurotoxicidad, 273, 277
 de síndrome serotoninico, 204
 de suicidio, 150, 153, 181, 202, 209, 217, 251, 311
 de toxicidad, 26
 suicida, 86, 152, 230, 237
 rifabutina, 32
 rifampicina, 29, 30, 32
 rifampina, 28, 31
 rigidez muscular, 9
 rinitis, 225
 rinorrea, 11
 risperidona, 31, 60, 81, 83, 85, 102, 151, 153, 159, 161, 196, 274
 ritanserina, 61, 104
 ritonavir, 28, 29, 31, 32, 144
 rizatriptán, 205
 rumiación, 87
 ruptura
 esofágica, 89
 gástrica, 89

tendinosa, 250

S

sangrado
 de encías, 250
 gástrico, 219
 intermenstrual, 229
 vaginal, 219
 saquinavir, 26, 32, 144
 seborrea, 250
 secobarbital, 27, 217
 selegilina, 144, 191, 204
 sensibilidad
 a la dopamina, 35
 al etanol, 24
 sequedad vaginal, 177
 serazepina, 130
 serotonina, 45, 46, 48, 52, 61, 68, 69, 166, 190, 191, 265
 sertindol, 58, 60
 sertralina, 29, 31, 32, 68, 123, 128, 137, 140, 142, 165, 200, 204, 205, 208, 226, 227, 228, 262
 pseudoalucinación, 312
 pseudodemencia, 106, 141, 291, 311, 313
 pseudoefedrina, 195
 pseudohiperica, 200
 pseudoparkinson, 263
 sialorrea, 13, 225, 228, 250, 263
 sibutramina, 157, 313
 sida, 144, 146
 sildenafil, 26, 177, 197, 208, 219
 simeticona, 5, 299
 simvastatina, 26, 32
 síncope, 250
 vasovagal, 122
 síndrome
 atropínico, 40, 169, 182
 carcinoide, 62, 112

de abstinencia, 6, 112, 120, 168,
175, 180, 206, 242, 250
neonatal, 181
por alcohol, 256
por cocaína, 256
por heroína, 256
de agotamiento crónico, 262
de Asperger, 82
de Capgras, 313
de Down, 53, 78
de Fanconi, 285
de fatiga crónica, 167, 175, 196,
206
de feminización testicular, 39
de Kleine-Levin, 89
de Klüver-Bucy, 89
de Lennox-Gastaut, 305
de Lyell, 288, 290
de neurona motora superior, 182
de Rett, 82
de secreción inapropiada de la
hormona antidiurética, 202,
207, 291
de seudotumor cerebral, 276
de Stevens-Johnson, 288, 290,
293, 295, 302, 303, 305
del ocaso, 107
del túnel del carpo, 197, 216
depresivo-ansioso bipolar, 196
general de adaptación, 112, 114,
115
gripal, 208, 245, 249
nefrótico reversible, 276
neuroléptico maligno, 204
orgánico cerebral, 81, 316
por supresión del antidepresivo,
139
poshepatítico, 112
premenstrual, 112, 274
psicovegetativo, 189
serotoninérgico, 195

serotonínico, 13, 30, 148, 165,
184, 193, 195, 198, 199, 200,
201, 202, 203, 204, 205, 208,
210, 216, 221, 222, 223, 227,
230, 237, 241, 242, 243, 244,
245
sinusitis, 250
sobredosis, 24
sodio, 277
somnolencia, 9
sonambulismo, 178
soplo cardíaco, 278
sordera, 250
transitoria parcial, 250
spirapril, 273
subdepresión, 131, 151
succinilcolina, 273, 317
sudoración, 12, 208
sueño paradójico, 56
suicidio, 86, 149
sulfafenazol, 28, 29
sulfato de atropina, 180
sulfinpirazona, 29
sulfonamida, 29
sulindaco, 273
sulpirida, 87, 88
sumatriptán, 54, 205

T

tabaco, 27, 172
tabaquismo, 28, 260, 262
tacrina, 28
tacrolimus, 26, 32
tamoxifeno, 28, 29, 31, 32, 313
taquiarritmia, 199
taquicardia, 12, 118, 119, 228, 231,
256
refleja, 12
sinusal, 11, 173, 177, 210, 226
ventricular, 30, 221

polimórfica, 221
 taquifilaxia, 69
 taquilalia, 92
 taquipsiquia, 9, 92
 temblor, 12
 parkinsoniano
 alcohólico, 256
 familiar, 256
 tendencia
 al suicidio, 178, 311
 suicida, 87, 236, 243, 266, 312
 tenoxicam, 29
 teofilina, 20, 28, 30, 34, 221, 273,
 289, 309, 313, 316
 teratogénesis, 7
 terfenadina, 31, 221
 testosterona, 29, 31, 32
 tetrahidrocannabinol, 29
 tianeptina, 231
 timolol, 31, 313
 tinnitus, 178
 tiopental, 123
 sódico, 122, 123
 tioridazina, 31
 tiospirona, 55
 tiramina, 193, 194, 195, 234, 267
 tiroxina, 275
 tolbutamida, 29, 217, 228
 tolerancia, 25, 36
 invertida, 35
 toloache, 183
 topiramato, 89, 160, 269, 306, 308
torsades des pointes, 30, 221
 tortícolis espasmódica, 274
 toxicidad por sobredosis, 28
 tramadol, 31, 204, 244
 tranilcipromina, 125, 190, 192, 196,
 205
 tranquilizante, 3, 112
 tránsito hepático, 18, 25
 trastorno

adaptativo, 98, 102
 con depresión, 131
 afectivo, 56, 131
 alérgico, 256
 ansioso, 53, 115, 124, 206
 anticolinérgico, 219
 bipolar, 66, 80, 82, 87, 127, 131,
 149, 158, 159, 165, 166, 168,
 174, 196, 239, 240, 241, 254,
 269, 272, 274, 275, 280, 282,
 284, 287, 289, 293, 294, 307,
 313
 en la infancia y la adolescen-
 cia, 154
 en la vejez, 155
 cardíaco, 266
 cardiovascular, 70, 112, 199,
 290, 317
 cíclico, 273
 cognitivo, 72
 de ansiedad, 70
 generalizada, 130
 de coagulación, 204, 208, 285
 de concentración, 11
 de conducta, 81
 de la acomodación del cristalino,
 250
 de la atención, 185
 de la coagulación, 244
 de la conducción cardíaca, 225
 de la conducta
 agresiva, 54
 alimentaria, 88
 impulsiva, 54
 de la coordinación, 250
 de la memoria, 109
 de la personalidad, 312
 de los impulsos, 89
 de memoria, 11, 117
 de pánico, 119, 120
 de personalidad, 124

- del apetito, 139, 142
 - del estado de ánimo, 131
 - del ritmo cardíaco, 184, 261
 - del sueño, 6, 105, 128, 142, 194, 206, 218, 295
 - depresivo, 139, 141, 191, 218
 - mayor, 134, 146
 - depresivo–ansioso, 132
 - depresivo–orgánico, 196
 - desintegrativo, 82
 - disfórico premenstrual, 206
 - dispéptico, 256
 - en el ciclo menstrual, 117
 - en la acomodación visual, 295
 - en la concentración, 225
 - en la sexualidad, 208
 - endocrino, 133, 140, 181, 285
 - eréctil, 177, 197, 250, 263
 - esquizoafectivo, 140
 - extrapiramidal, 256
 - fóbico, 167
 - gastrointestinal, 90, 172, 305
 - generalizado del desarrollo, 82
 - genético, 54
 - infeccioso, 77
 - límite de la personalidad, 218
 - maniaco depresivo, 273
 - maniatiforme, 311
 - mental, 42, 63, 73, 74, 129
 - metabólico, 77, 103, 133, 140, 181, 232, 283
 - motor, 274
 - neurológico, 77, 127
 - obsesivo–compulsivo, 49, 53, 61, 85, 124, 126, 127, 134, 167, 175, 184, 196, 203, 206, 218, 222, 224, 228, 240, 241
 - orgánico depresivo, 131
 - por ansiedad generalizada, 167, 175
 - por déficit de atención, 72, 167
 - psicosomático, 167, 175
 - psicótico, 62
 - pulmonar, 112
 - reactivo del apego, 97
 - renal, 232
 - sensorial, 263
 - sexual, 197
 - vascular, 112
 - periférico, 225
 - vasomotor de la menopausia, 244
 - trauma cerebral, 322
 - traumatismo, 112, 143
 - trazodona, 31, 56, 103, 104, 125, 142, 165, 217, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 315
 - triacetiloleoandomicina, 289
 - triazolam, 26, 31, 32, 34, 152, 253, 316
 - tricotilomanía, 125, 206
 - trifluoperazina, 83, 127, 274
 - trifluoperidol, 31
 - trihexifenidilo, 65, 98
 - trimetadiona, 29
 - trimetafan, 318
 - trimipramina, 31
 - triptófano, 49, 50, 58, 61, 127
 - tristeza, 102
 - troleandomicina, 30, 32
 - trombocitopenia, 250, 285
 - tromboflebitis, 290
 - trombosis, 177
 - coronaria, 198
 - tropisetron, 130
 - tubocurarina, 40
 - tumor, 42, 112, 143
 - del tejido cromafín, 209
- U**
- úlceras, 115, 225
 - de estrés, 167, 175

dérmica, 250
 ulceración en la lengua, 176
 urea, 34
 uremia, 33, 112
 uretritis, 251
 urticaria, 178, 216, 250

V

vaginitis, 250
 valproato, 159, 161, 280
 de magnesio, 283
 de sodio, 283, 284
 vandalismo, 98
 vareniclina, 313
 vasculitis, 225
 leucocitoclástica, 256
 vasoespasma, 177
 digital, 276
 venlafaxina, 31, 32, 68, 119, 129,
 137, 144, 205, 237, 238, 239,
 241, 242, 245
 verapamilo, 26, 28, 30, 32, 161,
 294
 verborrea, 92
 vértigo, 225, 229, 231, 234
 viloxazina, 294
 vinblastina, 29, 31, 32, 217
 visión borrosa, 231, 238, 242, 245,
 256, 263, 275, 279, 287
 vitamina, 5
 B₁₂, 112, 296, 313

B₂, 178
 B₃, 112
 B₆, 50
 C, 208
 voracidad, 89
 voyeurismo, 206

W

warfarina, 20, 28, 29, 32, 208, 217,
 221, 224, 228, 244, 285, 289,
 294, 303

X

xeroftalmía, 229
 xerostomía, 11, 117, 176, 256

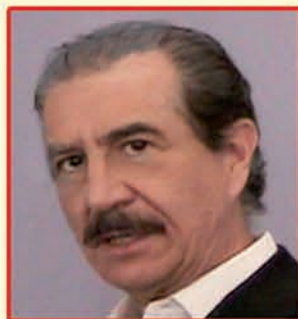
Y

yohimbina, 69, 315

Z

zidovudina, 144
 zileuton, 28
 zinc, 88
 ziprasidona, 55, 58, 60, 151
 zolmitriptán, 54, 205
 zolpidem, 32
 zotepina, 58, 60

Doctor Víctor R. Uriarte Bonilla.
Profesor e Investigador de la Facultad
de Psicología de la UNAM.
Expresidente de las Sociedades
de Psiquiatría Biológica
y Farmacología Clínica.



Esta segunda edición amplía y actualiza los conocimientos de los anti-depresivos; incluye los más recientes, así como sus genéricos, además de las patologías en las que recientemente se ha descubierto su utilidad. Señala las estrategias actualizadas para combatir la depresión y otras enfermedades resistentes al tratamiento común, lo que permite obtener mejores resultados y menores efectos colaterales. Se exponen también los mecanismos de acción recientemente descubiertos y los neurotransmisores involucrados en los desbalances emocionales que estas sustancias corrigen.

Su lectura se recomienda a psiquiatras, neurólogos y demás médicos que los prescriban para la amplia gama de patologías en las que son de utilidad, desde la migraña hasta la enuresis. Es una fuente de información confiable e independiente de los laboratorios para psicólogos, enfermeras y el resto del personal de salud que necesita conocer los beneficios, los riesgos y las limitaciones de estas sustancias ampliamente difundidas.

