

Psicofarmacología Psicodinámica IV

Estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas

P S I K O L I B R O

Indice General

Sección I. PSICOFARMACOLOGÍA GENERAL

Capítulo 1: Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología

- 1-1. Conceptos del tratamiento psicofarmacológico clínico
- 1-2. Factores inespecíficos del tratamiento psicofarmacológico
- 1-3. Factores específicos del tratamiento psicofarmacológico: conceptos de farmacología y de neurobiología molecular
- 1-4. Mecanismo de acción de los psicofármacos
- 1-5. Citoesqueleto. Membrana plasmática
- 1-6. Receptores
- 1-7. Receptores hetero-oligómeros o ionotrópicos:
- 1-8. Receptores monoméricos o metabotrópicos
- 1-9. Receptores citoplasmáticos
- 1-10. Receptores enzimáticos
- 1-11. Signal Pathway
- 1-12. Resumen
- 1-13. Mecanismos de acción de los psicofármacos según su sitio de acción en la sinapsis
- 1-14. Neurotransmisores
- 1-15. Neuromoduladores
- 1-16. Inmunoneuropéptidos
- 1-17. Apoptosis y necrobiosis patológica
- 1-18. Psiconeurobiología de las acciones terapéuticas y efectos secundarios
- 1-19. Eficacia psicofarmacológica según la regulación de la expresión genética
- 1-20. Protocógenes
- 1-21. Resumen
- 1-22. Tipos de respuesta psicofarmacológica desde el punto de vista genético
- 1-23. Efectos secundarios, adversos o colaterales
- 1-24. Valoración de la eficacia de los psicofármacos por escalas de evaluación
- 1-25. Psiconeurobiología clínica de los trastornos de la ansiedad
- 1-26. Psiconeurobiología clínica de las conductas violento-impulsivas y su relación con el colesterol
- 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología

Capítulo 2: Psicoinmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología

- 2-1. Inmunoneuropéptidos
- 2-2. Eje límbico-hipotálamo-hipofiso-suprarrenal
- 2-3. Hormona liberadora de adrenoconicotrofina (CRH)
- 2-4. Eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo
- 2-5. Eje hipotálamo-hipofiso-somatotrófico

- 2-6. Eje hipotálamo-hipofiso-gonadal
- 2-7. Efectos neuroendocrinos por la administración de psicofármacos
- 2-8. Psiconeuroinmunooncología
- 2-9. El paciente oncológico

Capítulo 3: Antipsicóticos

- 3-1. Esquizofrenia
- 3-2. Acciones terapéuticas de los antipsicóticos
- 3-3. Farmacocinética y niveles plasmáticos
- 3-4. Mecanismo de acción
- 3-5. Clasificación de neurolépticos o antipsicóticos

A) Clasificación clínica

- 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales
- 3-7. 2) Neurolépticos atípicos

B) Clasificación según la estructura química

- 3-8. Características del tratamiento con antipsicóticos
- 3-9. Depresión en la esquizofrenia
- 3-10. Esquizofrenia resistente

Capítulo 4: Ansiolíticos

- 4-1. Angustia y ansiedad
- 4-2. Modelos neuroanatómicos del miedo y la ansiedad
- 4-3. Modelo neuronal de ansiedad y miedo
- 4-4. El rol de la experiencia previa
- 4-5. Miedo condicionante
- 4-6. Extinción
- 4-7. Sensibilización
- 4-8. Neurotransmisores implicados en la ansiedad y el miedo
- 4-9. Predisposición genética en el trastorno por ansiedad
- 4-10. Clasificación de los ansiolíticos
- 4-11. I) Benzodiazepinas
- 4-12. Farmacocinética de las benzodiazepinas
- 4-13. Efectos
- 4-14. Benzodiazepinas de alta potencia

- 4-15.2) No Benzodiazepínicos
- 4-16. Características del tratamiento con benzodiazepinas

6-26. Pacientes que no responden: la depresión "resistente"

Capítulo 5. Hipnóticos

- 5-1. Sueño-Vigilia
- 5-2. Neurofisiología del sueño
- 5-3. Neurotransmisión y sueño
- 5-4. Alteraciones psiconeurobiológicas. Sueño y trastornos psiquiátricos.
- 5-5. Tratamiento de los trastornos del sueño
- 5-6. Tratamientos farmacológicos del sueño. Clasificación
- 5-7. Los trastornos del sueño

Capítulo 6: Antidepresivos

- 6-1. Introducción
- 6-2. Depresión
- 6-3. Teorías biológicas de la depresión
- 6-4. Mecanismo de acción de los antidepresivos
- 6-5. Clasificación de los antidepresivos
- 6-6. A) Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)
- 6-7. Criterios de selección de pacientes depresivos para tratamientos con IMAOs
- 6-8. B) Antidepresivos no IMAO
- 6-9. 1) Antidepresivos tricíclicos, típicos o convencionales
- 6-10. 2) Antidepresivos de "segunda generación" sedativos no anticolinérgicos
- 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos
- 6-12. Diferencias entre IRSS
- 6-13. Ven tajadas y desventajas de los IRSS
- 6-14. B) IRDS
- 6-15. C) IRNA
- 6-16. 4) Antidepresivos de acciones combinadas A) No selectivos y específicos
- 6-17. B) Selectivos, no específicos (SARI)
- 6-18. C) No selectivos, no específicos (NASSA)
- 6-19. 5) Antidepresivos de acción serotoninérgica. no convencional
- 6-20. Acciones colaterales de los antidepresivos
- 6-21. Manejo clínico de los efectos colaterales más importantes
- 6-22. Tratamientos farmacológicos antidepresivos de alternativa
- 6-23. Tratamientos somáticos no farmacológicos
- 6-24. Características del tratamiento con antidepresivos
- 6-25. Conducción del tratamiento

Capítulo 7: Antimaníacos o anticiclantes

- 7-1. Tratamiento del trastorno bipolar
- 7-2. Carbonato de Litio. Historia
- 7-3. Estructura química
- 7-4. Farmacocinética
- 7-5. Mecanismo de acción
- 7-6. Efectos adversos
- 7-7. Formas de tratamiento
- 7-8. Tratamiento del episodio agudo
- 7-9. Tratamiento de mantenimiento o de sostén
- 7-10. Tratamiento profiláctico
- 7-11. Indicaciones
- 7-12. Interacciones
- 7-13. Anticonvulsivantes y otros anticiclantes. Historia
- 7-14. 1) Carbamazepina
- 7-15. Asociación con otros anticíclicos
- 7-16. 2) Clonazepam
- 7-17. 3) Ácido valproico y valproatos.
- 7-18. Asociación con otros anticíclicos
- 7-19. 4) Oxcarbazepina
- 7-20. 5) Lamotrigina
- 7-21. 6) Gabapentin
- 7-22. 7) Difénilhidantoína o fenitoína
- 7-23. Otros fármacos anticiclantes

SECCION II. TRATAMIENTOS PSICOFARMACOLOGICOS

CAPITULO 8: Tratamiento de los trastornos de angustia (pánico) y de la fobia social

- Tratamiento psicofarmacológico del desorden de pánico
- 8-1. Introducción

- 8-2. Psiconeurobiología del pánico
- 8-3. Neuroimágenes del pánico
- 8-4. Tratamiento del pánico
- 8-5. El pánico como trastorno crónico

Tratamiento psicofarmacológico de la fobia social

- 8-6. Características diagnóstica
- 8-7. Tratamiento de la fobia social

CAPÍTULO 9: Tratamiento psicofarmacológico de
trastorno obsesivo compulsivo y su espectro

- 9-1. Introducción
- 9-2. Perfil sintomático
- 9-3. Psiconeurobiología
- 9-4. Tratamiento del espectro obsesivo-compulsivo
- 9-5. Tratamiento de los pacientes con TOC resistente
- 9-6. Síndromes serotoninérgico
- 9-7. Los trastornos por impulsividad en el espectro obsesivo-compulsivo

CAPÍTULO 10: Tratamiento psicofarmacológico
de la bulimia y anorexia nerviosas

- 10-1. Bulimia nerviosa
- 10-2. Aspectos neuroquímicos
- 10-3. Aspectos endocrinológicos
- 10-4. Aspectos estructurales cerebrales
- 10-5. Tratamiento psicofarmacológico
- 10-6. Anorexia nerviosa. Aspectos generales
- 10-7. Tratamiento psicofarmacológico

CAPÍTULO 11: Tratamiento psicofarmacológico
del trastorno límite, fronterizo o borderline
de la personalidad

- 11-1. Aspectos clínicos

- 11-2. Psiconeurobiología
- 11-3. Tratamiento psicofarmacológico

CAPÍTULO 12: Tratamiento psicofarmacológico
de la urgencia psiquiátrica

- 12-1. Introducción
- 12-2. Episodios psicóticos agudos y agitación psicomotriz
- 12-3. Crisis o ataques de ansiedad
- 12-4. Trastornos somatomorfos. Trastornos de conversión
- 12-5. Conductas, riesgos e intentos suicidas

CAPÍTULO 13: Tratamiento de los trastornos
por consumo de alcohol

- 13-1. Introducción
- 13-2. Hábitos de consumo
- 13-3. Tipos de alcoholismo
- 13-4. Farmacocinética del alcohol
- 13-5. Genética ligada al alcoholismo
- 13-6. Psiconeurobiología del alcohol
- 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol
- 13-8. Manejo de intoxicación aguda
- 13-9. Manejo de abstinencia
- 13-10. Trastornos clínicos y comorbilidad psiquiátrica
- 13-11. Síndrome de Wernicke-Korsakoff
- 13-12. Síndrome alcohólico fetal (SA-F)

CAPÍTULO 14: Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas

- 14-1. Introducción
- 14-2. Criterios de dependencia de las sustancias psicoactivas
- 14-3. Trastornos relacionados con opiáceos
- 14-4. Trastornos relacionados con benzodiazepinas
- 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes
- 14-6. Trastornos relacionados con cannabinoides. Marihuana

- 14-7. Trastornos relacionados con el uso de tabaco
 - 14-8. Trastornos relacionados con inhalantes. Sustancias volátiles
 - 14-9. Perfil psicodinámico del adicto
 - 14-10. Correlaciones psiquiátricas, psicodinámicas y de laboratorio de las adicciones
- Apéndice. Ordenador clínico

- 17-1. Introducción
- 17-2. Síndrome premenstrual
- 17-3. Tratamiento del síndrome premenstrual
- 17-4. Trastornos psiquiátricos del embarazo, parto y puerperio
- 17-5. Alteraciones biológicas en el embarazo
- 17-6. Síndromes de baja gravedad puerperal
- 17-7. Síndromes de alta gravedad puerperal
- 17-8. Trastorno bipolar durante el embarazo y puerperio
- 17-9. Uso de psicofármacos durante el embarazo y puerperio

SECCION III PSICOFARMACOLOGÍA ESPECIAL

CAPITULO 15: Psicofarmacología en niños y adolescentes

- 15-1. Introducción
- 15-2. Tratamiento psicofarmacológico
- 15-3. Psicopatología de la infancia y adolescencia

CAPITULO 16: Psicofarmacología geriátrica

- 16-1. Aspectos generales
- 16-2. Historia psicogerriátrica
- 16-3. Tratamiento de los trastornos por ansiedad
- 16-4. Tratamiento de los trastornos del sueño
- 16-5. Tratamiento de la depresión
- 16-6. Tratamiento de la pseudodemencia
- 16-7. Tratamiento de la enfermedad bipolar
- 16-8. Tratamiento de las psicosis
- 16-9. Tratamiento del síndrome demencial
- 16-10. Consideraciones generales del tratamiento

CAPITULO 17: Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual femenino. Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio

CAPITULO 18: Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales

- 18-1. Introducción
- 18-2. Metodología epidemiológica
- 18-3. Concepto de enfermedad multifactorial
- 18-4. Métodos de investigación de genética molecular
- 18-5. Genética de la esquizofrenia: Un paradigma de la genética de las enfermedades mentales
- 18-6. Genética del trastorno bipolar
- 18-7. Ética de la aplicación del conocimiento genético
- 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética

CAPITULO 19: Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson

- 19-1. Introducción
- 19-2. Fisiopatología
- 19-3. Etiología
- 19-4. Bases neuroquímicas de la terapéutica
- 19-5. Tratamiento psicofarmacológico
- 19-6. Inicio de tratamiento
- 19-7. Fármacos antiparkinsonianos
- 19-8. Trastornos psiquiátricos en pacientes parkinsonianos
- 19-9. Trastornos psiquiátricos primarios
- 19-10. Trastornos psiquiátricos secundarios
- 19-11. Perspectivas futuras del tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología

1-1. Conceptos del tratamiento psicofarmacológico

Psicofarmacoterapia

La invasión cuantitativa (psicológica y neuroquímica) desorganiza el aparato psíquico, siendo necesario la administración de psicofármacos para restablecer el orden de la cualidad y las representaciones.

En un proceso psicoterapéutico se indica una medicación psicofarmacológica como último recurso. El psicoterapeuta "se desentiende" del azar y avatar de quien la administra y de quien la recibe, y trata de no involucrarse y conservar una falsa asepsia psicoterapéutica.

De la misma manera que la medicina "se desentendió" de la psiquiatría y de la psicología durante siglos, hoy se corre el peligro inverso: que ambas disciplinas hagan caso omiso de conceptos médicos de investigación y tratamiento, y recurran de forma unilateral a la curación por la palabra, sin evaluar que muchas veces con ella no basta.

La Real Academia Española de la Lengua define a la psiquiatría como la doctrina de las enfermedades mentales y su tratamiento, y a la psicología como la ciencia que se ocupa de los fenómenos psíquicos, de la vida subjetiva, de su medición y de cuantas relaciones entre los aspectos psíquicos y físicos puedan establecerse (sentimientos, ideas, emociones, reacciones, tendencias electivas, instintos, etc.).

Pese a estas definiciones, la psiquiatría trató de ajustarse a un modelo médico clásico, y la espera de que, con los nuevos descubrimientos (al igual que la microbiología o la patología, por ejemplo) la considerasen como un par más dentro de la familia de las ciencias médicas. Esta lucha infructuosa comenzó con la aceptación de dos falsos postulados.

El primero fue no querer reconocer que, por definición, la psiquiatría y la psicología investigan fenómenos que el ser humano genera a través de su aparato psíquico. El segundo fue creer que el modelo médico cumple rigurosamente con los cuatro postulados clásicos, por el cual se afirma la existencia de una enfermedad:

1. Posee etiología específica.
2. Existe una discontinuidad con la normalidad.
3. Presenta cambios físicos demostrables.
4. Comenzada la noxa interna, ésta no es modificable por influencias ambientales externas.

Sin embargo, la realidad indica diferencias:

1. Aun el bacilo de Koch (etiología específica de la tuberculosis) necesita de factores personales del huésped (hiponutrición) y del medio ambiente externo para desencadenar la enfermedad (condiciones deficitarias del hábitat).

2. No es posible delimitar tan claramente la discontinuidad o corte entre lo normal y lo anormal. Ni aun en la clínica médica los valores altos momentáneos de presión arterial o la acidez gástrica esporádica pueden indicar la existencia de la enfermedad hipertensiva o ulcerosa.

En cambio, en la actualidad se reconoce que factores emocionales pueden provocar el aumento de la cantidad de neurotransmisores cerebrales (de noradrenalina, en el caso de la hipertensión, o de acetilcolina, en el caso de la acidez), sin poder afirmar que ello significa una clara patología orgánica.

3. En las epilepsias o en las arritmias no hay cambios físicos demostrables.

4. Los traumas y las noxas internas pueden ser modificables por el medio externo, ya que los sistemas defensivos inmunitarios también dependen de factores emocionales (las enfermedades de autoagresión no reconocen sus antígenos como propios y generan anticuerpos en su contra).

Desde la perspectiva del tratamiento, la psicoterapia tiene sus antecedentes en el "tratamiento moral" de Pinel, quien liberó a los enfermos mentales de las prisiones y del encadenamiento a que estaban sometidos.

Pero es recién con Freud que se comienza a utilizar el "tratamiento del alma" en forma científica.

Desde su Proyecto para neurólogos", Freud enfatiza el concepto de una magnitud de excitación que se desplaza a lo largo de cadenas neuronales. Su descripción económica unida a la orientación tónica y dinámica estructurarán, más tarde, la metapsicología.

La hipótesis de un aparato (neuronal, en el Proyecto"; psíquico, en La interpretación de los sueños) que tiende a mantener lo más bajo posible su nivel de energía, permite a Freud describir el "principio de constancia" (26).

En la medida en que el aparato recibe excitaciones de origen externo e interno se halla sometido a una exigencia de trabajo, que implica el pasaje de la cantidad a la cualidad, es decir, una tendencia permanente a liberarse de excedentes de tensión. Se cumple aquí el "principio de constancia".

El paradigma de la invasión cuantitativa es el trauma. Dice Freud (comunicación preliminar a 'Introducción al psicoanálisis"),

[...] "lo utilizamos para designar aquellos sucesos que, aportando a la vida psíquica en brevísimos instantes un enorme incremento de energía, hacen imposible la su presión o asimilación de la misma por los medios normales y provocan, de este modo, duraderas perturbaciones del aprovechamiento de la energía...

Es necesario agregar a la invasión cuantitativa la incapacidad del sujeto de responder a ella adecuadamente.

Esta adecuación se halla vinculada a la capacidad de controlar y elaborar psíquicamente esa excitación. No debemos olvidar que es en los primeros momentos de la vida cuando esta incapacidad es más evidente, dado que el aparato psíquico aún no está estructurado.

En el trauma falla el "principio de constancia", ya que el aparato es incapaz de descargar la excitación a través de ligaduras psíquicas.

Obviamente, Freud nunca abandonó su teoría traumática. Se puede ver que, en trabajos muy posteriores, se refiere a ella. Es allí donde plantea que un aflujo excesivo de excitación anula inmediatamente el principio de placer, obligando al aparato psíquico a realizar una tarea más urgente: ligar las excitaciones para posibilitar su descarga ulterior. Para poder actuar, el principio de placer necesita que se cumplan ciertas condiciones, que son anuladas por el traumatismo.

En Inhibición, síntoma y angustia, el yo, al desencadenar la señal de angustia, trata de no verse desbordado por la angustia automática, que caracteriza a la situación traumática.

En 1938, cuando se descubren las primeras hormonas, Freud se anticipa al futuro de poder actuar químicamente sobre el aparato psíquico cuando afirma en "Esquema de Psicoanálisis":

[...] pero la terapia nos ocupa aquí únicamente en la medida en que ella trabaja con medios psicológicos. Quizás el futuro nos enseñe a influir en forma directa, por medio de sustancias químicas específicas, sobre los volúmenes de energía y sus distribuciones dentro del aparato anímico. Puede ser que se abran para la terapia otras insospechadas posibilidades: por ahora no poseemos nada mejor que la técnica psicoanalítica, razón por la cual no se debería despreciarla a pesar de sus limitaciones.

A partir de 1950, con la aparición de los primeros psicofármacos, es cuando la psicofarmacología progresa de forma vertiginosa, aprovechando el avance de otras ciencias biológicas, ya que puede sintetizar fármacos de influencia cada vez mayor sobre el aparato psíquico.

La psiquiatría deja de ser una ciencia estática al nutrirse del psicoanálisis (mayor comprensión de los conflictos intrapsíquicos) y de la psicofarmacoterapia (aceptación de la acción farmacológica dentro del proceso psicoterapéutico)

Hoy se conoce que la sinapsis está gobernada por los neurotransmisores, que permiten a

las células nerviosas entrar en contacto unas con otras, conservar su individualidad y dejar ese espacio intersináptico como sistema de comunicación y de transmisión de la información.

En la actualidad existen métodos para investigar la estructura nerviosa central (resonancia magnética nuclear, tomografía por emisión de positrones), la neuroquímica cerebral (dosaje de neurotransmisores) y la bioelectricidad (mapeo cerebral computarizado).

Se conoce que la esquizofrenia y la enfermedad maníaco-depresiva pueden ser exacerbadas o atenuadas por sustancias químicas endógenas (dimetiltriptamina, sustancias similibenzodiazepínicas, metoxifenfiglicol) o exógenas (sustancias adictivas, medicamentos).

También existen pruebas de la existencia de ciertas relaciones genéticas en la esquizofrenia, en la enfermedad maníaco-depresiva y en los enfermos suicidas, sociópatas y alcohólicos.

Kraepelin dividió las psicosis funcionales (las que para aquella época no tenían alteraciones estructurales) en maníaco-depresivas y esquizofrenias. Las primeras, con un trastorno del ánimo o humor con recuperación completa luego del episodio agudo, y las segundas, en las que luego de la remisión de los síntomas aparecía un deterioro emocional-social con pérdida de interés e iniciativa.

Hoy se puede demostrar que las esquizofrenias con síntomas "negativos" (abulia, indiferencia afectivo-social, etc.) corresponden a un tipo -el llamado por Crow esquizofrenia de tipo II u orgánica-, con alteraciones estructurales en la resonancia magnética nuclear y en la tomografía positrónica.

Estos adelantos permiten integrar la psiquiatría descriptiva fenoménica y la psiquiatría dinámica o psicoanalítica. La primera permitió unificar síntomas y establecer acuerdos en la terminología de las enfermedades mentales, dando lugar a clasificaciones sintomáticas que beneficiaron el uso racional de los psicofármacos.

En cambio, la psiquiatría con apuntalamiento psicoanalítico nos advierte acerca del peligro de las generalizaciones clasificatorias apresuradas y nos invita a considerar a cada ser humano como único e irreplicable. Es necesario tener en cuenta ambas vertientes y reconsiderar las dificultades que puede ocasionar el enrolarse exageradamente en una u otra postura.

La psiquiatría psicoanalítica reconoce la existencia de un sistema inconsciente y trabaja con los conflictos entre las diferentes instancias.

El psicofármaco puede aquí considerarse como un objeto que suele actuar cuando la palabra (orden de la cualidad y de las representaciones) desaparece como consecuencia de la invasión cuantitativa del aparato. La psicosis comporta un ataque de esta naturaleza, cantidad que no pudo ser cualificada oportunamente.

Si tomamos la experiencia de satisfacción (modelo de constitución del aparato psíquico, en La interpretación de los sueños) como modelo de transformación de cantidad en cualidad, se puede ver que en la medida en que este cambio no es posible, el aparato se conforma fallidamente.

Por lo tanto, siempre estaría al acecho un ataque masivo cuantitativo que el psíquico tratará de cualificar a través de sus mecanismos reconstituyentes. Esta invasión de excitación genera patología en la medida en que desarticula y desorganiza la lábil configuración yóica. Es ahí donde el trauma (enorme incremento de energía) sigue teniendo vigencia.

En la neurosis, la idea de conflicto nos remite a la presencia cualitativa. La represión primaria ha constituido un aparato psíquico. Las representaciones reprimidas buscarán un camino sustitutivo y se generarán formaciones de compromiso (síntomas, sueños).

Si el yo se separa de uno de sus principales órganos constitutivos, como es el juicio de realidad, y toma partido por el ello, se desencadenará la psicosis. Si lo hace por el mundo exterior, la neurosis, y si se sobreadapta dará lugar a las enfermedades psicósomáticas.

La desestructuración-desintegración, debido a esa gran invasión de energía al aparato psíquico, puede ser parcial (neurosis) o total (psicosis).

En el primer caso, un intenso acceso de ansiedad o una crisis de pánico muestran la caída momentánea del nivel representacional; en el segundo, un brote esquizofrénico indica la pérdida total de la lábil construcción reconstitutiva, que permitía al paciente "vivir" hasta ese momento.

Al no ser posible contener desde el yo e integrar estas cargas para todo el self, es cuando se agota la palabra y se hace necesario recurrir a los psicofármacos, ya sea para disminuir la excitación (en caso de psicofármacos antipsicóticos) o de aumentarla (en caso de depresiones con psicofármacos antidepresivos). En este último caso, la no fusión pulsional y por lo tanto el predominio de la pulsión de muerte provocan que la pura cantidad se aloje a nivel de una instancia: el ideal del yo que tortura y somete al yo.

También se deberá tener en cuenta la utilidad de los psicofármacos en las fases profilácticas. Conflictos muy dolorosos o regresivos del orden vital (separaciones, duelos, pérdidas laborales, etc.) pueden dar lugar a respuestas cuantitativas (que en general la familia y el terapeuta conocen) y que es recomendable prevenir con la administración profiláctica de psicofármacos, para no provocar situaciones de "brotes", recaídas o accesos de mayor gravedad.

La compliance es la relación médico-paciente farmacoterapéutica, en la que el paciente toma la medicación según la directiva médica. Ésta puede ser con la clásica actitud paternalista de la "autoridad médica" o a través de la "alianza terapéutica".

Es conveniente buscar la forma de evitar las actitudes mágicas referentes a los medicamentos, ya que las drogas o hierbas, cuya acción farmacológica no puede ser demostrada, cuentan, desde un comienzo, con una alianza paciente-terapeuta del "principio mágico de la curación".

Se tratará, así, de establecer una sólida base, con alianza científica, que permita evitar caer en relaciones transferenciales de idolatría o de hechicería si se tiene éxito, o denigratorias, si se fracasa.

Hablamos al principio de un "desentendimiento" por parte del psicoterapeuta referido a no involucrarse con el tema de la medicación psicofarmacológica. Más allá de la asepsia psicoterapéutica es necesario evaluar las implicancias contratransferenciales de las invasiones cuantitativas. En la medida en que estos aspectos se puedan tener en cuenta, los abordajes psicoterapéutico y psicofarmacológico podrían aunarse para el logro del objetivo común a ambos.

Se puede definir la psicofarmacología como la rama de la farmacología que estudia los efectos de sustancias químicas sobre el psiquismo normal o patológico, sin restringirse al estudio de sustancias de efectos beneficiosos para los enfermos, sino incluyendo todas aquellas que lo modifican en sentido favorable o desfavorable.

El efecto obtenido podrá variar no solamente por las características propias del psicofármaco (factores específicos) sino además por las diferentes expectativas que se depositan en el medicamento (factores inespecíficos).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-2. Factores inespecíficos del tratamiento psicofarmacológico

1-2. Factores inespecíficos del tratamiento psicofarmacológico

Los psicofármacos producen acciones sobre los receptores sinápticos, que no dependen de la farmacología clásica, ya que, a diferencia de otros medicamentos, están influidos por factores emocionales, afectivos y comporta mentales que originan señales que actúan sobre el mismo receptor.

Se denomina de este modo a todos aquellos efectos que no dependen de las propiedades farmacológicas de la sustancia psicotrópica y pueden modificar la respuesta terapéutica. Estos efectos variables darán una resultante que, juntamente con los factores específicos, producirá determinados efectos sobre la sintomatología de forma positiva, negativa o indistinta. Entre estos factores se cuentan las expectativas acerca del efecto del psicofármaco administrado.

Las expectativas ante la medicación provienen tanto del paciente como del médico que administra el psicofármaco, el psicoterapeuta que lo indicó, los familiares y el ámbito sociocultural en el cual se desenvuelve el enfermo.

El paciente espera de la medicación que recibe la reducción o supresión de los síntomas, que son para él la causa de su sufrimiento psíquico. Será posible obtener buena respuesta a la psicofarmacoterapia si el enfermo tiene conciencia de lo que le ocurre, desea ser tratado, reacciona positivamente al tratamiento psíquico efectuado y tiene una buena opinión de los profesionales intervinientes. Por el contrario, la respuesta al tratamiento será dudosa o mala si considera que sus trastornos están más relacionados con la esfera somática que con la psíquica, si sus expectativas frente a la medicación administrada son desmedidas o ha tenido una mala experiencia con tratamientos anteriores.

El médico que tiene a su cargo la administración del psicofármaco, por su parte, espera controlar los síntomas que considera patológicos (target symptoms).

En este punto, las posibilidades de obtener éxito serán mayores cuando el profesional asuma una actitud comprensiva y sensible. Los límites de permisividad o prohibición debe ser claros, para que no generen conflictos con el enfermo y su familia. Esto último se torna imprescindible con enfermos psicóticos, en cuyo caso la medicación deberá ser administrada por un familiar.

Por el contrario, la respuesta será dudosa o mala si el médico es poco sensible, carece de la necesaria autoridad, cree más en el tratamiento psicológico o tiene un mal pronóstico del paciente.

Por otra parte, los efectos psicofarmacológicos pueden ser negativos si el enfermo no está controlado psicológicamente y no existe un lugar donde su "palabra" pueda ser tratada.

La necesidad de un médico responsable del control psicofarmacológico se fue imponiendo debido al avance científico y técnico.

La ventaja del terapeuta como médico administrador reside en que detecta con mayor precocidad los pequeños cambios al observar y escuchar de modo más frecuente al paciente, lo que le permite efectuar cambios de dosificación y medicamentos de forma rápida.

La desventaja para el paciente es que deja de tener un lugar médico convencional para autoevaluarse, y para el psicoterapeuta, es que deberá aceptar el estudio de una nueva disciplina que cambia continuamente y que requiere una permanente actualización.

La ventaja del tratamiento al existir un médico administrador es que el paciente no podrá utilizar los síntomas psicopatológicos como mecanismos de defensa, ya que la evaluación de la mejoría se basará en la mejoría (o no) de los síntomas después del tratamiento psicofarmacológico y en la aparición de efectos adversos. La desventaja es que aumenta la distancia transferencial.

Las expectativas familiares, especialmente en el caso de pacientes psicóticos o con déficit mental, son quizá las más difíciles de satisfacer. Más que de expectativas, la mayoría de las veces se trata de exigencias, no solamente respecto de la medicación sino también hacia los profesionales tratantes. Es necesario aclarar y definir los límites de la actuación que corresponde a cada uno de los profesionales intervinientes, como también de la que corresponde a los familiares que se hagan cargo de comprar, guardar y administrar los psicofármacos recetados.

Las expectativas socioculturales varían en nuestro medio desde las de quienes confían en que se logrará la resocialización de los enfermos mediante psicofármacos, hasta las de quienes argumentan que el "chaleco psicofarmacológico" no difiere sustancialmente de los chalecos de fuerza usados en épocas pasadas en los hospicios.

Por otra parte, la presión que en una sociedad difícil y compleja se ejerce sobre el individuo, de quien se espera que manifieste un equilibrio psíquico "adulto y responsable", resulta muchas veces un factor de desequilibrio que desemboca en síntomas neuróticos, psicósomáticos y aun psicóticos.

De esta forma, la automedicación o la exigencia de medicación psicofarmacológica al médico de cabecera se constituyen en psicoterapias de urgencia.

El incremento del consumo de psicofármacos se debe a la aspiración de encontrar la "pastilla salvadora", que pueda yugular rápidamente las angustias y depresiones sin entrar a analizar de forma profunda los diferentes conflictos psicopatológicos de la estructura individual y, finalmente, de la sociedad.

Muchas veces, el papel salvador que se asigna al medicamento se origina en una expectativa familiar que se transmite sucesivamente al enfermo, al psicoterapeuta, al médico y, finalmente, a quien administra la medicación.

La falacia de este "poder mágico de curación", idealizado por la familia, se pone de manifiesto fácilmente cuando se intenta utilizar el psicofármaco como único elemento para eliminar síntomas molestos o que desagradan en el ambiente socio-familiar del enfermo. De esta forma se pretende dar a la psicofarmacología un peso mayor que a los demás tratamientos dinámicos de la psiquiatría actual (psicoterapia individual, familiar, grupal, laborterapia, musicoterapia, expresión corporal, etc.).

De no tenerse en cuenta estos elementos, se cierra un círculo vicioso por demás nocivo que resulta imposible contrarrestar.

Las diversas sensaciones que afluyen y desorganizan al enfermo psicótico y que lo van alejando de la realidad hacen imprescindible la inclusión del psicofármaco para tratar de disminuir esta invasión desorganizante y volver a la situación anterior (medicamentos antipsicóticos). Este proceso se produce también en las neurosis, claro está que no con la misma magnitud. La ayuda que brinda el psicofármaco corre peligro de desaparecer cuando se pretende asignarle la responsabilidad de un cambio de calidad, cambio que está, casi en forma exclusiva, reservado a la psicoterapia.

Un factor inespecífico importante es el prospecto de envase que acompaña al medicamento. Al igual que sus colegas de otras ramas de la medicina, los médicos que atienden a esta clase de pacientes no suelen aclararles el contenido del prospecto. Una razón es el "sentimiento de omnipotencia médica", la creencia de que lo dicho por el profesional será aceptado y seguido sin reparos por el enfermo. También sucede que el médico rara vez tiene entre sus manos el envase original del medicamento que el paciente adquiere en la farmacia. Desconoce así color, forma, tamaño y tipo del envase que contiene el medicamento por él recetado. Generalmente ignora lo que la empresa farmacéutica ha impreso en el prospecto de envase, en cumplimiento de las normas dictadas por el Ministerio de Salud Pública. Así, el enfermo se encuentra, por un lado, con una receta que indica en qué momentos del día deberá tomar su medicamento, que según lo que le dijo el médico aliviará sus síntomas y, por el otro, con un prospecto que no indica para qué sirve ese medicamento pero sí cuáles son sus contraindicaciones y los efectos adversos que puede llegar a producir.

O sea que esta información, que debería ser complementaria, se transforma en antagonista para el paciente, quien la interpretará de acuerdo con su personalidad.

Los efectos colaterales o adversos se presentan sólo en un determinado porcentaje de casos, pero el paciente no lo ve así. Su expectativa es entonces que éstos aparecerán inevitablemente cuando comience a tomar el psicofármaco recetado.

El médico puede obviar este inconveniente aclarando al paciente que conoce del psicofármaco no sólo sus posibles beneficios sino también los trastornos que pueden provocar. Dará seguridad al paciente si le indica que de presentarse algún efecto no deseado no hesite en comunicárselo, ya que, por ejemplo, la sequedad de boca molestada provocada por la administración de antidepresivos, puede fácilmente superarse masticando chicles para aumentar la secreción salival, o si este síntoma es tolerable esperando un par de días hasta que desaparezca, al adaptarse a la nueva situación los mecanismos compensatorios del organismo.

Muchas veces la medicación psicofarmacológica es prescrita por el médico general que asiste al paciente por patologías de origen "somático". Por lo común esto ocurre cuando la historia clínica revela síntomas fundamentalmente ansiosos y/o depresivos. Ya está lejano el tiempo en que se discutía entre quienes consideraban incompatible la medicación, que provoca alivio sintomático, con el tratamiento psicoanalítico, que al identificar las causas profundas de la enfermedad produce alivio curativo. En los últimos años se han llegado a comprender mejor las interacciones entre psicoterapia y psicofarmacología. Planteados los métodos psicoterapéuticos como un diálogo verbal entre paciente y terapeuta, cuyo objetivo es obtener una modificación con alivio de un sufrimiento psíquico, es conveniente que quien administra la medicación esté fuera de ese ámbito "verbal". De esa manera se consigue un efecto positivo de la medicación sobre la psicoterapia al tener el paciente otro lugar con un encuadre de consulta médica habitual, donde puede hablar de síntomas psíquicos o somáticos como ansiedad, insomnio, pérdida de memoria, constipación, etc., sin sentirse molesto ("perseguido") por la interpretación psicopatológica de esos síntomas.

La prescripción de un psicofármaco no se aparta de la norma general médica de recetar medicamentos como corolario de un examen clínico y un diagnóstico presuntivo. No es de

interés puntualizar en este libro la metodología de la entrevista psiquiátrica. Pero se deben, dado lo específico de este tipo de consultas, señalar algunos antecedentes y motivos actuales de enfermedad. Por lo general, el paciente manifiesta en la consulta que "le recomendaron tomar algo para los nervios" (indicación hecha por otro profesional, por la familia, por los amigos, etc.). Se podrían distinguir cinco grandes áreas:

- a) el cuerpo,
- b) la afectividad.
- c) el pensamiento,
- d) la memoria, y
- e) los hábitos orales infantiles.

Cada una de estas áreas deberá ser investigada cuidadosamente, en relación con el presente y el pasado; aun cuando ello requiera más de una entrevista, el tiempo así empleado redundará en beneficio de un plan de tratamiento efectivo.

En los trastornos en el área del cuerpo (dolores, taquicardia, etc.) se deberá prestar especial atención a ansiedades y depresiones y a sus factores desencadenantes.

En el trastorno afectivo melancólico se deberá interrogar a fondo al paciente, ya que la historia de sus antecedentes nos mostrará si hubo algún episodio o episodios con intentos de suicidio o fantasía, ideas suicidas o equivalentes (accidentes, descuidos, etc.); duelos que han sido reprimidos y han quedado enquistados y se reactivan ante situaciones similares (depresión neurótica), etcétera.

Las alteraciones del pensamiento orientarán hacia una ruptura con la realidad y el mundo exterior y a diferentes tipos de ideación patológica que pueden determinar un diagnóstico de condición fronteriza, núcleos psicóticos graves o psicosis.

Las alteraciones de la memoria por sí solas, o juntamente con otros síntomas, requieren que se investigue una posible "organicidad" (arteriosclerosis, epilepsia, demencia, etc.).

Los hábitos orales infantiles (cafeinismo, tabaquismo, etc.) señalan, en una primera apreciación, la necesidad oral como sustituto de carencias afectivas muy primarias.

En el período agudo el objetivo es:

a) disminuir el nivel de excitación, cuando éste impide al paciente pensar y reflexionar sobre estos conflictos (antipsicóticos y tranquilizantes);

b) aumentar el nivel de excitación para reactivar sus posibilidades de control sobre su estado inhibido o depresivo (antidepresivos).

En la fase crónica o profiláctica el objetivo es:

c) tratar de impedir respuestas cuantitativas que el psicoterapeuta, por su conocimiento del enfermo, puede anticipar y desea prevenir. O, por el contrario, en el caso de

conflictos muy dolorosos y regresivos que puedan dar lugar a respuestas difíciles de prever (antipsicóticos, tranquilizantes, antidepresivos y/o psicoestimulantes);

d) impedir una invasión desorganizante, que provoque la pérdida del juicio de realidad (psicosis) (antipsicóticos).

Aun en enfermos crónicos, deteriorados y confusos, que han sido tratados con los psicofármacos más eficaces, no deben obviarse los pasos descritos. De no poderse dialogar con el enfermo, la reunión familiar con la mayor cantidad de integrantes que tuvieron o tienen vinculación con el enfermo aporta datos muchas veces sorprendentes. Así, por ejemplo, en el caso de un geronte confuso y que no controlaba los esfínteres, se comprobó que ello ocurría porque el personal de servicio de la casa, cumpliendo una indicación dada por un médico años antes, le administraba un neuroléptico que en esas dosis actuaba como hipnótico. En estos casos basta con hacer un plan coherente y global de tratamiento junto con el psicoterapeuta y el médico general para conseguir una resocialización adecuada. Aun en esquizofrenias crónicas residuales, las medidas complementarias de recreación, junto con un tratamiento con neurolépticos, pueden tener efectos terapéuticos insospechados.

Antes de instrumentar la medicación es, pues, imprescindible realizar una correcta historia clínica psicofarmacológica que abarque:

- Motivo de consulta y derivación.
- Medicación actual.
- Motivo de prescripciones anteriores.
- Afecciones somáticas.
- Hábitos orales y necesidad de psicoestimulación (café, colas, tabaco, alcohol).
- Sociabilidad y comentarios acerca de la medicación que suele tomar.
- Motivo, esquema y seguimiento de la prescripción actual.

Es importante recabar datos de medicaciones anteriores. Así, por ejemplo, en un paciente depresivo actual, el haber usado anfetaminas o cocaína en épocas estudiantiles para psicoestimularse orientará la terapéutica al uso de antidepresivos desinhibidores. La sensibilidad extrapiramidal a fármacos neurolépticos indicará el uso de antiparkinsoniano profilácticos.

El seguimiento del enfermo debe hacerse con una determinada frecuencia, ya sea de forma personal o telefónica; en casos graves o difíciles de evaluar, se deberán recabar los datos evolutivos de la medicación al familiar o garante de la administración medicamentosa. La valoración semiológica adecuada del paciente debe diferenciarse de "equivalentes transferenciales" (fenómeno placebo: respuesta positiva o negativa antes que la respuesta farmacocinética esperada tenga lugar) y de "equivalentes contratransferenciales" ("los cambios negativos o positivos que hace el paciente son intolerables para el equipo psicoterapéutico" o "los impulsos del paciente son peligrosos si no están controlados por los psicofármacos").

Finalmente, la mejoría no indica un alta absoluta ya que la medicación, al no ser curativa,

origina, tanto en el paciente como en el terapeuta, fantasías de recidivas o recaídas en la enfermedad.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-3. Factores específicos del tratamiento psicofarmacológico: Conceptos de farmacología y de neurobiología molecular

1-3. Factores específicos del tratamiento psicofarmacológico: Conceptos de farmacología y de neurobiología molecular

Los psicofármacos actúan por mecanismos farmacológicos y moleculares de corto y largo plazo, a través de la modificación de neurotransmisores y de mensajeros citoplasmáticos y nucleares celulares, respectivamente.

Los factores específicos más importantes en la administración de psicofármacos son los que corresponden a la farmacodinamia, la farmacocinética y la biodisponibilidad, desde el punto de vista de la farmacología clásica y aquellos nuevos conceptos desarrollados desde la biología molecular como son el citoesqueleto, la transducción neuroquímica, las biomembranas, la transcripción genética y la neuroplasticidad.

La acción de los psicofármacos sobre los neurotransmisores ha dejado de ser la única responsable de los cambios, que a nivel cerebral, originarán los cambios conductuales esperados. Se puede afirmar en la actualidad, que las acciones lentas y a largo plazo, serán las mediadoras de dichos cambios, ya que una vez suspendida la medicación, los mismos podrán conservarse, si quedan almacenados en la "memoria neuronal". En realidad los cambios producidos en los cuartos mensajeros (ADN-ARNm intranucleares) serán los encargados de los cambios genéticos.

La información transmitida a través de los cambios en la postsinapsis, como son la activación intracelular de la regulación genética neuronal, mediada por la transcripción a través del ADN-ARN, serán los que provocarán los cambios deseados. Es decir que los psicofármacos, sea por su acción sobre los neurotransmisores o sobre las proteínas, serán los que inducirán los cambios en la neuroplasticidad neuronal (habilidad de la neurona para aprender y adaptarse).

La farmacodinamia es el estudio fisiológico y bioquímico de los efectos que produce el fármaco en los sitios donde actúa.

La farmacocinética es el estudio de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco. La concentración del psicofármaco a nivel del receptor y su unión reversible o irreversible con éste determinarán la acción de la droga. Es decir, se trata de establecer la relación existente entre las dosis y el tiempo durante el cual se ejerce la acción del fármaco.

La biodisponibilidad es la cantidad de droga que puede ser absorbida y llega a la circulación general. Más que la absorción genérica, lo que tiene importancia es la fracción absorbida durante los intervalos que separan la administración de las dosis. Para un esquema fijo de dosificación, la acumulación irá en aumento si estos intervalos son cortos.

La mayoría de los psicofármacos se absorben pasivamente por difusión. Para difundirse a través de las membranas celulares, los psicofármacos, que a excepción del litio son macromoleculares, deben ser liposolubles. La liposolubilidad depende del pH de psicofármaco y del medio. Así, por ejemplo, los barbitúricos se absorben en el medio ácido del estómago, y los antidepresivos, en el medio alcalino del duodeno.

Procesos gástricos (gastritis), duodenales (úlceras duodenales) o que interfieran con el pH las características morfológicas de las mucosas impedirán la normal absorción de psicofármaco. En los gerontes la disminución de la circulación intestinal y los procesos celulares involutivos provocan una menor absorción pero también una menor metabolización, dando origen a fenómenos tóxicos si no se reduce la dosis.

También existen psicofármacos como el clordiazepóxido o el diazepam, que se absorben mejor por vía gastrointestinal que por vía intramuscular.

Estados Unidos, 500 mg en Suiza y 300 mg en Inglaterra; en nuestro país, si bien no hay datos estadísticos, es aún mucho más baja. Si este fenómeno se debe o no a factores culturales, está aún por dilucidarse. Sin embargo, aparece de forma clara que en aquellos estudios que brindan a los enfermos psicóticos una contención psicoterapéutica global, el psicofármaco puede ser dosificado de manera notoriamente menor. El beneficio que se logra con este criterio es indiscutible, ya que permite reducir la toxicidad y los efectos secundarios indeseables.

La mayoría de los psicofármacos siguen una cinética de primer orden, lo que significa que la cantidad que se elimina es proporcional a la cantidad de droga que circula en el plasma. Esto permite calcular la vida media (tiempo requerido para que la concentración de una droga disminuya a la mitad). El estado estacionario, es el equilibrio entre la cantidad de droga ingerida y la eliminada, y la concentración plasmática se mantiene constante. El estado estacionario suele alcanzarse luego de seis vidas medias, y a la inversa, cuando se interrumpe un fármaco, se necesitan seis vidas medias para su completa eliminación.

Las interacciones farmacocinéticas se refieren a la habilidad de una droga en afectar la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación de otra.

Existen más de 200 tipos de citocromos P450 que se localizan en el retículo

endoplásmico del hígado, en intestino delgado y duodeno, permitiendo la eliminación de los psicofármacos.

Los citocromos P450 se clasifican en familias y en subfamilias, que se denominan con la sigla CYP o P450. En primer lugar se coloca un número que representa una familia de aminoácidos con una secuencia similar al 36 %, en segundo lugar de una letra de la subfamilia, que representa una secuencia de aminoácidos similar el 70 % y por último un número que individualiza al gen. Así existen la P450 o CYP IA2; la 2C9/10/19; la 2D6, la 3A3/ 4, etc.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-4. Mecanismo de acción de los psicofármacos

1-4. Mecanismo de acción de los psicofármacos

Los psicofármacos actúan a través de los neurotransmisores en la sinapsis, provocan la hiperpolarización o despolarización celular (inhibición o excitación neuronal).

En el cerebro la transmisión de la información se hace a través de la conducción del impulso nervioso (excitatorio o inhibitorio) por medio de cadenas de neuronas íntimamente relacionadas unas con otras, La "información" o impulso es "captada" por numerosas prolongaciones del cuerpo celular de la neurona llamadas dendritas, que de esta forma aumentan notoriamente la superficie receptiva. La neurona emite o "dispara" el impulso nervioso a través de una prolongación generalmente única llamada axón, que termina en una pequeña expansión en forma de bulbo, denominada botón terminal.

Los fármacos deben actuar sobre los elementos citoplasmáticos y nucleares de las células elegidas ("células target o blanco"), para, a través de sistemas enzimáticos (o "mensajeros") intracelulares, puedan llegar al núcleo y modificar la actividad génica. Esta forma en que un estímulo externo induce una respuesta de las neuronas "blanco" se la llama transducción celular.

Se calcula que existen cien billones de células nerviosas. Cada célula se contacta a través de más de 5000 sinapsis, recibiendo cada neurona información aproximadamente de otras 1000 neuronas. De acuerdo a este cálculo, existirían 100 trillones de sinapsis cerebrales.

Los neurotransmisores están alojados dentro de vesículas para impedir que sus moléculas más elementales sean degradadas por las enzimas existentes en el botón

terminal del axón. La vesícula sináptica con sus neurotransmisores químicos debe unirse a la membrana presináptica para poder liberar dichas sustancias en el espacio intersináptico. Se calcula que en un botón terminal axónico existen varios miles de vesículas, en cada una de las cuales se almacenan alrededor de cien mil moléculas de neurotransmisores. Del espacio intersináptico el neurotransmisor pasa a la membrana postsináptica, uniéndose a determinados sitios proteicos específicos llamados receptores.

El lugar donde un axón de una neurona se pone en contacto con otra célula o con dendritas de otras neuronas se denomina sinapsis. En este espacio intersináptico la transmisión del impulso se hace por medio de transmisores químicos, ya que ambas neuronas no se fusionan.

La neurona tiene un potencial de reposo de alrededor de -70 mV, la transmisión química (o eléctrica a veces) genera potencial sináptico inhibitorio (se hiperpolariza y se torna menos excitable) o uno inhibitorio (se depolariza y se hace más excitable).

Estas células y sus sinapsis son sumamente sensibles a la falta de glucosa y de oxígeno así como a cualquier sustancia tóxica. Por esta razón el cerebro se halla separado de la circulación sanguínea general por la denominada "barrera hematoencefálica". Esta barrera consiste en un tejido compuesto por células (de la glia), fibras y una sustancia intercelular. Estas células neurales o astrocitos poseen expansiones terminales ("pies perivasculares" o "chupadores") adheridos a la pared externa de los vasos sanguíneos cerebrales por un lado, y por el otro envuelven en forma de telaraña a las neuronas propiamente dichas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-5. Citoesqueleto, membrana plasmática

1-5. Citoesqueleto, membrana plasmática

Los neurotransmisores deben ligarse al receptor para poder atravesar la membrana citoplasmática bilipídica, para ejercer su acción intracelular.

La mayoría de las actividades metabólicas celulares se realizan en la matriz citoplasmática o citosol. Esta matriz está compuesta de proteínas, tubulina y actina, cuyas función es darle forma y motilidad a la neurona.

Cada neurona tendrá un "microambiente fabricado" (citoesqueleto), especialmente para recibir un determinado neurotransmisor. Así existe, por ejemplo, un ARN mensajero

nuclear, que se transfiere directamente a las dendritas postsinápticas, para efectuar la traducción (síntesis) de una proteína citoesquelética (AMP 2, microtubule associated protein) en la dendrita neuronal.

Aparte de esta matriz citoplasmática, existen en la neurona un sistema de endomembranas, que está compuesto por:

- el aparato de Golgi: órgano de procesamiento de productos del retículo endoplásmico,
- los endosomas: encargados de recibir o expulsar los materiales extra o endocelulares,
- los lisosomas: que contienen enzimas hidrolíticas,
- el retículo endoplásmico: donde están los ribosomas y
- la envoltura nuclear: que posee un pasaje porótico entre el núcleo y el citoplasma, donde existe una pared interna en contacto con los cromosomas y otra externa en contacto con los ribosomas),

La membrana plasmática está compuesta por fosfolípidos, colesterol y glucolípidos, de tal manera que las capas hidrofílicas se dirigen hacia la parte acuosa (medio extracelular) y las hidrofóbicas, se ponen perpendicularmente a la solución acuosa.

Los lípidos se disponen en forma de una doble capa, mientras que las proteínas lo hacen en una capa fluida hacia ambas superficies. La superficie de la membrana es asimétrica, sobresaliendo proteínas y oligosacáridos hacia afuera o hacia adentro de la célula. De esta forma la membrana actúa como barrera al pasaje de sustancias extrañas y permite mantener la homeostasis intracelular.

Los glicerofosfolípidos son un tipo especial de fosfolípidos, formados a partir del fosfato y del glicerol. Los más conocidos son:

- fosfatidilcolina (lecitina),
- fosfatidiletanolamina,
- fosfatidilserina, y
- fosfatidilinositol

Para que los psicofármacos ejerzan su acción deben atravesar esta capa bilipídica de forma activa (con consumo de energía), ya sea actuando sobre los neurotransmisores, o de manera directa sobre los receptores, para conseguir la migración informativa transmembránica y llegar al citosol (intraplasmático).

De estos grupos de fosfoglicéridos y de carbohidratos dependen las características hidrofílicas o hidrofóbicas de las diferentes caras o regiones de la biomembrana. Según el estado y las condiciones biológicas de estos componentes de membrana será posible o no el pasaje de las sustancias, pudiéndose conseguir o no los efectos psicofarmacológicos deseados.

Las alteraciones en la viscosidad y en la fluidez de membrana afectan directamente el proceso de acoplamiento del ligando endógeno: por más que la molécula del psicofármaco

sea la adecuada no se obtendrá el efecto terapéutico, porque para que el psicofármaco ejerza su acción debe fijarse y acoplarse, de manera muy cuidadosa y prolija, sobre la superficie de la membrana.

Las dobles uniones de los ácidos grasos no saturados permiten que la membrana sea más flexible, en cambio el colesterol y las proteínas transmembranas tienden a aumentar la rigidez, lo mismo que la disminución de la temperatura ambiente.

Cuando por malnutrición, envejecimiento o enfermedad orgánica, la membrana no se encuentre en buenas condiciones, no se obtendrá el efecto farmacológico deseado, porque no será suficiente la "adherencia", ni el proceso de fosforilación.

El proceso de fosforilación es necesario para poder modular los efectos de los neurotransmisores que actúan sobre las sinapsis de la "neurona blanco" a corto plazo y es el mecanismo más importante de la neuroplasticidad neuronal. El otro mecanismo de transformación, a largo plazo, se logra mediante los cambios de la expresión genética.

La fosforilación permite que la proteína cambie su tamaño y/o conformación por alteración de su carga debido a que los grupos fosfatos, que ceden el fósforo, están cargados de manera negativa. La proteína puede entonces, por ejemplo:

- 1) cambiar la permeabilidad de un canal iónico,
- 2) cambiar su afinidad por otras proteínas: la fosforilación de la tiroxina hidroxilasa incrementa la afinidad por su cofactor produciendo una aceleración en el ritmo de conversión de tirosina en dopa. La fosforilación de ciertas nucleoproteínas impiden la transcripción del ADN-ARN.

Los glucolípidos (gangliósidos y cerebrósidos) se constituyen a partir de la ceramida o galactosa o glucosa para los gangliósidos y con oligosacáridos en el caso de los cerebrósidos. La ceramida, constituyente fundamental de la esfingomielina, se forma a partir de un alcohol (esfingosina) con un ácido graso.

Precisamente, las investigaciones en la enfermedad de Alzheimer se desarrollan específicamente en relación a esta patología degenerativa de los glucolípidos (mielina, glucósidos monosacáridos, galactocerebrósidos, gangliósidos, etc.). Casi todos los nuevos desarrollos psicofarmacológicos en este campo se diseñan con el objetivo de proteger estos componentes de membrana (neuroprotectores, ver capítulo Psicofarmacología geriátrica).

El gangliósido GM2 por acción de la hexosaminidasa A, se transforma en gangliósido GM3. Esta enzima está en bajas concentraciones en la enfermedad de Tay-Sachs, que cursa con una acumulación de GM2 en el sistema nervioso central, con graves consecuencias neurocognitivas. Esta enfermedad junto con la de Gaucher (acumulación lipídica en hígado, bazo y médula ósea) y la de Nieman Pick se las conoce como enfermedades lisosomales, ya que la alteración reside en la degradación de estos componentes de la endomembrana (62).

La regulación del glutamato y del ácido cáinico [a través del receptor AI (NMDA, N-Metil-D-Aspartato) y del A3 (cainato)] con el calcio, son factores que se estudian para proteger los componentes de membrana. Un influx excesivo de estos compuestos perjudica sensiblemente a la membrana (ver más adelante 1-14.)

El colesterol, que también forma parte de la biomembrana, ha concentrado en los últimos años un enorme interés. Parece ser que de él depende, en forma destacada la fluidez de la membrana y la riqueza de los receptores. La distribución de colesterol en la célula no es homogénea y diferentes sistemas celulares funcionan merced a la participación del colesterol, como son por ejemplo la mielina, el plasma de membrana glial, el plasma de membrana, el axón, el núcleo, la sinapsis, los lisosomas, el retículo endoplásmico, el aparato de Golgi, entre otros.

El colesterol participa de procesos celulares directamente asociados a la respuesta psicofarmacológica. Dietas bajas o muy bajas en colesterol podrían afectar la respuesta a los psicofármacos. Asimismo el descenso brusco de la tasa de colesterol podría afectar al comportamiento humano, elevando las tasas de suicidio e incrementando los niveles de violencia o muertes por accidentes (10).

Si bien el oxígeno y las sustancias químicas de molécula muy pequeña pueden difundirse libremente a través de la membrana celular de los vasos sanguíneos, de las células de la glia y de las neuronas, sustancias algo más complejas, como la glucosa o los psicofármacos, necesitan de un transporte activo enzimático o ser altamente liposolubles para poder atravesar las membranas y llegar a la neurona donde ejercen su acción. Normalmente, la célula nerviosa posee un potencial eléctrico negativo de 70 milivoltios respecto del exterior.

Elo es debido a que permite la entrada de iones de potasio y elimina activamente los iones de sodio (bomba de sodio).

Esta "bomba" la constituyen proteínas que cambian su estructura para permitir la entrada o salida de los iones. Este trabajo se realiza con un gasto de energía que queda almacenada en el ácido adenosintrifosfórico (ATP). Cuando la célula "dispara" el impulso -como respuesta a la información recibida del exterior a través de sus dendritas- permite que el sodio entre en el axón, cambiando su potencial eléctrico de negativo a positivo (potencial de acción), propagándose así el impulso.

Cuando el impulso llega a la parte dilatada final del axón (botón terminal axónico) libera sustancias químicas que están almacenadas dentro de vesículas protectoras, y logra cumplir así el objetivo de transmitir la información a la célula nerviosa vecina. Dado que la amplitud del impulso es la misma, a mayor cantidad de impulsos habrá mayor liberación de moléculas de las sustancias, llamadas neurotransmisores

La afinidad se puede medir por la concentración del ligando que ocupa la mitad del total de receptores disponibles (constante de disociación, Kd). Los Ki moles (nmoles) es la concentración a la que la droga produce el 50 % de inhibición (ver más adelante en caps, 3 y 6 la potencia clínica del psicofármaco, en relación a los efectos terapéuticos/ adversos,

producto de este bloqueo).

Los psicofármacos con mayor afinidad se unirán al receptor con menores concentraciones y viceversa, constituyendo ello la base del reconocimiento molecular.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-6. Receptores

1-6. Receptores

El neurotransmisor (primer mensajero) se liga al receptor proteico y atraviesa la membrana citoplasmática a través de los canales iónicos o por intermedio de las proteínas G transmembranasas.

Los receptores son proteínas hidrofóbicas en contacto con los capa bilipídica de la membrana celular, que reconocen, fijan al neurotransmisor y tienen la función de informar a otros sistemas, a través del pasaje de la información. Se encuentran a ambos lados de la sinapsis (pre y postsinápticos).

En sus extremidades se encuentran campos hidrofílicos. La cara interna del receptor está en contacto con el complejo de primera membrana, donde se desarrollan procesos de fosforilación que transducirán información desde la cara externa del receptor hacia la región citosólica (parte del citoplasma donde se encuentran las endomembranas). La cara externa del receptor presenta áreas de glicosilación. Esta cara externa se unirá a ligandos endógenos o exógenos.

Los subtipos de receptores están determinados por las subunidades de las proteínas que los forman. Estas proteínas pueden ser monoméricas o poliméricas.

El concepto de bimodalidad del receptor está determinado porque el mismo tiene funciones de recepción del ligando exógeno o endógeno: sensibilidad, afinidad, velocidad, concentración y distribución (Bmax, Kd, Vmax). De esta forma las drogas de diseño, se sintetizan de acuerdo a la estructura molecular del receptor.

Se han descubierto dos subtipos de proteínas en la parte terminal del axón, sinapsina IA y IB asociadas a las vesículas sinápticas. Ambas son el sustrato para los segundos mensajeros de proteinoquinasas AMP cíclico dependientes y para el complejo calcio-calmodulina, interviniendo, por su rapidez de fosforilación, en la liberación de la vesícula sináptica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-7. Receptores hetero-oligómeros o ionotrópicos

1-7. Receptores hetero-oligómeros o ionotrópicos

Las bombas de los receptores iónicos (Ca, lí, Na, ATPasa) permiten mantener un potencial negativo intracelular, con respecto al medio extracelular.

Son receptores que a través del canal iónico desplazan en forma autónoma y veloz la información, sin depender de la proteína G. Algunos receptores pueden estar heteroligados funcionalmente, es decir, pueden depender del canal iónico por un lado y de la proteína G por el otro.

Los receptores ionotrópicos están formados por diferentes uniones proteicas, con una homología que varía entre el 70 y 80 %. El conjunto de subunidades funciona con un concepto de bimodalidad. Por un lado las subunidades representan sitios de acción y de fijación para los ligandos, y por otro lado, el conjunto coronal de subunidades formalizan anatómicamente la estructura anatomofuncional del canal iónico.

Al ser polimérico, los ligandos que ejerzan acción sobre este receptor, no necesitarán lo que se conoce como tiempo de latencia, como lo necesita el receptor monomérico dependiente de la proteína G. Un ejemplo de este tipo de receptores, es el receptor benzodiazepínico.

La membrana es impermeable a los iones, siendo necesario el consumo de energía para mantener el gradiente negativo intracelular. La entrada de iones cargados positivamente (cationes) hacen que la membrana disminuya su potencial negativo (receptor nicotínico de acetilcolina), es decir que al despolarizarse, permite aumentar la excitabilidad neuronal (neurotransmisores excitatorios).

Por el contrario los iones cargados negativamente (aniones) producen una hiperpolarización, el interior celular es más negativo (receptores gaba-cloro) y disminuye su excitabilidad (neurotransmisores inhibitorios).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-8. Receptores monoméricos o metabolotrópicos

1-8. Receptores monoméricos o metabolotrópicos

El receptor, activado por el neurotransmisor (primer mensajero), modifica la conformación de la proteína G y produce la formación de numerosas moléculas de AMP cíclico, diacilglicerol, e inositoltrifosfato (segundos mensajeros), cuya consecuencia es una intensa amplificación de la señal originada en el receptor.

También conocidos como receptores de acción indirecta o acoplados a la proteína G (GTP-binding protein). Estos receptores están localizados del lado citosólico de la membrana celular.

Para difundir a través de las membranas bilipídicas, las moléculas hidrofílicas, deberá unirse a un receptor tipo relacionado con la proteína G. Esta proteína está compuesta de tres subunidades: la alfa que está ligada al GDP o GTP, a través de la ATPasa y la beta y gama que queda unida a la membrana.

Existen proteínas G estimuladoras (Gs y Gq) e inhibitorias (Gi). El ligando exógeno al tomar contacto con la subunidad alfa debilita su unión con el GDP y es reemplazado por el GTP.

La activación de la proteína G divide la subunidad beta-gama de la alfa que se desplaza por la membrana plasmática y puede activar a los 2dos. mensajeros AAW o G7Psegú active la adenito ciclasa o la fosfotipasa G respectivamente.

El segundo mensajero, nucleótido AMP cíclico se genera a partir del ATP, al combinarse con la ribosa y tiene por objetivo activar a la proteinoquinasa. A que provoca una estimulación celular por fosforilaciones sucesivas. Es inhibido por la proteína Gi.

El GTP es hidrolizada a GDP y fosfato por la GTPasa que al terminar de estimular permite que la subunidad alfa vuelva a unirse con la beta-gama nuevamente.

La fosfolipasa C genera los segundos mensajeros diacilglicerol (DAG) y e inositol 1, 4,5 trifosfato (IP3) a partir del fosfatidilinositol 4,5 difosfato (PIP2).

La liberación de IP3 en el citoplasma de membrana provoca la liberación de calcio del retículo endoplasmático, que al actuar conjuntamente con la calmodulina, es capaz de combinarse con diferentes proteínas, en tanto que el DAG activa las proteinoquinasas (M).

Los segundos mensajeros producen la estimulación directa o indirecta de las PK,

fosforilando las proteínas e induciendo cambios en el proceso excitatorio neuronal (22).

La proteína G amplifica señales debido a que una sola molécula de proteína G es capaz de activar a numerosas moléculas de adenilatociclase y producir gran cantidad de AMP cíclico.

De esta forma la proteína G produce a través del AMP cíclico, diferentes efectos celulares en numerosos órganos: el estímulo de la LH sobre el ovario aumenta la producción de estrógeno y progesterona; el estímulo de la adrenalina sobre el receptor alfa 2-adrenérgico activa la proteína Gi, inhibe la adenilatociclase, hiperpolariza la membrana (cierra los canales de K), produce menos AMP cíclico y termina con el efecto relajante del músculo liso intestinal y bronquial.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-9. Receptores citoplasmáticos 1-9. Receptores citoplasmáticos

Los esteroides tienen receptores citoplasmáticos y pasan directamente al núcleo para su transcripción en el ARN.

Existen moléculas hidrofóbicas (hormonas esteroideas-estrógenos, andrógenos, cortisol-, tiroideas) que pueden activar los receptores citosólicos de manera directa. Una vez ligado al receptor pasa al núcleo donde al unirse a un gen específico forma un ARN mensajero, que luego se traducirá en la síntesis de una determinada proteína.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-10. Receptores enzimáticos 1-10. Receptores enzimáticos

El óxido nítrico es un neurotransmisor gaseoso de alta velocidad, se une a la enzima guanilato ciclase en el citoplasma y produce GMP

cíclico.

El óxido nítrico es un neurotransmisor gaseoso de tipo paracrino (de corta distancia), producido por las neuronas, los macrófagos y el endotelio capilar. Se genera a partir de la arginina, del oxígeno y de la NADPH, a través de la óxido-nítrico-sintetasa (NOS). Difunde libremente en el citoplasma celular y actúa sobre la guanilato ciclase que produce GMP cíclico que se convierte en el segundo mensajero. También actúa sobre la dilatación de los vasos sanguíneos peneanos durante la erección al producir la relajación del músculo liso velozmente.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-11. Signal path-way 1-11. Signal path-way

Existen caminos moleculares, del citosol al núcleo, que pueden ocasionar un cambio en la transcripción genética.

Bajo este nombre se conoce el camino de la neuromodulación que rige desde el acoplamiento del ligando exógeno o endógeno al sitio de recepción y desde éste a la red informativa de carácter centrípeta que viaja desde el citosol al núcleo. En el caso del litio, el signal pathway es citosólico prenuclear: inhibe la relación IP3-diacilglicerol; en el de la heroína es intranuclear, ya que va produciendo modificaciones intracitosólicas, cuya repetición producirá a través de mecanismos de recodificación genética, alteraciones del ADN que influirán en el anteproyecto o blueprint celular.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-12. Resumen 1-12. Resumen

PSIKOLIBRO

Los receptores presinápticos se denominan autorreceptores y regulan la liberación del neurotransmisor. En la postsinapsis existen varios tipos de receptores para un mismo transmisor; por consiguiente, la respuesta dependerá sobre cuál tipo de receptor actúa un mismoneurotransmisor.

La transducción es el proceso de unión del neurotransmisor (primer mensajero) con el receptor. Tiene como objetivo la transmisión de la información al AMPc, GMPc, Ca, DAG, IP3 (segundos mensajeros) -que luego deben fosforilar a proteinoquinasas más complejas (terceros mensajeros)-, para poder continuar con el mensaje, hasta almacenarlo en el núcleo (factores de transcripción ARNm, cuartos mensajeros) y producir alguna señal, como respuesta celular.

Esta transducción se puede realizar:

- a. Por canales iónicos, que permitan la entrada y salida de diferentes iones (sodio, potasio, calcio, etc.).
- b. Por sistemas enzimáticos, que al activarse o inhibirse a otras enzimas (unidades catalíticas), forman los segundos mensajeros que actúan a través de:
 - la conversión de ATP en AMP cíclico
 - la conversión de GTP en GMP cíclico

Esta unidad catalítica estaría entonces formada por el receptor, la unidad catalítica ATP - AMPc y una unidad reguladora de guanosina trifosfatoguanosina monofosfato (GTP-GMP).

La proteína G podría ser estimuladora o inhibidora según a qué tipo de receptores se acople.

El GMP cíclico es sintetizado por la enzima guanilatociclasa. El calcio (segundo mensajero) está directamente asociado a la transmisión intracelular rápida y de corta duración; su aumento intracitoplasmático puede ser tóxico.

Todo ello es necesario para lograr atravesar la membrana citoplasmática y llegar al núcleo celular. Camino que es posible luego de pasar por el citosol o matriz citoplasmática y/o por el sistema de endomembranas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-13. Mecanismos de acción de los psicofármacos según su sitio de acción en la sinapsis

1-13. Mecanismos de acción de los psicofármacos según su sitio de acción en la sinapsis

Los psicofármacos actúan a nivel de las vesículas presinápticas, inhiben o estimulan los receptores pre o post-sinápticos y/o bloquean y/o estimulan la recaptación de neurotransmisores.

El sitio de acción de los psicofármacos es la sinapsis. Cada uno de los diferentes neurotransmisores puede ser alterado por los psicofármacos, consiguiéndose así inhibir o excitar las neuronas de acuerdo con el fármaco utilizado. Se puede esquematizar la acción de los psicofármacos como una interferencia que abarca desde la formación hasta la degradación de los neurotransmisores:

- 1) Inhibición de la síntesis. Si se inhibe la enzima dopa-decarboxilasa, la dopa no se transformará en dopamina, impidiéndose así la síntesis de noradrenalina. De esta forma, actúa el antihipertensivo alfa-metildopa que provoca una inhibición de la síntesis de catecolaminas y una reducción de los efectos presores periféricos. Se obtiene además un efecto sedante.
- 2) Producción de neurotransmisores falsos e inefectivos. Siguiendo el ejemplo anterior la alfa-metildopa se convierte, por acción de la dopa-decarboxilasa, en alfa-metildopamina y alfa-metilnoradrenalina. Estas dos sustancias, al reemplazar de forma equimolecular a la dopamina y a la noradrenalina, y ocupar los lugares de los receptores postsinápticos correspondientes a estos dos neurotransmisores, impiden su acción.
- 3) Depleción de los neurotransmisores intracelulares. Se pueden deplecionar los depósitos de noradrenalina existentes en las vesículas del botón axónico terminal, e impedir de esta manera la liberación de catecolaminas. Un ejemplo de esta acción lo constituye la reserpina. Hasta hace algunos años era usada para conseguir efectos antimaníacos y sedativos en los procesos esquizofrénicos. Esta acción deplecionante era útil por su efecto antihipertensivo (efecto reserpínico).
- 4) Inhibición de la liberación del neurotransmisor. El agente antihipertensivo guanetidina interfiere en la liberación de la noradrenalina en el espacio intersináptico.
- 5) Incremento de la liberación del neurotransmisor. La anfetamina y sus derivados incrementan la liberación de catecolaminas y otros agentes simpaticomiméticos en el espacio intersináptico. De esta forma provocan acciones excitantes centrales.
- 6) Inhibición de la monoaminoxidasa intracelular. En la actualidad se han descubierto

dos diferentes monoaminooxidasas (MAO). La MAO "A", que deamina la serotonina, la dopamina, la tiramina y la octopamina, y la MAO "B", que deamina la feniletilamina, la tiramina y la dopamina. La MO "B" se encuentra predominantemente en el sistema nervioso central.

Los inhibidores de la MAO "A" y la MAO "B" provocan una mayor disponibilidad de sustancias catecolámicas, para ser liberadas en el espacio intersináptico.

7) Inhibición de la recaptación. La recaptación de catecolaminas y de otras sustancias químicas en el botón sináptico representa una vía económica para la neurona, que almacena nuevamente el neurotransmisor no utilizado.

Un gran número de psicofármacos, principalmente los antidepresivos tricíclicos, bloquean este mecanismo. Se consigue así una mayor disponibilidad de neurotransmisor a nivel de la sinapsis, lográndose la producción de un efecto excitatorio catecolamínico (efecto cocaínico).

8) Estimulación del receptor. No es una acción habitual. La apomorfina estimula los receptores dopaminérgicos, provocando una acción vomitiva específica, que encuentra aplicación terapéutica en las intoxicaciones agudas.

9) Bloqueo del receptor. Es el mecanismo habitual de los neurolépticos. Bloquean los receptores dopamínicos postsinápticos, provocando una disminución de los impulsos excitatorios a nivel del sistema nervioso central.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-14. Neurotransmisores

1-14. Neurotransmisores

Los neurotransmisores (ligandos) actúan sólo en las sinapsis: las células inductoras que los secretan se hallan en contacto directo con las células inducidas o blanco que los reciben. Se clasifican de acuerdo a su origen y tipo de acción.

En los últimos años se ha podido demostrar que los transmisores sinápticos pueden diferenciarse no solamente por sus acciones, sino también por las características de las respuestas que provocan (rápidas o lentas), por las distintas estructuras químicas (simples o complejas), por el peso molecular (alto o bajo), por la preponderancia de las respuestas químicas o eléctricas, etc.

Las respuestas químicas que actúan sobre receptores químicos específicos (tienen especificidad) e inducen un determinado tipo de acción (tienen eficacia). La célula que

secreta el ligando (célula inductora) está en contacto con la que recibe el ligando (célula inducida o blanco). Cuando la secreción del ligando se encuentra cerca de las células blanco se denomina secreción paracrina, si es secretado y recibido por la misma célula se llama secreción autocrina.

De acuerdo con estas diferentes particularidades se los ha denominado neurotransmisores (respuestas rápidas, la célula inducida está en íntimo contacto con la célula blanco), neuromoduladores (respuestas lentas), neuromediadores (respuestas de tipo postsináptico), neuropéptidos (transmisores de alto peso molecular), neurohormonas (moduladores de la secreción de otras hormonas: la célula inducida está distante de la célula blanco). Sin embargo, muchas veces las acciones se superponen, por lo que los límites de cada una de estas categorías resultan imprecisos.

Los neurotransmisores se caracterizan por estar presentes en el sistema nervioso central y por tener mecanismos propios de síntesis, almacenamiento, degradación, recaptación e inactivación. Además, deben poseer receptores específicos a los cuales puedan bloquear los fármacos. Este tipo de neurotransmisores provoca respuestas químicas y eléctricas.

Las respuestas eléctricas pueden ser excitatorias o inhibitorias. Las excitatorias produce un potencial postsináptico excitatorio, que origina una despolarización neuronal con ingreso de sodio y egreso de potasio intracelular hasta que se logra un nuevo equilibrio merced a la bomba de la Na-K-ATPasa, que finalmente limita la propagación del impulso.

Si la respuesta es de tipo inhibitorio, se produce un potencial postsináptico inhibitorio que provoca la entrada de cloruro a la neurona y ocasiona la hiperpolarización, hasta lograr un nuevo equilibrio.

La respuesta dependerá de la sumatoria de ambos procesos (excitatorios e inhibitorios) que la neurona recibe simultánea y constantemente. Muy pocos neurotransmisores satisfacen todos estos criterios. Se los clasifica en:

- Neurotransmisores verdaderos.

- Neurotransmisores putativos. Son los que no satisfacen todos los criterios que permitirían considerarlos neurotransmisores verdaderos.

- Autorreceptores o receptores presinápticos. Se caracterizan por ser sensibles a las concentraciones del neurotransmisor en la biofase de la sinapsis, regulando así, por un mecanismo de feedback o retroalimentación, la liberación o el bloqueo del neurotransmisor en juego.

Los neuromediadores son transmisores químicos que aumentan las respuestas postsinápticas sin originar respuestas eléctricas. Se los ha denominado segundos mensajeros (adenosina, adenosinmonofosfato cíclico, guanosinamonofósforo cíclico).

Los neuromoduladores son sustancias complejas cuya acción desencadena cambios lentos a mediano y largo plazo. Ejercen influencia sobre los neurotransmisores. Se

originan en sitios neuronales o extraneuronales (prostaglandinas, factor de crecimiento neuronal).

Los inmunoneuropéptidos son polipéptidos que se originan en las neuronas del hipotálamo y áreas vecinas. Los polipéptidos se caracterizan por ser condensaciones de varios aminoácidos, cuyas uniones se realizan entre los grupos amino y ácido de sus extremos. Los dipéptidos o tripéptidos se asemejan en sus propiedades a los aminoácidos, en tanto que los polipéptidos presentan mayor semejanza con las proteínas. Arbitrariamente se llama polipéptidos a los que presentan un peso molecular inferior a 6000, y proteínas, a los de peso molecular mayor.

A estos péptidos se los llama neurohormonas cuando producen liberación de hormonas "tróficas o trópicas", es decir, de hormonas que actúan sobre las glándulas periféricas donde se elaboran hormonas específicas, las que a su vez, por un mecanismo de feedback, estimulan o frenan la producción de las trofinas correspondientes.

Estas hormonas "trópicas" hipofisarias están bajo la influencia de un factor neurohormonal liberador (releasing) y por otro inhibidor (inhibiting), cuyas acciones sumadas algebraicamente, con el agregado de componentes psicológicos (mediados por neurotransmisores, neuromediadores, etc.) y por componentes hormonales propiamente dichos (mediados por la hormona periférica específica con su feedback positivo o negativo), originan una determinada respuesta (ver cap. 2).

Los neurotransmisores más importantes son:

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-14. Neurotransmisores / Catecolaminas

Catecolaminas

Se denomina así a la adrenalina, la noradrenalina y la dopamina, porque las tres derivan del núcleo catecol, cuyo origen son los aminoácidos fenilalanina y tirosina.

Estas aminas son de fundamental importancia en las reacciones de alarma, adaptación e inhibición. La alteración de su síntesis o de su degradación ha sido vinculada a los desórdenes afectivos y la enfermedad esquizofrénica. Se puede registrar actividad catecolaminica con aumento del flujo sanguíneo en los músculos antes que éstos muestren actividad eléctrica. La vasoconstricción que las catecolaminas provocan sirve para enviar flujos sanguíneos a áreas más necesitadas. Están distribuidas de forma amplia dentro y fuera del sistema nervioso central. En el sistema nervioso central la noradrenalina se concentra en el hipotálamo y las estructuras subtalámicas.

La dopamina se halla de forma preponderante en los núcleos de la base.

A nivel periférico, la noradrenalina se localiza principalmente en las fibras simpáticas posganglionares. La adrenalina se halla en la médula adrenal, en las células cromófilas que forman el conjunto celular APUD (amine precursor uptake and decarboxilation). La dopamina a nivel periférico se encuentra en el aparato sanguíneo renal.

La conversión de L-dopa en dopamina por la enzima dopa-decarboxilasa es necesaria para poder atravesar la barrera hematoencefálica y ejercer así su acción en el sistema nervioso central. La dopamina, a nivel de los ganglios de la base, posee una acción contraria a la de la acetilcolina. La falta de dopamina provoca efectos nerviosos centrales caracterizados por movimientos musculares involuntarios, depresión, confusión, alucinaciones, etcétera.

Alrededor del 40 % de las catecolaminas se encuentra en forma libre dentro del citoplasma celular. El 60 % restante se halla almacenado en forma de gránulos en las vesículas situadas en los botones axónicos terminales. De esta forma no son degradadas por la monoaminoxidasa (MAO) intracelular.

El efecto alfa de las catecolaminas fue definido como vasoconstrictor y estimulante de la contracción del músculo liso, con excepción del músculo gastrointestinal (receptor vascular alfa-1 postsináptico).

El efecto beta se caracteriza por la relajación que provoca en el músculo liso y por el aumento de la contractilidad miocárdica.

Actualmente se diferencian además un receptor beta-1, que sería el responsable de las acciones cardíacas y lipolíticas, y un receptor beta-2, que favorecería la broncodilatación y la vasodilatación.

La clonidina y la guanafacina son agonistas alfa-2 (presinápticos); la yohimbina y el piperóxán son antagonistas.

Los agonistas de los receptores beta-1 son la noradrenalina, el prenanterol y la dobutamina; en cambio el metoprolol y el propranolol son antagonistas.

La adrenalina, el salbutamol y el clenbuterol son agonistas de los receptores beta-2 cuyo antagonista es la butoxamina.

Los receptores beta han sido localizados también en la neuroglia. Se desarrollan de forma independiente los receptores beta-1, que son presinápticos y activados por la noradrenalina, de los beta-2, que son activados por la adrenalina.

La clonidina es estimulante de los receptores alfa-2 presinápticos y disminuye la liberación de noradrenalina por una regulación descendente.

Los receptores beta-adrenérgicos estimulan la adenilciclase a través de la proteína Gs, produciendo un aumento en la concentración del AMPc y la fosforilación de diversas proteínas.

En cambio, los receptores alfa-adrenérgicos inhiben la adenilciclase e interactúan con la proteína Gi, por lo que reducen las concentraciones de AMPc.

La estimulación de los receptores alfa aumenta las concentraciones de calcio por activación de la fosfolipasa C, por medio de la proteína G, y se generan dos segundos mensajeros: el inositol trifosfato (IP3) y el diacilglicerol (DAG).

La estimulación de las vías dopaminérgicas corticales estaría relacionada con la aptitud, la agitación y el aprendizaje. El bloqueo de estas vías produciría inmotivación, decremento de la tensión y adinamia.

La hiperquinesia se desarrolla por estimulación del área nigroestriada, y su bloqueo produce disquinesia tardía, hipoquinesia y rigidez.

Los receptores presinápticos están relacionados con la modulación de la regulación de dopamina a través de un feedback negativo, y estarían localizados en la región prefrontal y, con menor densidad, en las regiones corticales y mesolímbicas.

El receptor de dopamina 1 (DA1) está asociado y ligado al sistema adenilciclase, se une a la apomorfina y es regulado por la guanosina trifosfato (GTP).

Al receptor dopamina 2 (DA2) se lo encuentra en la región corticoestriada, no depende de la adenilciclase, se liga a las butirofenonas y bloquea la liberación de la prolactina (ver cap. 2).

Los neurolépticos bloquean ambos receptores, algunos de forma más específica que otros. Así, por ejemplo, en concentraciones bajas la sulpirida o la pimozida actuarían más sobre los receptores postsinápticos que sobre los presinápticos.

En bajas concentraciones, la apomorfina y la bromocriptina estimulan los receptores presinápticos, y producen un decremento dopaminérgico, aunque sean agonistas dopaminérgicos.

En la esquizofrenia de tipo 1 se ha encontrado una hipersensibilidad del receptor DA2, y en la de tipo II, una hiposensibilidad de los DA1 y DA2.

Las hiperdopaminergias estarían ligadas a esquizofrenias productivas y de mejor pronóstico, mientras que las hipodopaminergias, a esquizofrenias con embotamiento afectivo y retardo psicomotor de peor pronóstico.

Se pueden obtener resultados de acciones antipsicóticas sólo cuando se bloquea el 80-90 % de los receptores DA2, al igual que en la enfermedad de Parkinson, en la que se necesitan amplias destrucciones de la vía nigroestriada para que aparezca sintomatología clínica.

Los receptores DA2, DA3 y DA4 son presinápticos postsinápticos, y están unidos de forma negativa a la proteína Gi y a la inhibición de la actividad de la adenilciclase, en tanto que los receptores DA1 y DA2 tienen alta y baja afinidad, respectivamente.

La acción antipsicótica estaría más ligada a los receptores de DA2, de allí la investigación de nuevas drogas con mayor potencia anti-DA2 específica (amilsuprida, remoxiprida, pimozida). La ventaja de estos compuestos sería su relativa especificidad para bloquear receptores DA2 del sistema límbico, en lugar de los del cuerpo estriado.

Los autorreceptores de las neuronas dopaminérgicas que se encuentran en la parte somatodendrítica regularían los potenciales de acción y la síntesis proteica, en tanto que los de la parte preterminal del axón controlarían el flujo de la dopamina en la sinapsis.

La apomorfina, en dosis bajas, estimula al autorreceptor (inhibe la síntesis de dopamina y provoca la disminución de la actividad motora de las ratas) y en dosis altas estimula al receptor de dopamina postsináptico.

Se encuentran en la corteza prefrontal y el cíngulo. Las regiones mesolímbica y mesocortical carecen de este tipo de neuronas reguladoras.

Los agonistas del autorreceptor DA, con alta afinidad por los receptores postsinápticos producen pocos efectos extrapiramidales; provocan una disminución de la actividad dopaminérgica en regiones mesolímbicas.

La estimulación de los receptores somatodendríticos también podría producir un decremento en la liberación de dopamina. Esto es una respuesta interesante para la investigación, ya que se presume una hiperfunción dopaminérgica mesolímbica mesocortical en la esquizofrenia, que podría antagonizarse con agonistas DA2 y DA1 (talipexole y roxindole).

La noradrenalina tiene efectos predominantes alfa, la adrenalina efectos alfa y beta, y en la dopamina predominan los efectos beta.

Como todos los neurotransmisores, las catecolaminas liberadas en el espacio intersináptico pueden tomar diferentes caminos, una vez que algunas moléculas se han unido al receptor:

- Pueden ser recaptadas (reuptake), para ser nuevamente almacenadas dentro de las vesículas en forma granular (mecanismo más importante).
- Pueden ser metiladas por la enzima cometiltransferasa (COMT), presente en el citoplasma celular, y de esta forma ser inactivadas.
- Pueden pasar a la circulación general para ser deaminadas por la monoaminoxidasa (MAO) hepática y, de esta manera, excretadas en forma de metabolitos inactivos.
- Pueden ser recaptadas y destruidas por la MAO mitocondrial.

Los metabolitos inactivos de la noradrenalina son el ácido vainillilmandélico, la normetanefrina y la metanefrina, que representarían a la noradrenalina de origen periférico. El 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MOPEG) es el metabolito principal de la noradrenalina de origen central.

El ácido homovalínico constituye el metabolito inactivo de la dopamina. Todos estos metabolitos pueden ser dosados cuantitativamente en la orina y en el LCR, y sirven como

parámetros en el estudio del metabolismo catecolamínico. La fosfodiesterasa, que degrada al AMP cíclico, puede ser bloqueada por sustancias como la teofilina o los mal llamados vasodilatadores cerebrales como la cinarizina o la pentoxifilina. Por consiguiente, estas drogas pueden considerarse potenciadoras de la acción de las catecolaminas.

En un estudio que realizamos en 18 pacientes con esquizofrenia, para determinar marcadores biológicos en la esquizofrenia I y II se pudo comprobar que, cuando se analizó el ácido fenilacético total (AFAT) se lo encontró disminuido en 8 pacientes, 5 pertenecían al tipo II, 2 al tipo III y 1 al tipo I. Es significativo que siendo el AFAT un marcador de rasgo de los trastornos depresivos, aparezca con valores bajos en esquizofrénicos de tipo II, que presentan un hipodopaminergia marcada, aunque comparten algunos síntomas de los trastornos afectivos (aplanamiento afectivo, retracción social, embotamiento y enlentecimiento psicomotor) (9).

Desde el punto de vista bioquímico, el AFAT pertenece al grupo derivado de la fenilalanina, del cual se desprenden los derivados de sustitución como son la noradrenalina, dopamina, tiramina y metabolitos intermedios de la formación de catecolaminas. Por acción de la descarboxilasa sobre la fenilalanina, se forma la feniletilamina y por acción de la XIAO sobre esta última, el ácido fenilacético.

Los pacientes que presentaron valores bajos de AFAT y sintomatología tipo II, serían candidatos al abordaje psicofarmacológico combinado de neurolépticos con antidepresivos, si bien se señala que esta combinación, debe ser realizada con cuidado, ya que los antidepresivos pueden exacerbar los síntomas psicóticos latentes.

La disfunción de las áreas cortico-subcorticales y la sintomatología de tipo I, se originarían en la alteración de la transmisión dopaminérgica subcortical, debido a un input dopaminérgico aberrante de las neuronas de las estructuras mediales y temporales, que se consideran ligadas a diferentes factores genéticos (virales, noxas teratogénicas, etc.).

Un exceso del input dopaminérgico proveniente de las áreas límbico-temporales, podría producir una destrucción de la transmisión dopaminérgica subcortical. Es evidente entonces, que en la esquizofrenia de tipo 1 existan alteraciones por un hiperdopaminergia, que podría a su vez corresponderse o no con un exceso de ácido fenilacético.

Entre los resultados que hemos encontrado en los 26 pacientes con esquizofrenia, respecto a la medición de la MAO, se destaca la aparición de valores globales bajos tanto de la NIAO plaquetaria, como de la plasmática).

Una disminución de la MAO permite una menor degradación de dopamina y serotonina, que se correspondería con una excesiva estimulación de las estructuras ganglionares.

Dado que la nicotina aumenta la liberación de dopamina, desde el estriado y el núcleo accumbens, es conveniente restringir el uso del tabaco en pacientes esquizofrénicos que presentan valores disminuidos de MO, ya que altos niveles de nicotina y bajos niveles de la actividad de la MO, podrán potenciar la sintomatología del tipo 1.

Los antidepresivos de tipo IMAO estarían contraindicados en esquizofrénicos que

presenten valores bajos de MO, ya que los mismos podrían potenciar, por incrementar la vía dopaminérgica, la aparición de síntomas psicóticos.

Diversos estudios por radioimágenes (PET, SPECT), demostraron una pobre activación de la perfusión dorso lateral del cortex prefrontal en los pacientes esquizofrénicos, que se correlaciona con niveles bajos de ácido homovanílico (FIVA) y ácido 5-hidroxiindolacético en LCR: a menores niveles de ácido homovanílico, mayor severidad de síntomas negativos; una hiperfunción dopaminérgica estaría asociada con síntomas positivos y una hipofunción dopaminérgica con síntomas negativos. En pacientes con sintomatología positiva existe un hiperflujo metabólico en el área subcortical y un hipoflujo en el área frontal, en tanto que en los que presentan síntomas negativos existe un hipermetabolismo cerebral global con un descenso marcado del ácido homovanílico en LCR.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-14. Neurotransmisores / Serotonina o 5-hidroxitriptamina

Serotonina o 5-hidroxitriptamina

La importancia de este neurotransmisor comenzó a ser reconocida cuando se investigó la fisiología del sueño. Sería un modulador del sueño, de la actividad sexual y de la conducta agresiva. El ácido lisérgico (LSD) es un antagonista de la serotonina; provoc alucinaciones, así como un proceso de desincronización del electroencefalogram realizado durante el sueño en adictos al LSD.

La serotonina, a diferencia de las catecolaminas, tiene su origen en un núcleo indólico, su precursor es el triptófano; su principal metabolito inactivo es el ácido 5-hidroxiindolacético. Aumenta la liberación de ACTH, hormona de crecimiento y prolactina e inhibe la FSH, LH y TRH. Puede inhibir o liberar la MSH y es un precursor de la hormona de la glándula pineal (melatonina).

El triptófano participa activamente en la formación de ácido nicotínico, compuesto indólico y serotonina. Es convertido, por hidroxilación, a 5hidroxitriptófano y luego, a través de la descarboxilasa, se convierte en 5hidroxitriptamina (5-HT, serotonina). La MO la degrada a 5-hidroxiindolacético (5-HIA).

Su principal localización es en el núcleo del rafe. Existen numerosos subtipos de 5-HT en estudio, de los cuales los más conocidos son 5-HT1 (A, B, C y D), 5-HT2 y 5-HT3.

La disminución de la serotonina en el LCR ha sido ampliamente relacionada con los trastornos obsesivo-compulsivos y las conductas suicidas,

La concentración baja de 5-HIAA en el LCR de pacientes que realizaron intentos suicidas es un marcador de próximos intentos.

Además, la 5-HT poseería un efecto inhibitor gonadotrófico, con la consecuente pérdida

de la libido o estímulo sexual, efecto que está apareciendo de forma más notable con el uso masivo de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS).

El efecto negativo de la serotonina consistiría en bloquear la conversión del triptófano en vitamina B3 (ácido nicotínico), con la consiguiente disminución de las coenzimas I y II (nicotinamida-dinucleófico [NAD] y nicotinamidafosfato-dinucleótico [NADP]). Ello provocaría también trastornos en el metabolismo hidrocarbonado y graso, con deterioro de la actividad mitocondrial y disminución de la producción de MAO. Algunos autores señalan que esta vía de transmetilación se encuentra en individuos normales; por ello se pueden detectar en la orina concentraciones muy bajas de estas sustancias. En episodios esquizofrénicos agudos, el aumento de la cantidad de estos compuestos es considerable, pero decrece rápidamente. La ingesta de triptófano y metionina podría estar relacionada con la producción de estas sustancias psicomiméticas, pero los estudios realizados con dietas carentes de estos aminoácidos en pacientes esquizofrénicos no han dado resultados terapéuticos valederos.

Otro hecho que corrobora esta hipótesis es la escasa diferencia entre las psicosis tóxicas por estimulantes del tipo anfetamínico (anfetaminas, metilfenidato, cocaína) y el episodio paranoide agudo de una esquizofrenia. Si bien algunos autores tratan de diferenciarlos clínicamente por la presencia de alucinaciones visuales, táctiles y olfatorias (más comunes en la psicosis anfetamínica que en la psicosis esquizofrénica), desde el punto de vista clínico ambas son similares.

En individuos "normales", bajas dosis de estos estimulantes sólo provocan hiperactividad, en tanto que altas dosis remedian la esquizofrenia paranoide.

Las anfetaminas o sus derivados pueden ser transmetilados por la enzima N-metiltransferasa. Además, las anfetaminas provocan la liberación de catecolaminas e inhiben la MAO, existiendo así una mayor probabilidad de formación de compuestos psicomiméticos, que explicarían las psicosis paranoides anfetamínicas.

Las sustancias psicomiméticas que se formarían como consecuencia del errado camino metabólico son, entre otras, las siguientes:

- DMPEA (3,4-dimetoxiferriletilamina).
- DMT (N, N-dimetiltriptamina).
- Bufotenina (5-hidroxi-N, N-dimetiltriptamina).
- 3,5 MEO-DMT (5-metoxi-N, N-dimetiltriptamina).

La DMPEA es un derivado dimetilado de la dopamina, cuyos precursores catecolamínicos son los aminoácidos fenilalanina y tirosina. Normalmente, la dopamina se transforma por la acción de la MAO en su metabolito inactivo, el ácido homovanílico. Al disminuir la acción de la MAO, la dimetilación producida por la N-metiltransferasa da origen a este compuesto.

Esta situación puede agravarse por el hecho de que en muchos enfermos esquizofrénicos se halla disminuida la acción de la enzima dopamina-beta-hidroxilasa, que transforma la dopamina en noradrenalina, aumentando así el nivel de dopamina circulante y, en consecuencia, el de DMPEA.

Los tres restantes compuestos se originan por un error metabólico al disminuir la deaminación oxidativa por falta de actividad de la MO.

Normalmente, los metabolitos del triptófano (triptamina, serotonina y 5-metoxitriptamina) son degradados por la NIAO a distintos derivados del ácido indolacético, excretándose de esta manera en forma inactiva.

Si disminuye la actividad de la MAO, esta degradación indólica es suplantada por la transmetilación y se origina así la N, N-dimetiltriptamina (DMT), la bufotenina y la 3,5-metoxidimetiltriptamina (3,5-MEO-DXIT) (30).

La DMT es un derivado dimetilado de la triptamina, que se encuentra en la orina de pacientes esquizofrénicos agudos de forma muy fugaz.

La bufotenina es un derivado dimetilado de la serotonina. Fischer y Spatz encontraron valores de serotonina aumentados en enfermos esquizofrénicos, que disminuían luego de tratamiento con neurolépticos; de ello infirieron que los neurolépticos no sólo bloquea receptores dopaminérgicos sino que impiden también los procesos de transmetilación disminuyendo así la concentración de sustancias psicotóxicas.

La 3,5-AMO-DMT es un derivado dimetilado de la 5-metoxitriptamina.

Dado que la clozapina regularía el incremento anormal de serotonina, a través del receptor 5-HT₂, se estudia la posibilidad de utilizar la determinación de la MAO baja como predictor de buena respuesta a la clozapina en pacientes que presenten altos niveles de compuestos demetilados de la serotonina (como son la dimetiltriptamina y la bufotenina).

La actividad metilante en sangre total (actividad N-metiltransferasa, ANMT) es un procedimiento de utilidad, para certificar el incremento de transmetilación, que presenta este tipo de pacientes. Un aumento de este índice, puede indicar un alta vulnerabilidad clínica en comparación a otros pacientes que no la poseen. Hemos observado en pacientes esquizofrénicos y borderlines que dicho aumento se asocia, ante situaciones estresantes, al recrudecimiento de la patología psicótica (inclusive la aparición de actividad alucinolítica y delirante de comienzo abrupto). De los 18 sujetos que hemos estudiado, 1 presentaron valores altos, encontrándose hasta un incremento 7 veces mayor de la actividad N-metilante, con respecto a la población normal.

Se halló una correlación significativamente negativa, entre los valores de la MAO plasmática y la actividad N-metilante ($r = 0.6986$; $p = 0.001$), los pacientes con disminución de la MAO presentan altos valores de la actividad N-metilante. A mayor cantidad de sustrato (serotonina), mayor sería el incremento de actividad metilante, ya que se encuentra directamente asociada al volumen total del sustrato. Se concluye que a mayor serotonina, mayor incremento de la actividad N-metilante.

Es una determinación que se deberá tener en cuenta, dado que un porcentaje de incremento mayor al 10 % de la actividad N-metilante se la puede considerar como un indicador de riesgo para este tipo de pacientes.

Siempre que se presume la posibilidad de un proceso psicótico enmascarado por un cuadro depresivo, la vía de abordaje psicofarmacológica será en primer lugar la administración de neurolépticos, a modo de pantalla protectora, para recién después indicar el antidepresivo.

Existen antecedentes infantiles y de la adolescencia, respecto del deterioro de la función social e intelectual de la esquizofrenia de tipo II del adulto, revelado por diferentes estudios. Este deterioro premórbido sería un indicador de vulnerabilidad. La misma podría estar determinada, por un proceso de mielinización tardía en la adolescencia y un error de la reestructuración o poda (pruning) sináptica, producida en los últimos años de la niñez y en los primeros de la adolescencia. En estos pacientes adolescentes estaría indicado la determinación de la actividad N-metilante, aún con mayor razón, si existe consumo de marihuana, ya que la misma aumenta 6 veces el riesgo de contraer esquizofrenia y además algunos metabolitos son alucinógenos. La presencia de altos niveles de dimetiltryptamina, bufotenina o un incremento más alto que el 10 % de la ANMT sería un marcador de riesgo de contraer la enfermedad.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-14. Neurotransmisores / Acetilcolina

Acetilcolina

A este neurotransmisor se lo considera un mediador en los procesos de la memoria y del aprendizaje en el sistema nervioso central.

A nivel periférico presenta dos acciones:

- a) acción nicotínica, estimulante de los ganglios autónomos y el músculo estriado, y
 - b) acción muscarínica, estimulante de las secreciones glandulares y el músculo liso.
- Estas acciones no tienen un total correlato a nivel del sistema nervioso central.

El segundo mensajero en este caso sería la guanosina-monofosfato cíclico, similar al AMP cíclico.

La acetilcolina es rápidamente degradada por la enzima colinesterasa presente en la circulación y en los tejidos periféricos.

La nicotina se comporta como estimulante en dosis bajas, mientras que en dosis altas produce bloqueo del receptor con aumento de la sedación.

Los receptores muscarínicos pueden ser de dos tipos, M1 o M2. El primero está relacionado con la secreción gástrica y la estimulación de los ganglios simpáticos, y el segundo con los efectos de regulación sobre el sistema nervioso autónomo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-14. Neurotransmisores / Histamina

Se creyó que tenía importancia desde el punto de vista psiquiátrico cuando se descubrió que pacientes esquizofrénicos presentaban altos niveles de histamina circulante. Sin embargo, lo único que pudo comprobarse es la hiperreactividad a la histamina que presentan estos pacientes. Su metabolito periférico, el ácido imidazolacético, está también elevado en la enfermedad esquizofrénica.

Puede activar la adenilciclasa y aumentar el AMP cíclico. La histamina y la serotonina se denominan autacoids para señalar su carácter de hormonas locales, ya que el término hormona da a entender acciones a distancia.

Existen dos receptores diferentes para la histamina: H1 y H2. El H1 se caracteriza por producir vasodilatación, broncoconstricción y espasmos gastrointestinales, y es bloqueado por los antihistamínicos clásicos. La prometazina es un neuroléptico y potente bloqueador del receptor H1. El receptor H2 produce aumento de la secreción gástrica y es bloqueado por la acción de la cimetidina y similares.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-14. Neurotransmisores / Ácido gammaaminobutírico (GABA)

Ácido gammaaminobutírico (GABA)

Se pudo comprobar que este neurotransmisor aumenta cuando se administran barbitúricos y benzodiazepinas. Se caracteriza por estimular los procesos de inhibición neuronal en todas las áreas del sistema nervioso central. La acción anticonvulsivante miorreajante se debe a un aumento de la inhibición que provoca este neurotransmisor sobre otras células neuronales. Impide el incremento de la excitación neuronal por aumento de la permeabilidad a los iones de cloruro cargados negativamente.

Las neuronas gabaérgicas se encuentran en la glia, en la hipófisis anterior, en el hipotálamo y en las células beta de los islotes pancreáticos.

Si bien es un neurotransmisor inhibitorio, muchas células gabaérgicas se encuentran inhibidas por otras similares; fármacos como las benzodiazepinas o el ácido valproico, al estimular el GABA, pueden aumentar la inhibición ("feedback negativo") y disminuir la inhibición de otras interneuronas con la consiguiente activación paradójica.

Existen dos tipos de receptores gabaérgicos: uno que se caracteriza por actuar sobre los

canales de cloro (ionóforo de cloro, GABA-A) y otro que lo hace sobre los de calcio (GABA-B). Las benzodiazepinas actúan sobre el GABA-A. Las beta-carbolinas pueden bloquear estos efectos, produciendo convulsiones y ansiedad.

Se forma a partir de la glucosa que origina ácido glutámico. La enzima glutámico-decarboxilasa (GAD) lo transforma en GABA, que es destruido por la gabaaminotransferasa (GABA-T) en ácido succínico. La GAD está en interneuronas, riñón, hígado, páncreas, ganglios autónomos, epíflisis e hipóflisis posterior. La GABA-T tiene una distribución similar a la de la MAO: mitocondrias, médula espinal, nervios craneales, cerebelo, células de la glia y células endoteliales productoras de líquido cefalorraquídeo.

Aumenta el turn-over de acetilcolina, disminuye la prolactina y el factor liberador de corticotrofina, y aumenta la hormona de crecimiento.

En la corea de Huntington existe una degeneración de las neuronas gabaminérgicas de los núcleos de la base, lo que ocasiona la producción de agitados movimientos irregulares, que sólo al comienzo de la enfermedad pueden reprimirse voluntariamente.

Su administración por vía oral o parenteral es ineficaz, ya que no se une a las proteínas ni puede pasar la barrera hematoencefálica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-14. Neurotransmisores / Aminoácidos excitatorios: glutamato y aspartato

Aminoácidos excitatorios: glutamato y aspartato

El glutamato es la forma aniónica del ácido glutámico y con el aspartato constituyen los denominados aminoácidos excitatorios (EAA). Tienen tres tipos de vías:

- las que parten de la corteza y se dirigen al estriado y al hipocampo (en especial receptores no-NMDA),
- las del bulbo olfatorio que se dirigen a la corteza piriforme, tubérculos olfatorios y amígdala, y
- los circuitos neuronales situados en el tubérculo cuadrigémino superior y en el cerebelo.

Están involucrados en la memoria, la isquemia y las crisis de epilepsia.

Se sintetiza a partir de la glutamina alimenticia a través de la glutaminasintetasa y puede convertirse en GABA (neurotransmisor inhibitorio) por la glutámico-decarboxilasas.

El ingreso del calcio a la neurona postsináptica y la liberación retrógrada del óxido nítrico realimenta la síntesis del glutamato y es la base de la coactivación de dos neuronas, base

para el almacenamiento de la memoria de largo plazo (ver también cap. 13).

El fenómeno "del restaurante chino", producido por la ingesta copiosa de glutamatos, produce sensación de opresión en la nuca y el tórax, cefaleas, náuseas y dolores abdominales; puede llegar a crisis epilépticas.

El glutamato una vez liberado a la sinapsis puede unirse a los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) o a los no-NMDA; puede ser recaptado por la glia para ser almacenado en las mitocondrias donde integrar el ciclo de Krebs como base energética o puede recaptarse de forma presináptica ligado a los canales iónicos por las neuronas (en especial del hipocampo) y por los astrocitos de la glia.

Existen diferentes tipos de receptores:

- ligados a canales iónicos, intervienen en los procesos de memoria a través de la potenciación de largo plazo (long term potentiation, LTP), en las neuronas del hipocampo:
 - N-Metil-D-Aspartato, NMDA (5 subtipos): poseen una alta permeabilidad a la entrada de sodio y calcio, puede ser bloqueado por el magnesio;
 - no NMDA: quisqualato, kainato y AMPA (alfa amino 3- hidroxilo, 5-metil, 4-isoxasolopropiónico). El AMPA presenta dos subtipos uno rápido (que potencia la estimulación) otro lento, ambos regulan la entrada del sodio y la salida del potasio. El aniracetam, retarda el cierre del canal iónico, del receptor AMPA (ver cap. 16).

b) metabotrópicos:

- se activa por el glutamato y depende de las oscilaciones del cloro. Actúa por el sistema de segundos mensajeros: formación de inositol trifosfato (IP3), e inhibe la adenilcalsina y el AMP cíclico. El almacenamiento del glutamato en las vesículas sinápticas depende de una bomba ATPasa

Los bloqueadores no competitivos más conocidos son los anestésicos ketamina, fenilciclidina (PCP) y actualmente la memantina (ver cap. 16), se la utiliza como neuroprotector. La PCP es una droga adictiva que puede provocar la aparición de síntomas psicóticos y exacerbar los de la esquizofrenia.

Se lo considera asociado a la memoria y a la hipoxia. La estimulación del receptor NMDA provoca el ingreso de iones cálcicos en la neurona con el peligro de muerte celular. El magnesio y el MK-801 pueden bloquear esta acción. No se debe olvidar que el ácido caínico se utiliza en farmacología experimental como destructor del soma neuronal.

El ácido caínico y el glutamato en dosis altas pueden provocar la muerte neuronal en regiones circunscritas. Por ejemplo, la esclerosis lateral amiotrófica se la trata con antagonistas glutamatérgicos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-14. Neurotransmisores / Taurina

Taurina

Es un ácido sulfónico producido por la hidrólisis del ácido taurocólico de la bilis; es un aminoácido inhibidor. Se la relaciona con propiedades antiepilépticas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-14. Neurotransmisores / Adenosina

Adenosina

Adenosina

La adenosina es un nucleósido formado por un azúcar (la ribosa) en combinación con una base purínica (la adenina). Puede ligarse a una, dos o tres uniones fosfóricas (AMP, ADP, ATP). La degradación del ADN y ARN producen este nucleósido cuya catabolismo forma las xantina, que se excreta como ácido úrico.. (Ver cuadro)

Se caracteriza por ser un modulador de la entrada citotóxica del calcio a la neurona. Dado que es un metabolito del ATP que puede ser liberada por cualquier neurona y ser captada por las neuronas y la glía por su receptores específicos.

Al activar los canales de potasio y cloro, impide la despolarización excesiva que realiza el calcio, a través de los aminoácidos excitatorios (NMDA). Ello se nota, en especial, en los traumatismos craneanos e insuficiencias vasculares que producen alteraciones degenerativas. Ése es el motivo por lo que se lo considera un neuroprotector.

Los astrocitos que mantienen una recaptación permanente de potasio y de aminoácidos excitatorios (glutamato) impiden una despolarización neuronal excesiva con el peligro, por ejemplo, de generar convulsiones.

Se conocen diferentes tipos de receptores:

A1: se localiza pre y postsinápticamente, es mediado por la proteína G de manera inhibitoria ya que bloquea a la adenilciclase, que es la enzima generadora de AMP cíclico. Posee efectos centrales analgésicos, sedativos, anticonvulsivantes y ansiolíticos.

A2a: localizado en zona donde existe la dopamina (estriado y putamen).

A2b: de menor afinidad por la adenosina, se lo compara con el A3. Participa de la regulación de la interleuquina-6 en el astrocitoma.

A3: necesita de altas concentraciones de adenosina para ser estimulado.

Todos los bloqueantes de adenosina Al empeoran los procesos isquémicos en tanto que los agonistas los mejoran (neuroprotectores) (ver cap. 16).

Las bloqueantes de adenosina más conocidos son las formaciones que constituyen las aminopurinas y las metilpurinas. Las más conocidas son cafeína, teobromina y teofilina, que son antagonistas de los receptores adenosínicos, y que poseen propiedades estimulantes a nivel central. Existen estudios con agonistas de la adenosina como la propentoxifilina (que actúa como antifosfodiesterasa), que estimula al ARN mensajero a la producción de factores neurotróficos.

Las benzodiazepinas poseen efectos sinérgicos con la adenosina.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-15. Neuromoduladores 1-15. Neuromoduladores

Los neuromoduladores se caracterizan por atenuar o amplificar las señales sobre grupos neuronales.

Las prostaglandinas son ácidos grasos, que existen normalmente unidos a las membranas celulares, de casi todas las células del organismo. Para su liberación, es necesaria la acción de una fosfolipasa que se activa por influencias humorales, hormonales y nerviosas.

Se conocen numerosos tipos de prostaglandinas (A, B, C, etc.) que actúan sobre diferentes órganos efectores (útero, pulmón, etc.).

La prostaglandina E, aislada de las terminaciones nerviosas, inhibe la liberación de noradrenalina y facilita la aferencia de estímulos dolorosos. Dado que no puede ser inactivada rápidamente por el sistema nervioso, su rol sería el de modulador. Su acción es antagonizada por la aspirina y otros analgésicos. Su liberación es favorecida por la morfina y sustancias de tipo tiramínico o feniletilamínico (queso, alcohol, chocolate, etc.).

Los fosfolípidos, a través de la fosfolipasa (PLA-A 2), forman el ácido araquidónico, que genera las prostaglandinas. Éstas actuarían como receptores de membranas, en la

transmisión intermembrana y como segundos mensajeros.

Características de diferentes receptores
(receptor = proteína que reconoce al neurotransmisor)

Receptor	Acción	Lugar de la Sinapsis
Adrenérgicos		
- alfa-1	Contrae el músculo lisc	pos!
- alfa-2	Regula la NA	pre y post
- beta-1	Contrae el miocardio	pos!
- beta-2	Relaja el músculo lisc	pre y post
Dopaminérgicos		
- dopamina-1	Antipsicótica?	pre y post?
- dopamina-2	Antipsicótica, -extrapiramidal, galactorreica	pos!
Colinérgicos		
- muscarínico	Contrae el músculo lisc	pre y post
- nicotínico	Dosis dependiente	placa motriz
Serotoninérgicos		
- 5-HT1A	Ansifítica, apetito, contracción vascular Hipofagia Hipofagia, antipsicótica Antidepresiva	pos!
- 5-HT1B	Ansiogénesis, comportamiento (depresión, síntomas negativos)	pre y post
- 5-HT1C		post?
- 5-HT1E		pre y post
- 5-HT2		pos!
- 5-HT3	Sueño, comportamiento (depresión, síntomas negativos)	pos!
- 5-HT4	Estimula hipotálamo-hipófiso-suprarrenal	pos!
Histaminérgicos		
- H1		
- H2		

P S I K O L I B R O

Receptor	Acción	Lugar de la Sinapsis
Gabaérgicos - GABA-A	Contrae el músculo liso	pre y post
- GABA-B	Estimula a secreción gástrica y corazón	pre y post
Adenosina A1 y A2	Regula liberación de neurotransmisores	
Opiáceos - mu (u) - delta - kappa	Euforia, analgesia Rigidez muscular, catalepsia Sedación, analgesia	
N-Metil-D-Aspartato - NMDA 1,2,3	Memoria, hipoxia, regula calcio intracelular	

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-16. Inmunoneuropéptidos
1-16. Inmunoneuropéptidos

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-16. Inmunoneuropéptidos /

Comunicación bidireccional:

Comunicación bidireccional:

Las inmunoneuropéptidos y hormonas son transmisores (ligandos) que actúan a distancia: las células inductoras que las secretan no se hallan en contacto directo con las células inducidas o blanco que las reciben. Se clasifican de acuerdo a su origen, tipo de acción y peso molecular.

Se conoce que varios tipos de neuropéptidos son producidos por las células del sistema inmune. Se han reportado sustancia P, calcitonina, colecistoquinina, neurotensina, prolactina, melatonina, directamente relacionadas con linfocitos y fundamentalmente con la acción de las células natural killers (NK), los linfocitos B y T, macrófagos y neutrófilos. Actualmente, el término neuropéptido ha caído en desuso y se lo ha reemplazado por el de inmunoneuropéptidos.

Las células inductoras pueden producir ligandos que actúen sobre células blanco o "target":

- a distancia: inmunoneuropéptidos y hormonas (secreción hormonal),
- en las cercanías: inmunoneuropéptidos y hormonas (secreción paracrina)
- sobre la misma célula: inmunoneuropéptidos (secreción autocrina).

Existen péptidos y hormonas que se sintetizan en diferentes regiones del hipotálamo (límbico, endocrino y posterior), para lograr la estimulación de la hipófisis anterior posterior cuya secreción liberará las hormonas de los órganos efectores periféricos (véase cap. 2).

El cuadro 12 incluye las características de los receptores más conocidos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-16. Inmunoneuropéptidos /
Proceso de proliferación

Proceso de proliferación

Pueden existir migraciones neuronales inadecuadas de origen vírico: es una de las hipótesis a la que se atribuye la etiología de la esquizofrenia.

El proceso de proliferación normal ocurre cuando las células matrices (matrix cells) se distribuyen selectivamente, permitiendo alcanzar a las células posteriores, el destino biológico apropiado de acuerdo a los factores estructural, codificacional y funcional.

De esta forma, las células matrices contienen el mapa genético, por donde deberán desplazarse las células venideras de acuerdo a su tipo celular. Las células matrices son altamente sensibles a diferentes toxas teratogénicas, como por ejemplo son la hipotermia, los metales, los fármacos, la hipoxia, la desnutrición y las radiaciones.

Existen inductores de proliferación celular paracrinos (se secretan en células vecinas) y endocrinos (se secretan en células a distancia), que actúan por intermedio de receptores citoplasmáticos:

P S I K O L I B R O

- Las somatomedina secreta en el hepatocito como respuesta a la hormona de crecimiento. Estimula la proliferación cartilaginosa.
- El factor de crecimiento nervioso (NFG) se secreta de forma paracrina.

Tener en cuenta este proceso de vulnerabilidad de las células matrices es de fundamental importancia para la psicofarmacología clínica, ya que las acciones de un fármaco, o la asociación de diferentes moléculas, podrían producir alteraciones reversibles o irreversibles.

Si se altera el mapa, se producirá una alteración de la migración celular; es decir, células con una tipología de unidad A arribarán a una zona prevista para células de unidad B. Este atipismo citoarquitectónico, podría producir daños inmediatos o detectables recién en la pubertad, precisamente, cuando los mecanismos de autonomía del yo, requieran de la más absoluta disponibilidad cerebral, para hacer frente a las crecientes exigencias del medio.

Por ejemplo una de las teorías de la etiología de la esquizofrenia, es la que atribuye la enfermedad a una migración anormal de células especializadas hacia la corteza entorrinal, produciéndose un desbalance celular entre corteza entorrinal y área córtico-subcortical.

Los psicofármacos podrían alterar la vida intrauterina, como lo demuestran los cambios en la conductibilidad nerviosa, en la alteración de la afinidad y especificidad de los receptores (de cerebro y placenta) y en la disminución de la concentración de mielina (con la alteración del proceso de mielinización, que afectaría la velocidad de conducción nerviosa).

La exposición materna al virus de la influenza en el año 1955 aumentó el porcentaje de esquizofrenia. El 80 % de las madres de hijos esquizofrénicos estuvieron expuestas al virus de la influenza. En la actualidad se identificó a los virus que dependen del sistema de comunicación bidireccional (inmunoneurobiológico), y que pueden afectar la migración celular, debido a un cambio del mapa genético de las células matrices.

También otras noxas pueden alimentar el porcentaje de la esquizofrenia: infecciones dermatológicas simples, tratadas inadecuadamente puede inducir en la progenie, un aumento del porcentaje de esquizofrenia y una aberración dermatológica en manos y en pies; el uso perinatal de aspirina alimenta el riesgo de esquizofrenia presumiblemente por modificaciones del flujo en diferentes regiones cerebrales; la infección virósica del trigémino asciende por vía trigeminal al temporal medio y de allí al cerebro límbico, produciendo síntomas psicóticos a veces de carácter irreversible (la distancia entre la mucosa nasal al córtex temporal es de sólo 15 mm).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-17. Apoptosis y necrobiosis patológica

1-17. Apoptosis y necrobiosis patológica

La muerte celular programada (apoptosis) se produce por activación genética, al cesar la producción de factores tróficos de células vecinas y la apoptosis aberrante por una falla genética en algunas células.

Normalmente, existe una muerte celular programada genéticamente (apoptosis), que se produce al faltar factores proteicos tróficos de origen paracrino. Se activa la fosfolipasa C que a través del IP3 produce aumento de calcio y de endonucleasas, que fragmentan el ADN, desarma el citoesqueleto, compacta la cromatina, produce vesículas apoptóticas que finalmente son digeridas por macrófagos.

La alteración del código proteico en macrófagos se puede producir por una alteración, por ejemplo viral: si se altera la proteína GP-120-macróforo, se produce una aberración en el programa de poda celular de sinapsis o neuronas redundantes o aberrantes debido al cambio del "blueprint" de la información del macróforo y su acción (esta necrobiosis es una apoptosis patológica). El resultado final de esta apoptosis y necrobiosis es que los macrófagos no discriminan entre células vivas (células con adecuación neuroespecífica) de células redundantes o muertas. Sin embargo, factores exógenos o endógenos pueden inducir una falla genética en los macrófagos produciendo una fagocitación aberrante. Un ejemplo de ello podría ser la alteración genética de los macrófagos, que produce una modificación en la lámina medular superior del giro hipocámpal que ocasionaría la producción de síntomas esquizofrénicos.

Otra manera de alterar el código genético son los cambios que puede sufrir la región del ADN, llamada el complejo mayor de histocompatibilidad, que son proteínas que marcan a las células de tal manera como para poder reconocerlas de las extrañas. Al no poder diferenciarlas (ya sea por alteraciones genéticas o por otro tipo de noxas) se genera la autodestrucción celular como, por ejemplo, son las enfermedades autoinmunes (lupus, tiroiditis, etc.).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-18. Psiconeurobiología de las

PSIKOLIBRO

acciones terapéuticas y efectos secundarios

1-18. *Psiconeurobiología de las acciones terapéuticas y efectos secundarios*

La eficacia y la mayor amplitud en el rango de respuesta de un psicofármaco, no teniendo en cuenta aquí los factores inespecíficos, dependen de las siguientes acciones biomoleculares:

- 1) Elección adecuada de la molécula.
- 2) Dosis suficiente.
- 3) Tiempo suficiente.
- 4) Asociación adecuada.
- 5) Previsión de la interacción molecular con otras drogas.
- 6) Previsión de efectos secundarios.
- 7) Estratificación del grupo etario al que se le administra el psicofármaco (edad, estado clínico, tipo de respuesta a tratamientos anteriores).
- 8) Exotoxicosis (evaluación de consumo de sustancias: alcohol, cocaína, marihuana, ácidos, opioides, etc.; como así también: té, café, bebidas de tipo colas, cigarrillos).
- 9) Dosificación diaria (cuanta menos dosis mejor), y
- 10) Estrategia de potenciación.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-19. Eficacia psicofarmacológica según la regulación de la expresión genética

1-19. *Eficacia psicofarmacológica según la regulación de la expresión genética*

La duración de los efectos psicofarmacológicos de largo plazo, dependen del neuroaprendizaje, de la neuroplasticidad y de la transcripción genética celular, que haya logrado realizar la neurona.

Para que no cese la acción terapéutica de un psicofármaco, un vez que se suspende su administración, tiene que haber logrado interdigitar una estimulación persistente, llamada "full blond", de manera tal de haber generado sucesivamente

- a) un "efecto de memoria" o neuroaprendizaje.

- b) una "transcripción genética", y
- c) una "neuroplasticidad".

De esta forma, la célula "aprendió" un nuevo mensaje, que fue introducido por un ligando exógeno.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-19. Eficacia psicofarmacológica según la regulación de la expresión genética / Neuroaprendizaje

Neuroaprendizaje

Los cambios en la conducta se atribuyen a las modificaciones de largo plazo mediadas por la potenciación a largo plazo y la transcripción genética.

Un estímulo externo o interno, ya sea provocado por factores ambientales (estrés) o por un psicofármaco, produce sobre la neurona un quantum de energía que se transforma en información. La misma puede, según su persistencia y su codificación química, alterar de forma transitoria o permanente el funcionamiento celular.

La memoria celular es una característica por la cual la célula no puede convertirse en otro tipo celular. Las neuronas como no se dividen permanecen así hasta su muerte biológica. Pero, a través de los cambios en la síntesis de proteínas pueden acumular memoria nuevos aprendizajes en el cerebro.

Los estímulos agudos, pero de corto plazo, tienden a producir modificaciones de carácter cuantitativo. Es decir, podrán aumentar o disminuir la densidad de los sitios de receptores y por medio de fosforilaciones proteicas actuar sobre la memoria a corto plazo.

En cambio los estímulos de largo plazo, tienden a producir cambios estructurales ya que modificarán el código de transcripción genética y permitirán mantener la memoria a largo plazo a través de la modificación proteica permanente.

Uno de los mecanismos conocidos de neuroaprendizaje, a través de la investigación de invertebrados, es la potenciación de largo plazo (LTP, long term potentiation).

La LTP consiste en un aumento de las respuestas postsinápticas, luego de estimulaciones presinápticas continuas. Es necesaria una estimulación sostenida: debe ser breve (menor a un segundo), pero de frecuencia elevada (superior 100 Hz). Para representar este nivel de intensidad se la podría equiparar al funcionamiento de un motor a 6.000 revoluciones por minuto, pero en el término de un segundo.

Este mecanismo es importante para la fijación de los engramas mnésicos a largo plazo. Los engramas son los cambios neuronales que se producen durante el proceso de fijación de la memoria (considerada como tal al registro, fijación y consolidación de una conducta aprendida).

El LTP es un mecanismo de potenciación de la memoria para su almacenamiento y depósito. Este refuerzo de la acción entre neuronas pre y postsinápticas es el soporte necesario para la función mnésica. La coactivación de dos neuronas en la sinapsis (de manera que la actividad de una se transfiera a otra) constituye la base de la eficacia sináptica para el recuerdo y la neuroplasticidad neuronal.

Es necesario, a nivel postsináptico, la activación de los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) -que por vía glutamatérgica activan los canales iónicos y permiten la entrada del calcio- y, a nivel presináptico el aumento del glutamato. Luego continuará la cadena de fijación, a través la activación de las proteinoquinasas y calmodulina-Ca dependientes.

Se demostró que el LTP, existe en el hipocampo y se caracteriza por la facilitación sináptica. La destrucción del hipocampo produce amnesia, con pérdida de la memoria de lo ocurrido en las últimas semanas y la imposibilidad para incorporar las nuevas adquisiciones de memoria a largo plazo. Necesita de la integridad de los circuitos emotivos (límbicos), ya que se recuerda lo que se fija con bases emocionales.

Por lo tanto deberá existir un sistema de señales retrógrado neuronal de estimulación presináptica, que difunda desde la postsinapsis. Se atribuye esta acción al óxido nítrico (NO), que se genera a partir de la óxido-nítrico-sintetasa y es recaptada por la terminal presináptica. El óxido nítrico estimula la guanilato-ciclasa que convierte el GTP en GMP cíclico. También estaría implicado es este mismo proceso el ácido araquidónico.

Esta potenciación requiere la síntesis de nuevas proteínas, de manera continua que dependen, a su vez, de la transcripción genética.

Un dato muy importante para la psicofarmacología es que el ADN, que contiene el blueprint celular, no sólo permite la transmisión de la información de una a otra generación, sino que también es función del ADN, reponer la información dentro de la célula requerida, manteniendo entonces, un estado de neuroaprendizaje y neuroplasticidad.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-19. Eficacia psicofarmacológica según la regulación de la expresión genética / Transcripción genética

Transcripción genética

El proceso de transcripción consiste en la síntesis de ARN, a partir de los moldes del ADN y el proceso de traducción en la síntesis proteica a partir del ARN transcrito mensajero.

El material hereditario se encuentra en los cromosomas, donde existe el ácido desoxirribonucleico (ADN), que contiene toda la información genética. Se encuentra en el núcleo y las mitocondrias. El ADN está formado por una larguísima cadena de nucleótidos constituidos a partir de un azúcar (pentosa), una de las cuatro bases (pirimídicas o purínicas), unidas por fosfatos de alta energía.

Se considera al cromosoma un texto escrito con un alfabeto de cuatro letras y los nucleótidos serían como los números del 0 al 9, utilizados para los registros telefónicos. La múltiple variación de los dígitos, encierra las diferencias de los mensajes a transcribir, un segmento escrito para esta forma de transmisión se lo llama gen. La función de esta transmisión en la fabricación (síntesis) de proteínas, que a su vez están formados por la combinación de alrededor de 20 filamentos diferentes llamados aminoácidos.

El orden de los nucleótidos del ADN en un gen determina la secuencia de los aminoácidos en la proteína, codificada por ese gen en particular. Cambios, pérdidas, errores o añadiduras en la transcripción de los nucleótidos, en un segmento del ADN, pueden cambiar la función del gen y transmitir esta falsa información a la descendencia: esto se llama mutación.

La energía que utilizan todas la células para realizar su trabajo específico es tomada de nucleótido adenosín trifosfato (ATP), que almacena la energía "cargada", que al libera energía (el fosfato) se "descarga" y se convierte en adenosindifosfato (ADP). El ATP es producido en las mitocondrias, consiguiendo de esta forma almacenar gran cantidad d energía en un espacio sumamente reducido (cuadro 16).

Los alimentos, degradados por enzimas son oxidados en las mitocondrias para obtene esa energía. Las mitocondrias, que se originaron de bacterias, funcionan simbióticamente con las células humanas. Están controladas por un gen propio de 16.000 nucleótidos que se transmite por vía materna. La descarboxilación oxidativa, el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa que se lleva a cabo en esta fábrica de energía mitocondrial, liberan anhídrido carbónico y agua sólo en presencia del oxígeno, que le llega por vía aeróbica.

La fosforilación oxidativa, como se verá más adelante, es la vía más importante para la acción psicofarmacológica a largo plazo mediado por este tipo de transcripción genética.

La información codificada en el ADN tiene los siguientes elementos: dos cadenas polinucleótidas; un azúcar, desoxirribosa; bases nitrogenadas pirimídicas, la citosina y la timina; bases purínicas, adenina y guanina; uniones fosfóricas; y una enzima hidrolítica, la desoxirribonucleasa.

En cambio, la información que codifica el ARN se diferencia del ADN en que tiene una sola cadena polinucleótida; otro azúcar, la ribosa; bases pirimídicas diferentes, citosina y uracilo en lugar de citosina y timina; y enzimas polimerasas, en lugar de las desoxirribonucleasas (ver cuadro).

A través de estos nucleótidos, el ADN tiene la secuencia de la información genética. Esta información es "migrada o transcrita" al ARN, dentro de un proceso conocido como transcripción nuclear (ARN mensajero, ARNm). Ello tiene como objetivo, a través de la codificación de los nucleótidos, la síntesis de determinados aminoácidos y finalmente la síntesis proteica (traducción).

El proceso de traducción se realiza en una parte del citoplasma (citósol).

Por ejemplo, una secuencia de nucleótidos, que podría ser C-A-T-C-T-C, puede quedar convertida en tina secuencia C-T-A-G-T-C, y si bien se están usando la misma cantidad de celdas y el mismo tipo de nucleótidos, al cambiar la combinación, se modificará el código genético que luego el ARN a través de su brazo mensajero y su brazo transcriptor, enviará a la proteína.

Existen tres clases de ARN:

- a) mensajero (ARNm): lleva la secuencia proteica, tomada del ADN nuclear;
- b) ribosómico (ARNr): une los aminoácidos en secuencias determinadas para formar las proteínas;
- c) de transferencia (ARNt): transporta y adapta la secuencia del ARN en el ribosoma.

El gen tiene diferentes unidades: el "promotor", que indica a partir de que nucleótido se debe iniciar la transcripción y las "secuencias reguladoras y de terminación", que señalan a partir de dónde se deben hacer los cortes de copia. El ADN ha resuelto codificar la secuencia de aminoácidos sólo en tres tripletes de su base llamado codones.

Existen secuencias de nucleótidos totalmente utilizables para el ARNm (exones), y nucleótidos de secuencias superfluas (intrones), que serán eliminadas del ARN, al salir de núcleo celular. De esta manera la secuencia del ARN, será totalmente utilizable. Este proceso produce una migración informativa hacia las proteínas y cambio de la expresión genética de la célula (proceso de traducción).

Para este proceso es necesaria la participación de los llamados factores de transcripción (FT). Éstos son proteínas complejas capaces de activar al "promotor" y su secuencia nucléotida.

El promotor tiene 2 secuencias de nucleótidos: "TATA (timina-adeninatimina-adenina) y CAAT (citosina-adenina-adenina-timina). Estas secuencias de nucleótidos se encuentran a 25 bases, corriente abajo, del sitio de transcripción y juntamente con los factores de transcripción y las polimerasas 1 y 11 son las responsables de la transcripción genética.

El proceso se inicia cuando el Factor de Transcripción IID, por medio de la Tata Binding Protein (TBP) altera la cromatina en el promotor, que de la forma rectilínea pasa a tener un ángulo de 100', lo que provoca la atracción de las ARN-polimerasa II. Esta polimerasa se fosforila, por la donación que recibe de fosfatos desde el ATP, y provoca la apertura de la doble hélice del ADN, señal de comienzo de la síntesis del ARNm.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-20. Protoncogenes 1-20. Protoncogenes

Son considerados genes que pueden ser modificados por los neurotransmisores.

Sin embargo, dentro del proceso de transcripción existen factores de represión o de rechazo de la nueva información llamadas proteínas represoras. La secuencia de transcripción puede interrumpirse por la acción de estas proteínas represoras que pueden ser de diferentes tipos:

- tipo A: genes inmediatos (Immediate Early Genes, IGEs), y
- tipo B: proteínas transcriptoras "cis".

Se los llama genes inmediatos, porque su transcripción puede ser activada inmediatamente y de manera transitoria sin necesidad de la síntesis de nuevas proteínas. Incluye las familias fos, jun y zif 268. Dado que estas familias de genes se las encontró en virus se las diferenció de ellos adicionando la letra c en lugar de la v: c-fos y c-jun en lugar del tipo virósico denominado v-fos y v-jun. En el cerebro, se encuentran el c-fos y el c-jun que inducirían cambios en la regulación sináptica.

Se lo llamó c-fos como siguiente en la lista de los sarcomas osteogénicos FBJ y FBF. Codifica fosfoproteínas nucleares que modulan a otros genes. Responde a estímulo como son los neurotransmisores y a diversos factores de crecimiento. Es considerado un tercer mensajero en el sistema de transducción celular.

El c-jun, llamado así por un investigador japonés, que lo descubrió y abrevió el nº 17 japonés (ju-nana), que correspondió al orden numérico, sobre otros 30 oncogenes inductores de sarcomas en pollos. El c-jun se liga al factor de transcripción proteico A-P-1 encargado de transmitir información celular a través de las proteinoquinasas y al c-fos I que les permite a ambos incrementar el control sobre otros genes actuando ambos como "terceros mensajeros".

A estas formas se las denomina habitualmente protooncogenes, ya que la mutación de los mismos en seres humanos produce un aumento de proliferación de células cancerosas (oncogenes). Sólo en especies avícolas se demostró el desarrollo de cáncer a partir de la inyección de protooncogenes virósicos (sarcoma de pollos).

Por ejemplo, un protooncogen fos combinado con la acción del ARN mensajero es traslocado y transformado intracitoplasmáticamente, donde el producto de su forma proteica (Fos) inicia una serie de operaciones tendientes a la modificación de la expresión genética. En este proceso, el Fos (derivado proteico del oncogén fos), una vez dentro del núcleo celular y con la participación de Jun (factor de transcripción), se ligaría a sitios de regiones genéticas, en determinadas partes de la secuencia del "promotor" iniciando de esta forma la regulación, relacionada con la modificación de procesos que incluyen a segundos y terceros mensajeros. Por ejemplo los genes de las proencefalinas y los de la tirosina-hidroxilasa.

PSIKOLIBRO

Los protooncogenes codifican numerosas proteínas: factores de crecimiento, el receptor citosólico de la hormona tiroidea, proteínas nucleares, etc. La proteínas formadas por los protooncogenes se las designa con la primera letra en mayúscula: Fos y Jun.

El fos ARN mensajero es translocado en el citoplasma para la producción de la proteína Fos, para pasar luego nuevamente al núcleo y ligarse junto con el Jun.

La despolarización neuronal (glutamatos, TEC por ejemplo) o la actividad de ciertos psicofármacos induce la formación de Fos, en ciertas regiones cerebrales (tálamo, áreas sensitivo-corticales).

El c-fos y el c-jun son generalmente activadores de la transcripción, pero dentro de los miembros de la familia Fos, se encuentran los C-Fos/jun-B, que contienen Fos tipo B y que pueden reprimir la transcripción.

Algunos genes contienen elementos cis-reguladores, que se ligan a la proteínas represoras de la transcripción. A diferencia de los elementos trans (factores de transcripción), que pueden estar en cualquier lugar del genoma, la presencia de elementos cis, en una determinada célula, bloquea la expresión genética de todos esos genes para ese grupo celular.

Los cis son proteínas especializadas, que forman parte de los sitios de ligaduras, dentro de los genes, para que se genere la transcripción. La afinidad de la unión no siempre será positiva, pudiendo esta proteína reprimir el mensaje, y rechazar el intento de transcripción.

Su calidad de represión podrá ser benigna o maligna, ya que si el estímulo es la transcripción de un atipismo celular -generador de una enfermedad oncológica o de carácter viral-, la represión será de carácter benigno, pues estará al servicio de la resistencia y de la defensa del anteproyecto celular o blueprint.

Una vez que las polimerasas tipo II activan los factores de transcripción (TF), pueden ocasionar los siguientes cambios de señales, que actúan a nivel celular:

- corrección de lo que la célula hace mal (efecto de las drogas terapéuticas);
- funcionamiento de manera equivocada o aberrante (efecto por alteración viral, depresiones, estados de sobreexcitación, por abuso de sustancias, etc.);
- modificación del blueprint, alterando el genotipo y el fenotipo, produciéndose un atipismo(célulastumorales).

Es muy importante conservar lo más intacta posible la señal celular, para evitar enfermedades psiquiátricas, para no promover alteraciones génicas que puedan producir: variaciones inmunológicas, afectando a los linfocitos B y a las células T y NK; para evitar variaciones celulares o metabólicas, que tiendan a la proliferación y al desarrollo del factor de proliferación tumoral (TGF), en el paciente oncológico.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-20. Protooncogenes / Neuroplasticidad

Neuroplasticidad

Los neurotransmisores pueden inducir cambios en la habilidad de aprender y adaptarse del cerebro, fundamentalmente, a través de las fosforilaciones proteicas y transcripciones genéticas.

La plasticidad es la capacidad de las células embrionarias primitivas para adecuarse al ambiente inmediato. En relación con la vida adulta, sería la capacidad de reconstrucción de tejidos o de la restauración de su parte perdida.

Sin embargo, sólo las neuronas adquieren un nivel tan desarrollado de bioaprendizaje diferenciación y complejización de funciones.

La neurorregeneración, el neuroaprendizaje y el neurodesarrollo se concebían, hace muy poco tiempo, hasta la finalización del período evolutivo, luego del cual la neurona se comporta con variaciones cuantitativas, sensible a los cambios de estímulo, pero siempre dentro de un marco de estabilidad, sin que se produzcan cambios de lo aprendido en lo que respecta a la memoria neuroquímica.

La neuroplasticidad sería la capacidad de la neurona de inducir cambios internos, que llevarían a un proceso de neuroadaptación y neuromodulación, a través del cual podría cambiar o reaprender el tipo de respuestas que brindaría al medio. Este proceso podría ser rápido o de largo plazo, determinado por dos mecanismos:

- la fosforilación de proteínas, y
- la regulación transináptica genética.

El bloqueo a largo plazo producido por psicofármacos, que antagonizan a ciertos receptores (por ejemplo, el bloqueo de la dopamina por los antipsicóticos), induciría a la neuroplasticidad.

Esta persistencia de la acción sobre el receptor llevaría, en el largo plazo, a una modificación en la expresión genética.

Estas modificaciones en los cambios de la sensibilidad del receptor, mediadas por el efecto de drogas, podrían servir para explicar sus efectos terapéuticos y colaterales.

También son posibles cambios neurofisiológicos a través de la modificación de la experiencia (estrés, psicoterapias, socioterapias).

En realidad los cambios proteicos producidos por la fosforilación no implican cambios en la síntesis proteica, de allí que se pueden expresar los cambios celulares de manera rápida. Existen receptores de membrana que producen señales intracelulares luego de

fosforilarse, ellos son:

- 1) la tirosinaquinasa: fosforila la tirosina citosólica y aumenta la conversión de tirosina en dopa,
- 2) la serian terminan: fosforila a serinas y treoninas, y
- 3) la guanilatociclasa: convierte GTP en GMP cíclico.

Las proteínas fosforiladas alteran rápidamente su carga eléctrica porque los grupos fosfatos están cargados muy negativamente, lo que altera la conformación de la proteína y permite que interactúe con otras moléculas y canales iónicos. Así por ejemplo el receptor beta-adrenérgico disminuye su afinidad por la noradrenalina.

La regulación transináptica genética se hace a través de las proteínas CREB (Cyclic Response Element Binding), consideradas terceros mensajeros, que se ligan a una parte determinada del ADN (llamada elemento AMP, que contiene una determinada secuencia de nucleótidos), y fosforiladas, por proteinoquinasas intranucleares, actúan sobre proteínas del tipo FOS o cuartos mensajeros.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-21. Resumen

1-21. Resumen

Quando la ARN-polimerasa se une al "promotor", se fosforila por el factor de transcripción; luego se libera de ellos y permite abrir la doble hélice del "ADN marcado" por el promotor, para iniciar la síntesis del ARN mensajero. La acción de los psicofármacos debe ser de largo plazo para permitir mantener las respuestas conductuales modificadas en el tiempo.

Las acciones psicofarmacológicas deberán relacionarse en el futuro con los siguientes nuevos conceptos:

- 1) Ingeniería de la expresión genética.
- 2) Comunicación bidireccional.
- 3) Comunicación cruzada y de retroalimentación ("cross talk y feedback").
- 4) Corriente del flujo informativo ("information flows").
- 5) Anteproyecto celular del ADN ("blue print").

Los segundos mensajeros (AMPc, GMPc, Ca, IP3, DAG) tienen importantes interacciones entre sí ("cross talk"), ya que ellos son capaces de modificar las proteínas a través de

actuar sobre diferentes enzimas intracelulares.

Las funciones más importantes del ADN son las de conservar, retener, proteger y preservar el anteproyecto celular o "blue print". La estructura del ADN está compuesta por un hélix y dos hebras ("stands"). Cada hebra está compuesta por estructuras nucleótidas, en donde se carga la información genética.

La información contenida en el ADN puede ser expresada por el ARN o por proteínas especializadas. La estructura del ADN es rígida, mientras que la estructura del ARN no lo es; por tal motivo, este último es el encargado de la transferencia informativa, ya sea a través de su forma mensajero (m), ribosomal (r) o transferencial (t).

En el proceso normal, el flujo informativo está determinado por la transcripción del ADN hacia el ARN (proceso nuclear), mientras que la traducción está producida por el ARN hacia proteínas especializadas (proceso citosólico). Para que una célula conserve su tipificación, debe conservar su estructura rígida y especializada.

Se pudo demostrar que el estrés, puede producir modificaciones en los protooncogenes especialmente en el c-fos. Cambios permanentes que induzcan modificaciones en los sistemas noradrenérgicos, dopaminérgicos, acetilcolinérgicos, glutamatérgicos, así como también en la hormona de crecimiento, el calcio, los inmunoneuropéptidos y los glucocorticoides, podrían degenerar el proceso normal de una célula y afectar su tipificación y/o función.

El estrés puede producir alteración del c-fos o del c-jung que tendrían directa repercusión en el flujo informativo, ya sea en el proceso nuclear de la transcripción (ADN a ARNm) citosólico, de la traducción (síntesis proteica).

Los procesos depresivos graves o las estimulaciones ambientales fuertemente estresoras (procesos de ansiedad generalizada derivados o no de un PTSD), pueden modificar los agentes nucleótidos del strand del ADN o alterar las hélix de azúcares fosfato, modificando y alterando su función del blueprint celular.

Para que las modificaciones del proceso de transcripción del ADN lleguen al ARN es necesario una serie de pasos:

- A través del elemento exon (transcriptor de codificación genética), se induce un cambio de programa en el mensaje del ARN, que transmitirá a través del intron.
- Cuando el intron quede atrapado por una enzima, que le devolverá al ARN su ligadura con el exon, se transcribirá (traducirá) la información a organelas ribosómicas extranucleares, para efectuar la síntesis de la secuencia de aminoácidos, que al unirse a través de sus uniones peptídicas, modificarán finalmente las proteínas especializadas, originándose el peligrosísimo cambio de expresión celular.

Este cambio puede ser:

- 1) Funcional: no determinará que la célula altere el blue print (o sea su anteproyecto original), pero puede, aun conservando su genotipo, comenzar con cambios

funcionales.

Si se trata de una célula neuronal, sus efectos clínicos podrían ser: depresión recurrente, ataques de pánico, estados de irritabilidad permanente, inducción a modificaciones inmunológicas.

Si se trata de una célula común, cualquiera de estas modificaciones pueden repercutir tanto en la génesis del cáncer [vía modificación de las células natural killers (NK) o linfocitos TI, como en el paciente oncológico [vía activación indirecta producida por un aumento de los glucocorticoides, alteración en la síntesis de prolactina y melatonina, disminución de la respuesta inmunoantitumoral, afectando directamente el factor de crecimiento tumoral (TGF)].

2) Definitiva: la alteración en el blue print modifica el fenotipo y genotipo celular. Se puede generar el conocido proceso de atipización celular, asociado a la enfermedad oncológica.

Los estímulos estresantes, los factores tóxicos ambientales, los efectos farmacológicos de algunas drogas, pueden modificar patológicamente a las señales intramembranas protooncogénicas y alterar la funcionalidad o el tipo de las siguientes maneras:

1er. paso: Las acciones farmacológicas y las de los virus; los efectos estresantes y los ambientales alteran los receptores de la post-membrana (modifican su estructura, sensibilidad y mensajes) y al fosfatidilinositol 4,5 fosfato (PIP2), a las fosfolipasas, al diacilglicerol (DAG), a las proteoquinazas, al calcio intracelular, a la relación calcio-calmodulina y al AMP cíclico.

2do. paso: Afectación de los genes inmediatos (IGE), modificando la cadena de proteínas (la familia c-fos y c-jun), ya modificados por las acciones del primer paso. A partir de aquí se produce la traslocación informativa hacia el núcleo.

3er. paso: Ya dentro del núcleo existen sitios receptores de los factores de transcripción llamados cis. Estos sitios de recepción son activados por los promotores o activadores, que actuarían como mediadores entre los factores de transcripción (origenes fos) y los receptores especializados del ADN (receptores cis) .

A partir de aquí, la TATA box, determinada por secuencias de nucleótidos A y T, recibirá el material transcrito y, ya sea a través de proteínas represoras o proteínas activadoras permitirá que ese mensaje ingrese o no a los sitios de ligadura específicos (TATA box binding-protein, TBP) que actúan como proteínas receptoras de nuevos mensajes. Si el mensaje es aceptado, se ponen en marcha polimerasas específicas que finalmente ordenan los cambios en el ARN.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-22. Tipos de respuesta psicofarmacológica desde el punto de vista genético

1-22. Tipos de respuesta psicofarmacológica desde el punto de vista genético

El neuroaprendizaje celular en un grupo de pacientes permite que, suspendido el psicofármaco que haya resultado beneficioso, se conserven los cambios positivos de manera definitiva.

Para comprender por qué un psicofármaco produce o no su efecto terapéutico, o para alcanzar una comprensión de por qué existen grupos de sujetos que recaen cuando abandonan el fármaco y otros que no lo hacen (aun cuando luego del tiempo indicado dejen la medicación), es necesario explicar los fenómenos de transcripción y transformación intracelular.

El tiempo de latencia para que un psicofármaco actúe significa un aprendizaje biológico con un tiempo de espera. Ese tiempo se insume para que la información recibida por el receptor migre a la unidad catalítica, a la proteína G, a los segundos y terceros mensajeros, a los protooncogenes y de allí a los procesos intranucleares. En cambio, si no se logran que estos pasos sean exitosos y existe una "resistencia biológica", no se producirá el efecto del neuroaprendizaje y neuroplasticidad y consecuentemente la acción no se mantendrá en el tiempo.

Se pueden entonces diferenciar cuatro tipos de respuestas farmacológicas:

Tipo I: Responde-Responde (RR)

Es el grupo que tiene resistencia psicofarmacológica absoluta. Desde el punto de vista neurobiológico estos sujetos ni responden ni aprenden.

Tipo II: Responde (R)

Es el grupo que presenta resistencia parcial, es decir, la resistencia puede vencerse aumentando la dosis o con estrategias de potenciación o con la terapia electroconvulsivante. Es decir, que la combinación con fármacos o estrategias de potenciación, pueden sobrepasar la resistencia biológica inicial. Éste sería el clásico ejemplo clínico, en que el paciente sobrelleva un tiempo prolongado sin responder a un psicofármaco y comienza a tener una respuesta "cuasi milagrosa" cuando se corrige la dosis, se lo asocia con otro fármaco o se utilizan estrategias de potenciación (ejemplo: se asocia litio a los antidepresivos) .

Tipo III: Responde-no aprende (RNA)

En este grupo de pacientes el efecto terapéutico se mantiene mientras que el sujeto reciba la medicación, ya que si se la suspende, el enfermo recae. En este caso la célula responde al estímulo enviado por el ligando exógeno (psicofármaco), pero no aprende la nueva información porque la transcripción es "reprimida" en alguna fase del

P S I K O L I B R O

proceso.

De esta forma, la neurona necesita recibir permanentemente el estímulo, lo que tiene una incapacidad para el neuroaprendizaje. Una vez que cesa el estímulo, se extingue el efecto terapéutico. Éste es el grupo de pacientes, a quienes es necesario explicarles por qué lo más sensato es administrarles la medicación de por vida: Responde pero no Aprende.

Tipo IV: Responde-aprende (RA)

Es el grupo de pacientes con el tipo de respuesta psicofarmacológica más exitosa. No sólo responde, sino que una vez que pasa un tiempo suficiente asintomático y luego se suspende la medicación, no recaen.

Es el ejemplo de algunos pacientes con ataques de pánico, que luego de un tratamiento psicofarmacológico y psicoterapéutico se consigue producir la remodulación neurobiológica de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH), del calcio y de la interleuquina-6, que consigue transcribir la nueva condición intranuclearmente y produce un reaprendizaje neuroquímico y neurobiológico. En este tipo de pacientes el retiro de la medicación no provocará una recaída.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-23. Efectos secundarios adversos o colaterales

1-23. Efectos secundarios adversos o colaterales

Los efectos secundarios deben evaluarse: con el tratamiento (ecuación riesgo-beneficio psicofarmacológico), con la sensibilidad del paciente (miedos e hipocondría) y con la responsabilidad médica (a través del consentimiento informado, si es necesario).

El reconocimiento de los probables efectos colaterales es tan importante como el conocimiento de la acción terapéutica del medicamento. Habitualmente se trata de efectos nocivos, producidos por dosis terapéuticas, que dependen de la interacción entre el psicofármaco, el enfermo y los mecanismos psicopatológicos que lo aquejan.

Estos efectos adversos son raros y la tasa de morbilidad que producen es baja. Los porcentajes de aparición varían de población a población. Así, por ejemplo, en los países anglosajones los analgésicos de tipo pirazolónico presentan un alto porcentaje de agranulocitosis reversible con la supresión del medicamento. Este porcentaje no coincide con el encontrado en poblaciones de origen latino.

Los efectos colaterales, generalmente molestos, pueden incrementar la dependencia del paciente respecto del médico, el psicoterapeuta o la institución que lo trata. Este beneficio secundario de la enfermedad puede ser útil o contraproducente. Lo primero, cuando refuerza el vínculo con el tratamiento hasta la desaparición de los síntomas indeseables. Lo segundo, cuando obliga a los profesionales a realizar un control más intenso del enfermo, a cambiar de psicofármacos de forma constante y a prescribir otros medicamentos que atenúen o impidan los efectos colaterales. Se cae así en un círculo vicioso, muchas veces difícil de romper, hasta que sobreviene el abandono de la medicación, considerada por el paciente como ineficaz y por el médico como perjudicial a causa de sus efectos secundarios.

El médico administrador tendría que evaluar de qué manera comunica al paciente los beneficios y riesgos de la medicación que le será administrada.

El enfermo no está en condiciones anímicas, en numerosas ocasiones, de evaluar lo que significa el hecho de que para aliviar su padecimiento psíquico tenga que aceptar de forma simultánea la probabilidad de que el medicamento pueda provocarle molestias intrascendentes (como, por ejemplo, sequedad bucal en el tratamiento con antidepresivos y hasta trastornos graves (como son las disquinesias tardías, luego de la administración de neurolepticos). La responsabilidad médica no finaliza al comunicarle o transferirle "todo" lo que el profesional sabe al enfermo. Esa transmisión de la información al paciente oscila desde explicarle el prospecto de envase hasta hacerle firmar un escrito donde manifieste conocer los riesgos de la medicación administrada, tal como se hace en algunos países.

Los efectos adversos se traducen fundamentalmente en el sistema nervioso autónomo que no se encuentra bajo control voluntario ni consciente (ver cap. 2).

Estos efectos adversos aparecerán de forma más manifiesta y rápida en aquellos pacientes que, en el desarrollo evolutivo de sus emociones y comunicaciones, presentaron fijaciones muy infantiles. Este nivel "visceral infantil" se expresará por una hipersensibilidad de cualquier zona somática donde la medicación ejerza sus efectos farmacológicos. En cambio, aquellos enfermos en quienes la acción, la idea y la expresión se combinan más adecuadamente, mostrarán su hipersensibilidad en esas áreas, con la aparición de una mayor repercusión psicológica de los efectos secundarios.

El miedo del paciente de conectarse con los síntomas que le transmite su cuerpo se intensifica durante la psicofarmacoterapia al no poder disociar ("asumir") la mejoría en el área psíquica, de los posibles placeres momentáneos en áreas somático-viscerales de poco control consciente. Frente al miedo a la muerte repite los síntomas de la enfermedad.

Estos efectos pueden deberse a:

- 1) Intensidad excesiva de un efecto terapéutico. Obtención de una sedación excesiva por administración de ansiolíticos, cuando el efecto buscado era únicamente controlar la ansiedad.
- 2) Efecto farmacológico inherente al psicofármaco recetado, Los efectos

anticolinérgicos que producen los antidepresivos tricíclicos dependen de las características individuales del paciente. Puede presentarse desde una leve sequedad bucal en algunos hasta una retención urinaria aguda y trastornos cardiológicos en otros.

3) Reacción alérgica por hipersensibilidad. Este tipo de reacciones es mediado por mecanismos de tipo antígeno-anticuerpo. Por ejemplo, reacciones urticarianas luego de la administración de neurolepticos de tipo fenotiazínico.

4) Reacciones idiosincrásicas. Se deben a mecanismos inmunológicos de origen genético o constitucional. Por ejemplo, porfiria provocada por la administración de barbitúricos. 5) Interacción con otros medicamentos.

a) Por interferencia entre dos sustancias psicotrópicas: por ejemplo, los barbitúricos aceleran el metabolismo de los tricíclicos. Los antiparkinsonianos disminuyen la concentración sanguínea de la clorpromazina.

b) Potenciación de efectos adversos entre dos psicofármacos: por ejemplo, los efectos colaterales anticolinérgicos de los neurolepticos pueden potenciar los de los antidepresivos.

c) Interferencia de un psicofármaco con otro medicamento: por ejemplo, la administración de antidepresivos tricíclicos antagoniza los efectos antihipertensivos de la guanetidina, y es necesario en estos casos aumentar la dosis del medicamento antihipertensivo. Al suspender la administración del antidepresivo puede producirse una hipotensión, ya que la guanetidina estará con una dosificación alta relativa.

d) Un fármaco no psicotrópico puede interferir en la acción específica de un psicofármaco: por ejemplo, el analgésico butazolidina acelera la metabolización de los antidepresivos tricíclicos. Los diuréticos suelen aumentar la toxicidad del carbonato de litio.

Actualmente la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), posee un sistema de farmacovigilancia para el registro de efectos adversos, que puede comunicar cualquier profesional a través de un formulario a dicha central. De esta manera sería posible la evaluación estadística, a nivel nacional y con certeza de los efectos secundarios para todo tipo de fármaco.

El profesional es quien deberá evaluar y comunicar los beneficios, riesgos y medidas precautorias de control clínico, de laboratorio y la posibilidad de establecer un consentimiento informado al paciente y/o familiares. Deberá tener en cuenta los síntomas psicopatológicos, los estilos y grado de entendimiento del paciente y su relación con el médico-administrador de psicofármacos v/o clínico.

Este consentimiento, de realizarse por escrito, ya sea en la historia clínica que lleva el médico o en la del establecimiento en caso de internación, deberá especificar, con

lenguaje adecuado para el nivel del paciente y familiares, las ventajas y desventajas de los medicamentos a utilizarse, como asimismo los probables y/o posibles efectos secundarios.

En este momento el médico administrador deberá decidir, si es necesario que el paciente y/o familiares firmen el consentimiento, o es suficiente dejar consignado que dicha información fue dada en la presencia de quienes estuvieron en la consulta, aclarando fecha y momento en el que fue realizado, ya que en caso de peritaje caligráfico se puede establecer -con muy buena precisión- la antigüedad del párrafo correspondiente a través del estudio de la tinta y antigüedad del papel de la ficha o historia clínica (ver indicaciones del siguiente cuadro).

Cuadro 18. Características legales del consentimiento informado

Definición:

"Es una declaración de voluntad de un paciente, que va a ser sometido a un tratamiento que se le propone -como medicamento aconsejable- luego de haber sido adecuadamente informado acerca del mismo y decide prestar su conformidad".

Se debe informar sobre:

- 1) Naturaleza de la dolencia
- 2) Características del procedimiento
- 3) Beneficios
- 4) Riesgos
- 5) Alternativas

La pequeña fracción de droga libre unida al receptor es, en definitiva, la responsable de la acción terapéutica. Esta fracción se encuentra en un equilibrio dinámico con los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Cualquier droga que altere alguna de estas fases alterará la fracción libre unida al receptor y, en consecuencia, su acción biológica.

La eliminación de un fármaco que es de naturaleza exponencial se ve alterada cuando existen otras drogas en circulación que actúan sobre los procesos de metabolización y excreción.

Puede ocurrir que algunos medicamentos aumenten y activen el retículo endoplásmico (microsomias) del hígado y provoquen así el incremento en la eliminación de otras drogas. Los barbitúricos, la difenilhidantoína, el alcohol y los hidrocarburos del tabaco producen esta acción con la consiguiente necesidad de aumentar las dosis de los fármacos para lograr los efectos terapéuticos buscados.

Por el contrario, la inhibición de este tipo de metabolismo que produce la clorpromazina, el ácido valproico, la cimetidina y el cloranfenicol, entre otros, provocarán efectos tóxicos cuando se indiquen en dosis convencionales otros medicamentos. Los inhibidores de la MAO tienen esta acción que es usada para obtener efectos terapéuticos útiles.

La lista de las interacciones medicamentosas puede llegar a ser extremadamente larga. El médico deberá tener en cuenta los síntomas de los efectos colaterales e interacciones en una población adulta normal, así como la sugestión a la que están sometidos los pacientes a causa de la información paramédica y de la lectura que hacen ellos mismos del prospecto de envase.

No hay que olvidar que a muchas de las aplicaciones terapéuticas actuales se llegó como consecuencia de la observación de los efectos colaterales que producían ciertos medicamentos. A raíz del uso de los inhibidores de la MAO como drogas antituberculosas, se comprobaron efectos colaterales como euforia y excitación, lo que sirvió para catalogarlos como antidepresivos.

Las propiedades del disulfiram, que lo hacen apto para su empleo en la terapéutica de deshabitación del alcoholismo, fueron descubiertas accidentalmente cuando, usado como antihelmíntico, produjo síntomas de abstinencia alcohólica en un paciente que había ingerido alcohol.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-24. Valoración de la eficacia de los psicofármacos por escalas de evaluación

1-24. Valoración de la eficacia de los psicofármacos por escalas de evaluación

Las escalas de evaluación permiten seguir la evolución del tratamiento psicofarmacológico de manera objetiva.

En la actualidad los estudios que se realizan con psicofármacos incluyen diferentes escalas, y la literatura que confeccionan los laboratorios de especialidades medicinales traen esquemas que se basan en los trabajos realizados directamente por el investigador, donde se resalta o recalca la importancia de la acción de la nueva molécula estudiada sobre el placebo u otra ya existente en el mercado,

Es conveniente conocer las escalas, sus ventajas, sus desventajas con sus respectivas

puntuaciones a fin de poder aceptar su credibilidad. Su uso, en casi todos los estudios psicofarmacológicos por los investigadores para destacar la eficacia, la ineficacia o los efectos secundarios hace hoy imprescindible el conocimiento de las mismas.

Sería conveniente que el médico administrador intentase puntuar con alguna de ellas sus propios pacientes, con el objetivo de poder tener un criterio de validación individual y de evolución del paciente, como método para poder "crear" de manera científica y no "formal" la propaganda que se hace de los diferentes estudios.

Los factores específicos e inespecíficos hacen difícil la evaluación de los efectos terapéuticos o eficacia clínica de las sustancias psicotrópicas en los seres humanos.

En muchas áreas de la farmacología es posible establecer una relación directa entre los resultados de la experimentación en el campo animal y la predicción de los efectos farmacológicos de las drogas en seres humanos. Este resultado es difícil de lograr e psicofarmacología, ya que no hay en el reino animal equivalentes satisfactorios para producir enfermedades mentales, como la esquizofrenia o la depresión. Sólo es posible determinar la eficacia de un psicofármaco si se lo administra a quien padece la enfermedad.

Lamentablemente, se debe reconocer que para la evaluación clínica masiva de psicofármacos no se posee otro recurso que las escalas de clasificación médica (ratin scales) estandarizadas (realizadas por el médico durante la entrevista) y las escalas de autoinforme o autoevaluación (realizadas por el mismo paciente en el transcurso de la consulta).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-24. Valoración de la eficacia de los psicofármacos por escalas de evaluación / Escala de impresión clínica global para la evaluación de los resultados (Clinical Global Impression, CGI)

Escala de impresión clínica global para la evaluación de los resultados (Clinical Global Impression, CGI)

Es una escala muy difundida para la evaluación general de cualquier estudio clínico. Sus ventajas son la rápida visualización en cuatro ejes, con una puntuación específica, de fácil interpretación, relacionando la eficacia con el efecto adverso. Los ejes son los siguientes:

- 1: Severidad de la enfermedad;
- 2: Mejoría global;
- 3: Efectos terapéuticos;
- 4: Efectos adversos.

Es una escala muy usada para la investigación y prueba de nuevas drogas en la fase 3 y 4, cuando es necesario una rápida examinación objetiva del resultado clínico del fármaco en investigación (Ver el siguiente cuadro).

Cuadro 19. Impresión clínica global (Clinical Global Impression, CGI)

Enjuicie la gravedad de la enfermedad y los cambios sucedidos en el cuadro clínico. Tilde en cada caso la casilla correspondiente. Establezca a continuación el índice de efectividad de la medicación, marcando con sendos tildes el par de casillas correspondientes. En cada apartado se debe elegir tina y sólo una respuesta. Los puntos 2 y 3 pueden omitirse en la evaluación inicial, marcando "no evaluado", para ambos puntos.

1. Gravedad del cuadro clínico	2. Mejoramiento global
Partiendo de su experiencia en esta clase de trastornos psíquicos, indique el grado actual de gravedad del caso en cuestión.	Emita su juicio, tras comparar el cuadro clínico actual con el que constató al comienzo del estudio. La comparación debe basarse en el cuadro clínico global y no solamente en los resultados del tratamiento medicamentoso. Esta Pregunta se debe omitir al comienzo del estudio, en tal caso se marca la primera casilla (no evaluable).
0: No evaluable; 1: Normal, sin enfermedad	0: No evaluable; 1: Gran mejoría; 2: Notable mejoría
2: Caso limítrofe (borderline); 3: leve, 4: moderado;	3: Ligera mejoría; 4: Invariable
5: grave; 6: severo; 7: extremadamente grave	5: Ligero; 6: Notable; 7: Gran empeoramiento

3. Índice de efectividad.
(Enjuicie la relación entre efectos terapéuticos y efectos secundarios)

3.1 Efecto terapéutico	3.2 Efectos secundarios
0: No evaluable	0: No evaluable
1: Muy bueno, amplia mejoría. Remisión completa o casi completa de lossíntomas.	1: Ninguno
2: Moderado, clara mejoría, Remisión parcial de los síntomas	2: No representan una alteración importante
3: Mínimo, leve mejoría, sin embargo es preciso continuar con el tratamiento.	3: Representan una alteración importante
4: Sin cambio o peor	4: Predominan sobre el efecto terapéutico

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-24. Valoración de la eficacia de los psicofármacos por escalas de evaluación / Escala para la evaluación de la ansiedad de Hamilton

Escala para la evaluación de la ansiedad de Hamilton

Consta de 14 ítemes y permite un rastreo rápido de la ansiedad psíquica y somática. Es de fácil administración y sus puntajes se evalúan como:

- leve (14 puntos),
- moderado (14-28 puntos),
- grave (28-42 puntos),
- 42-66 (incapacidad total).

Cuadro 20. Escala de Hamilton (ansiedad)

P S I K O L I B R O

0: Ausente; 1: Leve; 2: Moderado; 3: Grave; 4: Totalmente incapacitado

1) Estado ansioso:

Preocupaciones, temor de que suceda lo peor, temor anticipado, irritabilidad.

2) Tensión:

Sensación de tensión, fatigabilidad, sobresalto al responder, llanto fácil, temblor, sensación de inquietud, imposibilidad de relajarse.

3) Temores:

De la oscuridad, de extraños, de ser dejado solo, de animales, del tráfico, de las multitudes.

4) Insomnio:

Dificultad para conciliar el sueño. Sueño interrumpido. sueño insatisfactorio y sensación de fatiga al despertar, sueños, pesadillas, terrores nocturnos.

5) Intelectual:

Dificultad de concentración. memoria pobre.

6) Estado depresivo:

Pérdida del interés. Falta de placer en los pasatiempos, depresión, despertar temprano, trasposición de sueño y vigilia.

7) Sistema somático:

Dolores y mialgias, espasmos musculares o calambres, rigidez, tics mioclónicos, rechinar de dientes, voz vacilante, tono muscular aumentado.

8) Sistema somático (sensorial):

Tinnitus, visión borrosa, oleadas de frío y calor, sensación de debilidad, sensación de prurito.

9) Síntomas cardiovasculares:

Taquicardia, palpitaciones, dolor precordial, pulsaciones vasculares pronunciadas, sensación de desmayo, arritmia.

10) Opresión o constricción torácica, sensación de ahogo, suspiros, disnea.

11) Síntomas gastrointestinales:

Dificultad al deglutir, flatulencia, dolor abdominal, sensación de ardor, pesadez abdominal, náuseas, vómitos, borbormismos, heces blandas, pérdida de peso, estreñimiento.

12) Síntomas génito-uritarios:

Polaquiuria, micción urgente, amenorrea, menorragia, frigidez, eyaculación precoz, pérdida de libido, impotencia.

13) Síntomas del sistema nervioso vegetativo:

Sequedad bucal, rubor, palidez, tendencia a la sudoración, vértigo, cefaleas por tensión, erectismopiloso.

14) Comportamiento durante la entrevista:

Inquietud, impaciencia o intranquilidad, temblor de manos, fruncimiento del entrecejo, rostro preocupado, suspiros o respiración rápida, palidez facial, deglución de saliva, eructos, tics.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-24. Valoración de la eficacia de los psicofármacos por escalas de evaluación / Cuestionario de cogniciones agorafóbicas (Agorofobic cognitions questionnaire, ACQ)

Cuestionario de cogniciones agorafóbicas

(Agorofobic cognitions questionnaire, ACQ)

Consta de 14 ítems, puntúa síntomas de inquietud y temor en relación con la ansiedad agorafóbica. La pregunta acerca del detalle sintomático es altamente descriptiva y de un muy buena definición de rastreo signológico. Es muy fácil su uso y es indicada para la evaluación del proceso de ansiedad respecto de una psicoterapia y/o de un agente farmacológico.

La tabla de puntajes es:

rara vez (14-28),
a veces (28-42),
frecuentemente (42-56),
siempre (56).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-24. Valoración de la eficacia de los psicofármacos por escalas de evaluación / Escala para la evaluación de la depresión de Hamilton (cuadro 21)

Escala para la evaluación de la depresión de Hamilton (cuadro 21)

Esta escala posee las siguientes ventajas:

- a) su buena validez y confiabilidad,
- b) es de uso internacional,
- c) mide la variación diurna,
- d) puntúa mejor que la escala HARD el ítem del aumento o pérdida de peso.

Sin embargo existen críticas como que: la puntuación no está repartida en el mismo número de escalas nominales; el subítem 15 (hipocondría, no tiene buenas preguntas de consigna); es algo extensa; el subítem 19 (despersonalización y fuera de la realidad), es de pobre evaluación y no posee diseño y buena silueta diagnóstica para medir gravedad excepto su puntaje total.

La más conocida es la versión con 19 ítemes: leve (13.5-27 puntos); moderado (13.5-27 puntos); grave (30.5-54 puntos); incapacitado (54 puntos).

Cuadro 21. Escala de Hamilton (depresión)

1. ESTADO DEPRESIVO

0: Ausente; 1: Presente solamente si se le pregunta; 2: Expresado espontáneamente por el paciente; 3: Se manifiesta a través del comportamiento del paciente (expresión facial, postura, voz, tendencia al llanto); 4: El paciente expresa este estado en su espontánea comunicación, verbal y no verbal.

2. CULPA

0: Ausente; 1: Auto-reproche, siente que defrauda a la gente; 2: Ideas de culpa pasadas o presentes; 3: La presente enfermedad es un castigo; 4: Escucha voces acusatorias o denunciantes o experimenta alucinaciones visuales.

3. SUICIDIO

0: Ausente; 2: Cree que no vale la pena vivir; 3: Desearía estar muerto; 4: Intento de suicidio (cada intento real = 4).

4. INSOMNIO INICIAL

0: Ausente; 1: Ocasionalmente dificultad en conciliar el sueño (más de 1/2 hora.); 2: Dificultad en conciliar el sueño habitualmente.

5. INSOMNIO MEDIO

0: Ausente; 1: Paciente inquieto y molesto durante la noche; 2: Despertándose completamente durante la noche. Se levanta (no solamente para orinar).

6. INSOMNIO TARDÍO

0: Ausente; 1: Inquieto y molesto en horas tempranas pero se vuelve a dormir; 2: Despertándose completamente por la madrugada e incapaz de reanudar el sueño.

7. TRABAJO E INTERÉS

0: No hay dificultad; 1: Sentimiento de incapacidad: distracción, indecisión y vacilación en el trabajo o hobbies; 2: Pérdida de interés en el trabajo o hobbies, debe obligarse a realizarlas. Lo dice él mismo o se reconoce durante la entrevista; 3: Disminución en la productividad; incapaz de trabajar eficientemente. En internados menos de 3 horas de trabajo con propia iniciativa; dejó de trabajar debido a la enfermedad actual. En internados no desarrolla ninguna actividad.

8. RETRASO

0: Pensamiento y conversación normal; 1: Leve atraso en la entrevista; 2: Entrevista difícil; 3: Estupor completo.

9. AGITACIÓN

0: Ausente; 1: Inquietud con las manos o similar; 2: Retorcerse las manos, morderse los labios, etc.

PSIKOLIBRO

los ítemes de Peligro y Ansiedad: entre un 40 y un 50 % de "figura sumergida", requiere una vigilancia moderada del paciente, por arriba del 50 % la misma debe ser permanente debido al riesgo suicida.

Tiene las desventajas de que su uso se encuentra poco difundido en nuestro medio, el ítem referido al aumento o pérdida de peso sólo evalúa la pérdida de peso y es más compleja que evaluar que la escala de Hamilton. La puntuación es:

leve (20-34),
moderada (35-49) y
grave (50-72).

Cuadro 22: Escala de depresión H.A.E.P. (Puntajes H+A+E+P)

1) HUMOR (Puntaje total H)

Tristeza

0: Ausente; 1-2: Parece desalentado, pide que se le ayude; 3-4: Pesimismo expresado espontáneamente o al preguntarle. Tristeza aparente (por los gestos, la actitud, la voz, la tendencia a llorar); 5-6: Sentimiento profundo de desesperanza expresado verbalmente y/o con la actitud.

Desinterés

0: Interés habitual por el mundo y por los demás; 1-2: Disfruta menos con las cosas que antes le eran placenteras; 3-4: Menor interés por los demás, el mundo que lo rodea carece de interés; 5-6: Replegado sobre sí mismo, y su preocupación pesimista; inercia dolorosa de las emociones (nada me afecta).

Apetito

0: Normal; 1-2: Algo disminuido; 3-4: Encuentra la comida insípida; se esfuerza para comer; 5-6: Sólo come si se lo obliga.

2) ANGUSTIA (Puntaje total A)

Ansiedad Psíquica

0: Tranquilo; 1-2: Inquieto. Tensión inhabitual pero pasajera; 3-4 Sentimiento permanente de tensión interior. Espera dolorosa. Crisis de ansiedad intermitente; 5-6: Ansiedad mayor, duradera. Confusión (perplejidad).

Ansiedad Somática

0: Ausente; 1-2: Discreta: preocupaciones corporales frecuentes, dispepsia, algias diversas; 3-4: Mediana: trastornos vasomotores, extremidades frías, sofocos, sensación de ahogo, cefaleas, náuseas, trastornos del tránsito intestinal, palpitaciones, crisis de bulimia; 5-6: Angustia importante: estos trastornos se vuelven permanentes e incapacitantes.

Insomnio

0: Sueño normal; 1-2: Insomnio al inicio de la noche; 3-4: Despertar frecuente. Sueño reducido (Interrumpido al menos durante 2 horas), agitado, con pesadillas, poco reparador; 5-6: Menos de 3 horas de sueño en 24 horas. Insomnio habitual de madrugada (sin poder volver a dormirse).

PSIKOLIBRO

3) ENLENTECIMIENTO (Puntaje total E)

Cansancio

0: Ausente; 1-2: Dificultad para iniciar actividades (profesionales, escolares, domésticas). Predominio matutino de la astenia; 3-4: Sentimiento penoso de necesitar un esfuerzo para la realización de las actividades cotidianas. Sensación intermitente de estar "vacío", "bloqueado"; 5-6: Cansancio extremo. Agotamiento permanente, Incapacidad de actuar sin ayuda.

Concentración

0: Sin dificultad; 1-2: Necesidad de un esfuerzo; 3-4: Sentimiento de disminución de las capacidades intelectuales (atención, concentración, memoria), comprobado con la lectura, la conversación, el cálculo, la televisión; 5-6: Trastornos que dificultan la consulta. Dificultad de comprensión y de memorización para cosas habituales.

Actitud

0: No hay aparentemente enlentecimiento; 1-2: Gestos, lenguaje o movimientos algo más lentos; 3-4: Gestos, lenguaje o movimientos claramente lentos; 5-6: Enlentecimiento que dificulta la consulta.

4) PELIGRO (Puntaje total P)

Desvalorización

0: Ninguna; 1-2: Sentimiento de inferioridad; pérdida de la autoestima si se le pregunta directamente; 3-4: Expresión espontánea de sentimientos inquietantes de desvalorización "no valgo nada, soy un ser inferior"; 5-6: Ideas delirantes de autodesprecio "soy una basura",

Ideas de suicidio

0: Ninguna; 1-2: Se hace preguntas sobre la necesidad de vivir; 3-4: "Malas ideas negras". El suicidio se considera una solución si el tratamiento no aporta una mejoría; 5-6: Intenciones suicidas manifiestas. Intento de suicidio reciente.

Ideas delirantes (de culpabilidad, y/o de ser incurable, y/o de persecución)

0: Ninguna; 1-2: Deformación de la realidad: lo ve todo negro"; 3-4: Visión alterada del mundo, dominada por las sospechas, el drama, la ausencia de soluciones; 5-6: Autoacusación clara. Ideas delirantes de indignidad, de incurabilidad, de hipocondría, de ruina, de persecución. Alucinaciones amenazadoras.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-24. Valoración de la eficacia de los psicofármacos por escalas de evaluación / Escala para la evaluación de la depresión de Montgomery y Asberg (Montgomery Asberg Depression Rating Scale)

Escala para la evaluación de la depresión de Montgomery y Asberg (Montgomery Asberg Depression Rating Scale)

Más conocida y desarrollada en los países europeos. Se diferencia de la de Hamilton por ser más corta (tiene 10 ítems), las consignas son rápidas y claras y permite diferenciar con mayor rapidez las depresiones leves de las graves. Clasifica el ánimo de tristeza en 4 ítems y en otros 2 los pensamientos pesimistas y suicidas, lo que significa que el 40 % de la entrevista es para estos 4 ítems. De esta forma es fácil incorporar o desechar los pacientes graves, a un nuevo estudio con antidepresivos. Toda la escala puede clasificarse con categorías definidas (24-6) o intermedias (P3-5).

Cuadro 25. Escala de depresión Montgomery-Ásberg (Mädrs)

La evaluación se basa en una entrevista clínica partiendo de preguntas formuladas de manera vaga acerca de los síntomas, hasta llegar a preguntar más detalladas que permitan una precisa evaluación de la gravedad. El entrevistador debe decidir si la evaluación se amolda a los niveles definidos en la escala (0-2-4-6) o a los niveles intermedios (1-3-5).

Debe señalarse que sólo raras veces un paciente deprimido no puede evaluarse con los ítems de esta escala.

En caso de que no puedan obtenerse respuestas adecuadas y definidas de] paciente, deben utilizarse todos los datos relevantes así como otras fuentes de información, de acuerdo con la práctica clínica habitual.

PSIKOLIBRO

1) TRISTEZA MANIFIESTA

Se refiere a abatimiento, desánimo, desesperación, que se refleja en el habla, en la expresión facial y en la actitud.

0: No hay tristeza,

1-2: Parece desanimado, pero se anima o alegra con dificultad,

3-4: Parece triste y poco feliz la mayor parte del tiempo,

5-6: Parece muy triste y desdichado todo el tiempo, extremadamente abatido.

2) TRISTEZA EXPRESADA

Se refiere a las quejas del paciente respecto de su estado de ánimo deprimido. Independientemente de que éste se refleje en su apariencia o no. Incluye estar bajo de ánimo, desmoralizado, desesperanzado, con la creencia de que no se lo puede ayudar. Evaluar de acuerdo con la intensidad y duración, teniendo en cuenta hasta qué punto el humor depresivo está influido por acontecimientos externos.

0: Tristeza ocasional, de acuerdo con las circunstancias,

1-2: Triste o bajo de ánimo, pero se alegra o anima con dificultad,

3-4: Sentimiento generalizado de tristeza o abatimiento. El ánimo está influenciado por las circunstancias externas,

5-6: Tristeza, desmoralización o abatimiento continuos e invariables.

3) TENSIÓN INTERNA

Se refiere a sentimientos de malestar poco definidos, irritación, agitación interna, tensión mental llegando al pánico, terror o angustia extrema. Evaluar de acuerdo con la intensidad, frecuencia, duración y la ayuda requerida.

0: Sereno y tranquilo, tensión interior pasajera.

1-2: Sentimientos ocasionales de malestar mal definido e irritabilidad,

3-4: Sentimientos continuos de tensión interna o pánico intermitente, sólo con dificultad el paciente puede controlar;

5-6: Terror o angustia extrema. Pánico insoportable.

4) INSOMNIO

Se refiere a la experiencia subjetiva de disminución en la duración o profundidad del sueño, comparado con el patrón normal del paciente.

0: Duerme poco;

1-2: Ligera dificultad para conciliar el sueño o ligera reducción, sueño superficial o entrecortado;

3-4: Sueño reducido o entrecortado por lo menos durante dos horas;

5-6: Duerme menos de 2-3 horas.

5) DISMINUCIÓN DEL APETITO

Se refiere al sentimiento de pérdida de apetito en comparación con su patrón habitual estando bien. Puntuar de acuerdo con la pérdida del deseo de comer o la necesidad de autoforzarse para comer.

0: Apetito normal o aumentado;

1-2: Apetito ligeramente disminuido;

3-4: Sin apetito. Los alimentos no le saben a nada;

5-6: Necesita ser persuadido.

6) DIFICULTADES DE CONCENTRACIÓN

Se refiere a dificultades para concentrarse en sus pensamientos, llegando a una total incapacidad para ello. Puntuar de acuerdo con la intensidad, frecuencia y el grado de incapacidad.

0: No hay dificultades para concentrarse;

1-2: Dificultades ocasionales para concentrarse en sus pensamientos;

3-4: Dificultades para concentrarse y mantener esa concentración;

5-6: Incapacidad para leer o conversar sin grandes dificultades.

7) INHIBICIÓN PSICOMOTRIZ

Se refiere a dificultades para "arrancar" o a la lentitud para iniciar las actividades cotidianas.

0: Casi ninguna dificultad para "arrancar". No hay pereza;

1-2: Dificultades para iniciar las actividades;

3-4: Dificultades para iniciar actividades rutinarias simples, que se prosiguen con esfuerzo;

5-6: Laxitud completa. Incapacidad de hacer lo que sea sin ayuda.

8) INCAPACIDAD DE SENTIR AFECTOS

Se refiere a la experiencia subjetiva de disminución del interés por el entorno o por actividades placenteras.

0: Interés normal por su entorno y otras personas;

1-2: Interés reducido para disfrutar de las actividades habituales;

3-4: Pérdida de interés por el entorno, pérdida de sentimientos hacia parientes y amigos íntimos;

5-6: Experiencia de estar paralizado emocionalmente. Incapacidad de sentir rabia, pena o placer y una completa e incluso dolorosa incapacidad para tener sentimientos hacia parientes y amigos íntimos.

9) PENSAMIENTOS PESIMISTAS

Se refiere a pensamientos de culpa, inferioridad, autorreproche, pecado, remordimiento y desolación.

0: No hay pensamientos pesimistas;

1-2: Ideas fluctuantes de fracaso, autorreproche y autodepreciación;

3-4: Autoacusaciones persistentes, claras pero todavía ideas racionales de culpa o pecado. Pesimismo creciente en relación con el futuro;

5-6: Ideas obsesivas de empobrecimiento, remordimiento o pecado imperdonable. Autoacusaciones absurdas e inquebrantables.

10) PENSAMIENTOS SUICIDAS

Se refiere al sentimiento de que no vale la pena vivir, de que una muerte natural sería bienvenida. Pensamientos o preparativos de suicidio. Los intentos de suicidio no "per se" influyen los puntajes.

0: Disfruta de la vida o la toma como viene;

1-2: Cansado de la vida. Pensamientos pasajeros de suicidio;

3-4: Se sentiría mejor muerto. Considera al suicidio como una posible solución pero no hay todavía planes o intenciones precisas;

5-6: Planes precisos de suicidio en cuanto se le presente una oportunidad. Preparativos para suicidarse.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-24. Valoración de la eficacia de los psicofármacos por escalas de evaluación / Escala de evaluación psiquiátrica breve (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)

*Escala de evaluación psiquiátrica breve
(Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)*

La mayoría de las investigaciones de origen norteamericano con psicofármacos antipsicóticos la incluyen. Sus beneficios incluyen una entrevista en tres fases y dieciocho ítems de evaluación de síntomas, los cuales dan lugar a cinco factores de medición.

La escasez de detalles en la guía de la entrevista y la ausencia de definición para los siete puntos anclados a lo largo de la escala hace que se diferencie según el entrevistador. No fue diseñada para puntuar los síntomas negativos de la esquizofrenia (sólo incluye tres ítems negativos: afectos embotados, retiro de la emoción y retardo motor). Se ha encontrado que esos síntomas son valiosos para la correlación con estados depresivos y catatónicos y para las confusiones con síntomas extrapiramidales. Estos tres síntomas negativos responden diferencialmente a los neurolépticos, lo que sugiere que conceptualmente pueden ser distinguidos pero no combinados.

La BPRS negativa o la subescala de la retirada del retardo, como fue llamada, considera solamente dos esferas funcionales: la emocional y la motora. El factor anergia de la BPRS, que algunos investigadores han utilizado como escala negativa, incluye los ítems mencionados más la desorientación, los cuales son síntomas multideterminantes que podrían ser asociados con confusión, abstinencia (retiro de drogas) o neuropatologías.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-24. Valoración de la eficacia de los psicofármacos por escalas de evaluación / Escala para la evaluación de los síntomas negativos de la esquizofrenia (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS) y

*Escala para la evaluación de los síntomas negativos de la esquizofrenia
(Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS) y Escala para la evaluación de los síntomas positivos de la esquizofrenia (Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SAPS)*

La SANS apareció como la primer escala para evaluar de manera específica los fenómenos negativos en la esquizofrenia, con gran ascendencia en los EE.UU. La principal ventaja fue la detallada y confiable inspección de cinco síntomas negativos: alogia (falta de espontaneidad y fluidez en el pensamiento y la conversación), anhedonia (pérdida del placer y escaso contacto social), embotamiento afectivo (falta de fluidez para expresar emociones), pérdida volitiva (pérdida de la habilidad para empezar y terminar las tareas; apatía; anergia) y déficit atencional.

Cuando es usada acompañada con los cuatro ítems de la de la escala para la evaluación de los síntomas positivos (SPAS): alucinaciones, delirios severos, alteración marcada del pensamiento abstracto y conductas bizarras y desorganizadas, resulta algo extensa por el desbalance entre el número de ítems de la SANS y de la SAPS.

Una severa crítica que se les realiza a este tipo de escalas globales es que determinan lo que se llama "un score o resultado final", siendo pobres en la calidad objetiva y descriptiva. En suma, la construcción de la escala que incluye seis puntos resulta escasa para un adecuado anclaje de las definiciones Y un autointerrogatorio bien estructurado o formalizado. En consecuencia muchas investigaciones han reportado gran disconformidad con la SANS, teniendo dificultades en establecer una buena confiabilidad y validez. Por ejemplo, no fue utilizada comparativamente en estudios con pacientes depresivos.

sobre uso de escalas en esquizofrenia, 1995).

Si bien no se conoce una investigación sistemática respecto de la frecuencia de utilización del tipo III, observamos que el diagnóstico del mismo prácticamente no se realiza, ya que no aparece en las historias clínicas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-24. Valoración de la eficacia de los psicofármacos por escalas de evaluación / La escala para la evaluación de los síndromes positivo y negativo (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia, PANS)

La escala para la evaluación de los síndromes positivo y negativo

(Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia, PANSS) (cuadro 26)

La PANSS fue desarrollada y estandarizada para la evaluación tipológica y dimensional de fenómeno esquizofrénico. Inicialmente fue formulada como una adaptación especial de la BPRS y de la Psychopathology Rating Schedule (PRS).

Este instrumento de evaluación de treinta ítems (en 7 categorías desde ausencia hasta presencia extrema) consta de tres subescalas: positiva, negativa y de psicopatología general. Se basa en una entrevista clínica formal, de características semiestructurada.

De los treinta ítems, siete están agrupados para formar la escala positiva. Otros siete constituyen la escala negativa, que mide los rasgos ausentes, de lo que sería un estado mental normal. Basado en la diferencia entre ambas subescalas se encuentra la de psicopatología general bipolar, de 16 ítems, que especifica el grado de predominio de un síndrome sobre otro.

Su uso está validado, es de rápida administración y reúne en sí misma todos los elementos necesarios para la obtención de una adecuada información del tipo y nivel de síntomas esquizofrénicos del sujeto entrevistado.

Diferencia las esquizofrenias I y II y permite una adecuada implementación del abordaje psicofarmacológico. Es, por ejemplo, posible definir la esquizofrenia de tipo II, y utilizar los neurolépticos atípicos desde el comienzo.

Es de utilidad para una interpretación adecuada con otros estudios complementarios realizados por métodos neuroquímicos y de imágenes (SPECT), que demuestren alteraciones manifiestas según se trate de esquizofrenia I o II. (8, 18, 23, 46, 73).

En una encuesta oral, que realizamos a un grupo de 140 profesionales acerca del uso de escalas objetivas para realizar el diagnóstico del tipo de esquizofrenia, sólo 8 profesionales (6 %) utilizaban algún tipo de escala y cinco de ellos (4 %) realizan el diagnóstico del tipo III de esquizofrenia. El resto lo hacía según la impresión clínica o subjetiva. (Encuesta

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-24. Valoración de la eficacia de los psicofármacos por escalas de evaluación / Escala de calidad de Vida

Escala de calidad de Vida

La escala de calidad de vida consta de 10 ítems, los cuales condensan tres factores que se reflejan en tres áreas funcionales (salud, conducta laboral, interacción social). Por contraste con otras escalas, pone más énfasis en lo social, lo ocupacional y en los datos comportamentales más que en el juicio psicopatológico.

Cuadro 27. Escala de calidad de vida

1. En general, Ud. podría decir que su salud es:

Excelente (1), Muy Buena (2), Buena (3), Regular (4), Pobre (5)

2. Por favor elija la respuesta que mejor describe cuán verdadero o falso es cada uno de los siguientes ítems para Ud.:

Definitivamente verdadero (1), Casi siempre verdadero (2), No estoy seguro (3), Casi siempre falso (4), Definitivamente falso (5):

- a) Comienzo a sentirme enfermo un poco antes que otras personas. b) Soy más saludable que cualquier persona que conozco.
- c) Estoy a la expectativa de que empeore mi salud.
- d) Mi salud es excelente.

3. Durante las últimas dos semanas, ¿cuántos días se quedó en cama por su salud más de medio día?

Número de días:

4. Cómo se sintió las últimas dos semanas:

Todo el tiempo (1), La mayor parte del tiempo (2), Buena parte del tiempo (3), Algo del tiempo (4), Una pequeña parte del tiempo (5),

- a) ¿Se sintió rendido o agotado?
- b) ¿Tuvo un montón de energía?
- c) ¿Se sintió lleno de energía?
- d) ¿Tuvo suficiente energía para hacer las cosas que quiso?
- e) ¿Se sintió cansado?

5. Para cada una de las siguientes preguntas, Por favor marque con un círculo el número de la respuesta que se acerca a la forma que se sintió durante las últimas dos semanas.

Todo el tiempo (1) . La mayor parte del tiempo (2). Una gran parte del tiempo (3). Algunas veces (4). Pocas veces (5). Nunca (6):

- a) ¿Cuánto tiempo tuvo dificultad en razonar, resolver problemas, como por ejemplo: hacer programas, tomar decisiones, aprender cosas nuevas?
- b) ¿Cuánto tiempo se olvidó por ejemplo de cosas que pasaron recientemente, dónde pusocosas, compromisos?
- c) ¿Cuánto tiempo tuvo problemas en mantener su atención en cualquier actividad por un tiempo prolongado?
- d) ¿Cuánto tiempo tuvo dificultad en hacer actividades que involucren concentración y pensamiento?

6. Estos ítems describen la conducta de alerta y el pensamiento. Por favor marque sólo aquellos ítems que lo describen a Ud. hoy y que están relacionados con su estado de salud.

- a) Estoy confundido y comienzo a hacer más de una cosa a la vez.
- b) Tengo más accidentes menores, por ejemplo, me tropiezo y me caigo, tiro cosas, me choco con las cosas.
- c) Respondo lentamente a cosas que están hechas o dichas. d) No termino las cosas que empiezo.
- e) Tengo dificultades razonando y solucionando problemas, por ejemplo, haciendo planes, tomando decisiones, aprendiendo cosas nuevas.
- f) A veces me siento confundido, por ejemplo, no sé dónde estoy, quién está a mi alrededor, o qué día es.
- g) Olvido mucho, por ejemplo, hechos que pasaron recientemente, dónde puse cosas, o asistir a citas.
- h) No pongo atención en ninguna actividad. i) Cometo más errores de lo usual.
- j) Tengo dificultades haciendo cosas que involucren pensamiento y concentración.

Conducta laboral

El próximo grupo de ítems tiene que ver con cualquier trabajo que Ud. haya realizado en las últimas dos semanas (pregunta 7), incluyendo cualquier tarea del hogar (pregunta 8). Trabajo significa cualquier cosa que Ud. considere que hace regularmente. Estoy trabajando actualmente:

Si es "Sí", responda las preguntas 7 y 8
Si es "NO", sólo responda la pregunta 8.

7. "SI"

Durante las últimas dos semanas: Totalmente de acuerdo (1), Muy de acuerdo (2), Generalmente de acuerdo (3), Generalmente en desacuerdo (4), Muy en desacuerdo (5), Totalmente en desacuerdo (6).

- a) Me sentí entusiasmado acerca de mi trabajo.
- b) No hice mi trabajo cuidadosamente ni con la precisión habitual.
- c) Me sentí cansado o somnoliento en el trabajo.
- d) No me sentí talentoso o hábil en el trabajo como siempre. e) No he tenido problemas en concentrarme en el trabajo.
- f) He estado capacitado para mantenerme a la altura de mi trabajo.

8. "NO"

Durante las últimas dos semanas

- a) He trabajado en derredor de la casa sólo por períodos cortos de tiempo y he tenido que descansar a menudo.
- b) He tenido dificultad en hacer tareas que involucren pensamiento y concentración.
- c) No logro realizar las tareas hogareñas.
- d) Yo estaba capacitado para mantenerme a la altura (lidiar) con las tareas hogareñas.
- e) No me molesta hacer las tareas hogareñas.

9. Interacción social

Los siguientes ítems describen cómo Ud. ha actuado las últimas dos semanas. Por favor lea cada ítem, y luego marque con un círculo uno de los números en cada línea para indicar el grado de acuerdo con la descripción del ítem. Algunos ítems pueden parecer iguales a otros, pero cada uno es diferente y puede ser calificado por sí solo:

- a) He mostrado menos interés en los problemas de otras personas, por ejemplo, no he escuchado cuando me contaban sus problemas, no ofrecí ayuda.
- b) Actué de manera irritable hacia los que me rodean, por ejemplo, respondí de manera violenta, me burlé de la gente, critiqué frecuentemente a los demás.
- c) He demostrado menos afecto.
- d) He reclamado constantemente, por ejemplo, insistiendo a otros en hacer cosas por mí, diciéndoles cómo hacer las cosas.
- e) He actuado de manera desagradable con miembros de mi familia, por ejemplo, actué con maldad, he sido obstinado.
- f) He puesto menos atención en mi familia y/o amigos.
- g) No he actuado como solía hacer cuidando a mi familia y/o amigos.
- h) No me he divertido con mi familia y/o amigos como solía divertirme.

10. Qué tan satisfecho está Ud. con su vida en su totalidad

(marque un n°)

Completamente satisfecho (1), Muy satisfecho (2), Satisfecho (3), Neutro (4), Insatisfecho (5), Muy insatisfecho (6), Completamente insatisfecho (7).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-25. Psiconeurobiología clínica de los trastornos de ansiedad

1-25. Psiconeurobiología clínica de los trastornos de ansiedad

La Región de Trauma Cerebral formada por la amígdala, el locus coeruleus y el eje HPA, activada de forma crónica por el estrés, procesa las señales de manera tan veloz, que sus acciones se independizan del control que ejercía la corteza frontal.

Recientemente se han descubierto centros y circuitos especializados en la psiconeurobiología de la ansiedad que han cambiado el concepto de procesamiento. Este término integra mecanismos de la percepción, en diferentes centros neuroanatómicos, que forman circuitos, que relacionados, a través de una red interneuronal, pueden organizar respuestas en relación con el medio. La evolución de la especie, además de producir la especialización en diferentes centros (por ejemplo, la corteza rinal y el bulbo olfatorio evolucionaron, en un sentido anatómico, dando lugar a la aparición de la corteza frontal inteligente), logró que el funcionamiento del cerebro esté determinado por diferentes sub-sistemas integrados con un alto grado de diferenciación y autonomía. Estos conceptos de autonomía e independencia funcional de las diferentes unidades o circuitos cerebrales revolucionaron el modo de comprender el comportamiento humano.

Los trastornos de la ansiedad, las reacciones de alarma, la formación de la emoción producida por un estímulo medio ambiental y el trastorno por estrés postraumático (Posttraumatic Stress Disorder, PTSD), pueden ser en la actualidad estudiados de acuerdo a las nuevas formulaciones de estos sistemas.

La amígdala (del griego almendra), es un centro de alta especialización en lo que respecta al procesamiento de las emociones y las reacciones de alarma. Por ejemplo la formación de las lágrimas depende de la interconexión de la amígdala con el cíngulo. Las mismas se producen por un estímulo emocional ocasionado por el medio ambiente, en un recuerdo almacenado en una proteína, que depende de un microcircuito de alta especialización (emoción-reacción-respuesta), en este microsistema de la amígdala con el cíngulo. Si se extirpa o se destruye este microsistema no habría posibilidad de la producción de lágrimas.

El sistema gabaérgico está relacionado directamente con la ansiedad. Se encuentran neuronas gabaérgicas en el bulbo olfatorio, el cerebelo, la corteza piriforme, el tubérculo cuadrigémino superior, el globus pallidus, el hipocampo, el hipotálamo, la protuberancia, el locus niger y los cuerpos estriados.

Las acciones gabaérgicas sobre este sistema, a nivel farmacológico son desarrolladas en los capítulos 4 y 8, aquí se hará referencia al concepto del sistema o unidades conocidas como "Región del Trauma Cerebral" (Brain Trauma Center, BTC).

En los trastornos de ansiedad interactúan diferentes estructuras como son el cerebro límbico, el hipotálamo anterior y posterior, el locus coeruleus, la formación reticular, la corteza piriforme y las glándulas suprarrenales. La hormona liberadora de corticotrofin (CRH), va a producir sus acciones farmacológicas en todas estas zonas, conocidas como BTC. (ver cap, 2, 2-2)

El CRH, está compuesto por 41 aminoácidos, se forma en las neuronas peptidérgicas del núcleo paraventricularis del hipotálamo y es el factor específico de activación de la ansiedad (ver cap. 2).

La hipótesis clásica, aun hoy vigente, relaciona a la ansiedad con la arginina, la vasopresina, la ocitocina, la adenosina, el cortisol y el CRH. Sin embargo, en la actualidad hay que integrar a la misma los efectos metabólicos que produce el CRH sobre todas estas formaciones cerebrales.

Se pudo comprobar, que el estrés o los factores de desestabilización iniciales, en los trastornos por ansiedad y por estrés postraumático, es el complejo formado por el CRH-interleuquina y por el CRH-cortisol, respectivamente. Estos trastornos se desencadenan, cuando el CRH -sintetizado en el núcleo paraventricularis-, activa farmacológicamente la ACTH y la "región del trauma cerebral" (BTC). En el primer caso, el CRF actúa sobre la adenilciclasa, que genera reacciones sobre la arginina, la vasopresina, la ocitocina y los glucocorticoides; y en el segundo, por la estimulación patológica persistente sobre el BTC.

El centro de trauma cerebral está integrado por tres zonas:

- 1) el eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal,
- 2) la amígdala, y
- 3) el locus coeruleus.

Esta zona actúa, desde el punto de vista práctico, como un sistema cerrado que, recibe, reconoce, resuelve, procesa y almacena, en forma casi autónoma, los estímulos de carácter emocional. Tiene múltiples vías de conexión, pero las más importantes son a través del cíngulo y del septo, con el área cortico-subcortical y, por medio de la amígdala, con el locus coeruleus, la estria terminalis, etc.

Luego de reconocer el estímulo estresógeno, por medio de una verdadera "network" o red intersistémica se activarán sistemas defensivos de adaptación. La CRH y los glucocorticoides originados tratan de "adaptarse" a la nueva situación, produciendo fenómenos inhibitorios (reducción de los linfocitos, de la reacción antígeno-anticuerpo). Pero cuando el sistema de afrontamiento o "coping", no es el adecuado se generará una retroalimentación o "feedback positivo o desinhibitorio", que dará origen a un sistema de señales ajeno a la conciencia (corteza-subcorteza cerebral) con aumento de la descarga noradrenérgica, que producirán diversos trastornos (pánico, ansiedad generalizada, etc), como respuesta al estrés.

La importancia del descubrimiento de esta región BTC, se debe a su capacidad en resolver y procesar los estímulos emocionales a una elevadísima velocidad intraxónica, casi con la absoluta prescindencia de las áreas corticales. La velocidad de interconexión de la red neuronal dentro de este triángulo BTC, es muy superior a la que posee esta región con las áreas frontales. Éste sería el modelo de las respuestas conductuales impulsivas y explosivas, que se pueden organizar y pasar a la acción, sin que medie un proceso de restricción o represión formal, a cargo de las áreas más conscientes o frontales.

De esta forma la acción de este centro de trauma cerebral, podría interpretarse como parcialmente autónoma. Es decir, que cuando llega al BTC la información desde los centros superiores (áreas frontales), para efectuar una orden represiva, la respuesta formalizada por el BTC, ya se expidió.

Los tratamientos psicofarmacológicos y psicoterapéuticos actuales (por ejemplo, la psicoterapia cognitiva), estarían dirigidos a permitir respuestas, con censura racional previa, tratando de lograr el "desaceleramiento" de la velocidad intraxónica de este área.

Muchos pacientes con caracteres violentos, impulsivos o explosivos relatan que frente a un estímulo llegan a reaccionar en forma automática, no pudiendo impedir, aunque lo piensen, su acción motriz.

Las funciones de la "Región del Trauma Cerebral" se caracterizan por tener autonomía, automatismo y capacidad de almacenar la memoria emocional.

El CRH está directamente asociado con la conservación de la vida y sus acciones estimulantes son necesarias para la subsistencia. Por lo tanto, no se podría afirmar que su acción es negativa sino que la estimulación del CRH sobre la BTC es la patológica.

En el individuo normal, frente a un estímulo, el CRH recorre un camino que empieza en el núcleo supraventricularis y continúa en el hipotálamo anterior, posterior, amígdala y locus

coeruleus, siendo este proceso reversible, ya que presenta un "feedback" inhibitorio propio. En cambio en los pacientes con trastornos de ansiedad (generalizada y crónica) el CRH se trasloca y provoca una estimulación permanente o semipermanente sobre la amígdala y locus coeruleus, generando una neurovulnerabilidad celular con su consecuencia a nivel psiconeurobiológico.

Esta traslocación, que significa que el CRH no se puede autoinhibir y se queda "estimulando equivocadamente" la amígdala y el locus coeruleus, genera diferentes estados patológicos:

1) Estado de alarma automática (Self alarm).

2) Activación espontánea de tipo "kindling", con características de propagación y vulnerabilidad [acciones sobre hormonas de crecimiento (GH), tirotrófica (TSH), corticotrofina (ACTH), etc.]

3) Fenómeno de aturdimiento (High noise state). Estado fácilmente reconocible por los sujetos ansiosos, en el que se percibe una sensación de pre-desborde, definido como un "ruido interno", que no permite la ejecución de respuestas adecuadas con el medio ambiente.

Si bien los procesos neurobiológicos en la ansiedad crónica y en el trastorno por estrés postraumático (PTSD) son similares, hay diferencias en los factores de desestabilización tanto anatómica como químicamente:

a) en la ansiedad crónica, la zona desde la cual se produce la descarga que inicia la cascada es el núcleo paraventricularis del hipotálamo y el neurotransmisor es la CRH;

b) en el PTSD la descarga inicial se produce en el hipocampo y los neurotransmisores involucrados es el sistema glutamatérgico, en acción combinada con el calcio.

En el estrés agudo, pero transitorio, los estudios realizados sobre la aplysia marina y luego comprobado en humanos, demuestran que se produce una neuromodulación de los neurotransmisores (regulación ascendente o descendente, "up o down regulation") sobre la afinidad (Kd) y sobre la densidad de sitios de recepción (Bmax). La recomendación terapéutica aquí, sería el uso de fármacos a corto plazo (por ejemplo benzodiazepinas que no sobrepasen las ocho semanas de tratamiento).

En el estrés crónico y en el PTSD los cambios son estructurales y están directamente asociados a la alteración de la expresión genética del núcleo. Es por ello que el tiempo de medicación del PTSD debe ser prolongado, ya que la acción del fármaco actuará, siempre e indefectiblemente en largos plazos, ya que lo que se intenta es la corrección de la

PSIKOLIBRO

disfuncionalidad de la alteración genética producida.

La tomografía por emisión de fotón único (SPECT) revela un aumento del flujo cerebral frontal, en la estimulación estresante aguda transitoria. En cambio, en el estrés crónico o en el paciente con PTSD, se observa un hipoflujo frontal, en general, bilateral.

La depresión que frecuentemente se asocia al PTSD, se debe entre otros factores a la disregulación metabólica del sistema noradrenérgico y dopaminérgico. Estos sujetos, desde un punto de vista psicobiológico, se comportan en forma similar a los adictos a la cocaína: aprenden a funcionar con una alta descarga de noradrenalina y dopamina. En los veteranos de guerra que presentaron PTSD, asociado a depresión, pudo observarse que el puntaje de la escala de Hamilton se encuentra disminuido, cuando éstos regresan a la cercanía de un campo de combate. Se infiere al respecto, que la descarga de glutamato-calcio vuelve a ser hiperfunción ante, devolviéndole al sujeto su nivel de hiperactivación, producto del estrés de combate.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-26. Psiconeurobiología Clínica de las conductas violento-impulsivas y su relación con el colesterol

1-26. Psiconeurobiología Clínica de las conductas violento-impulsivas y su relación con el colesterol

El colesterol interviene en los procesos de fluidez de membrana y tiene receptores intracitoplasmáticos rápidos. Su descenso en individuos hipercolesterolémicos puede desencadenar episodios de impulsividad.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-26. Psiconeurobiología Clínica de las conductas violento-impulsivas y su relación con el colesterol / Aspectos clínicos del colesterol

Aspectos clínicos del colesterol

En la actualidad, existe un consenso científico respecto de los beneficios de la reducción del colesterol, para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular. Se insiste fundamentalmente en la disminución de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). La recomendación de la Asociación Médica Americana es la de lograr un colesterol total por debajo de 180 mg/ dl, una fracción LDL por debajo de 100 mg/dl y una fracción lipoproteica de alta densidad (HDL) por encima de 40 mg/dl, mientras que la ecuación de riesgo debe estar por debajo de 4.5.

Los beneficios reportados por la reducción del colesterol se traducen, epidemiológica y estadísticamente, en una disminución de la mortalidad por factores cardiovasculares. Sin embargo, se ha encontrado, que si bien la reducción del colesterol disminuye la muerte por factores vasculares, no ocurre lo mismo con el porcentaje de muertes totales: disminuye el riesgo de mortalidad vascular pero aumentarán otros factores de mortalidad. Cuando se investigó cuáles serían los factores de mortalidad que aumentarían en los pacientes con reducción del colesterol, se encontró que en este grupo se producía un aumento de la: muertes por cáncer, accidentes violentos, suicidios y en la tasa de agresividad.

El estudio de Golier que toma una población de 700.000 sujetos con un seguimiento de 12 años, reveló en la población con bajos niveles de colesterol, un aumento de la impulsividad suicida.

Otros investigadores llegan a las siguientes conclusiones:

- 1) La media del grupo sin riesgo de suicidio es de 4.78-6.21 n/mol/ml, mientras que la del grupo con alto riesgo es menor a 4.5 n/mol/l.
- 2) A mayor velocidad de descenso del colesterol, mayor riesgo suicida.
- 3) Se propone que, como factor de bioseguridad, la velocidad de descenso no debería ser superior a 0.13 n/mol/1 por año, a diferencia de otros estudios, que proponen rapidez en los descensos para disminuir la mortalidad vascular.
- 4) En poblaciones psiquiátricas el grupo con colesterol alto o normal (7.55 n/mol/1) tenía una menor tasa de reinternaciones que el grupo con colesterol bajo (4.55 n/mol/1). (Engelberg, 1992)

Así, el descenso del colesterol se lo relaciona con el empeoramiento del ánimo, con el aumento de la violencia, con el suicidio consumado, con las muertes violentas (accidentes o crímenes) y con el aumento de los accidentes cerebrovasculares de tipo hemorrágico.

Recientemente se describió la presencia de un tono celular dependiente de los niveles de colesterol. Este tono estaría relacionado con la capacidad de respuesta celular. Sería lícito compararlo con el tono muscular, (que se define como un estado de semicontracción permanente del músculo). El tono celular marcaría la respuesta instantánea de la acción neuronal. Este "tono" estaría controlado por la corteza frontal media estriatal ("medial estriatal frontal cortex, MEF), por las neuronas Ca piramidales, la serotonina y el colesterol.

El grupo de sujetos introvertidos no violentos presenta tono celular bajo, colesterol y pool serotoninérgico normal o aumentado con inhibición del sistema MEF. En cambio, el grupo

extrovertido con hipertono neural, de características violentas, presenta disminución del colesterol y del pool de serotonina. Este último grupo es conocido en EE.UU. como "easy going". Estos sujetos responden a un psicotipo de sujetos irritables, se enojan, pasan al acto rápidamente y son consumidores de sustancias adictivas, fundamentalmente de bebidas alcohólicas.

El consumo de alcohol produce hipoglucemia y descenso del colesterol. Al estimular la insulina disminuye la transformación del LDL en el hígado, por acción de la inhibición de una lipasa proteica. Se estimulan de esta forma, y por vía indirecta las conductas agresivas. También se halló bajos niveles de colesterol en sujetos encarcelados, en familiares de los mismos y en personalidades de tipo asocial (70).

Se asocia la disminución del colesterol con otras causas de mortalidad, como son diferentes tipos de neoplasias. En especial se hace referencia al cáncer de hígado, de páncreas, de la zona orofaríngea y del pulmón.

Se ha dejado de lado el concepto de que el paciente oncológico debía comer para mantenerse en lo posible con sobrepeso. Como la expectativa de vida es mucho mayor, y algunas de las drogas usadas pueden aumentar el peso corporal se lo tiende a mantener en dicta. Sin embargo este tipo de pacientes deben recibir supervisión psicobiológica ya que también se ha demostrado que pueden presentar un aumento de la ideación suicida y de la depresión. Tanto la depresión como el suicidio fueron señalados como factores ligados al descenso de colesterol; por tal motivo resulta conveniente decidir la alimentación de estos pacientes en forma conjunta con el oncólogo y el nutricionista, ya que la restricción dietaria de la formación de colesterol podría aumentar su riesgo psiquiátrico.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-26. Psiconeurobiología Clínica de las conductas violento-impulsivas y su relación con el colesterol / Aspectos neurofarmacológicos del colesterol

Aspectos neurofarmacológicos del colesterol

Es interesante considerar las hipótesis de cómo el colesterol podría afectar el comportamiento, aumentando el riesgo suicida y la depresión.

Para que la neurotransmisión psicofarmacológica tenga eficacia, el psicofármaco se debe acoplar sobre la superficie de la membrana celular, para pasar al interior de la célula. Ello depende, entre otras cosas de los lípidos y proteínas de membrana y fundamentalmente de la fluidez de membrana (FM):

- 1) La fluidez de membrana tolera una variación microlipídica de hasta un 10%.
- 2) Entre otros elementos la fluidez depende del ácido linoleico, colesterol total, LDL, VLDL, IDL y la acción de la coenzima HMG.
- 3) La disminución del colesterol puede variar hasta en un 30 o 40 % la fluidez de membrana.
- 4) Si la fluidez de membrana, varía más de un 10 %, puede transformarse funcionalmente en pavimentosa (no es permeable).

Por lo tanto del colesterol depende, en gran parte, la fluidez de membrana y esta última está condicionada por la viscosidad, el transporte, la transmisión, la velocidad intraxónica y la acción farmacológica.

Si bien el mayor sustrato para la formación de serotonina es el triptófano, el colesterol también participa como agente precursor. De esta forma la disminución del colesterol disminuye el sustrato para serotonina, y su producción somatoaxónica.

La disminución del colesterol estaría implicado en el aumento de la recaptura presináptica. De esta forma habría una relación entre colesterol, receptor presináptico aumento de la inhibición de liberación de serotonina. Las bajas tasas del colesterol son homologables a un descenso de la capacidad del organismo de generar receptores postmembrana. Por consiguiente un descenso del colesterol tendría una disminución de la respuesta global a los psicofármacos, por ejemplo un efecto anti IRSS.

Se pudo constatar que los efectos antiimpulsivos de la carbamazepina, en la segunda semana de tratamiento, dependen también del aumento de colesterol total que produce la carbamazepina. Esta elevación de los niveles de colesterol total, se acompañan en su acción antimpulsiva y anticonvulsiva de la activación de los receptores GABA periféricos. Este aumento del transporte del colesterol intramitocondrial en pregnenolona; que se transforma en neuroesteroides específicos como son el 3-alfahidroxi-5-A-pregno-20-ona y el 3-alfa-21dihidroxi-5-A-pregno-20-ona. Estos neuroesteroides conjuntamente con el aumento del colesterol, serían los responsables de los efectos antiagresivo y anticonvulsivo de la carbamazepina (cap. 2).

Por consiguiente los fármacos hipocolesterinizantes, como los usados en la actualidad -potentes y rápidos en lograr el descenso del colesterol- deberán ser utilizados con precaución en los pacientes que presenten historia de riesgo suicida, impulsividad y/o violencia (35).

En un estudio que hemos realizado en 30 pacientes sobre las conductas violento-impulsivas y su relación con el colesterol, sólo un 33 % presentó niveles normales o altos de colesterol siendo en su mayoría mujeres.

Por ello es aconsejable que el descenso de los niveles de colesterol se realice bajo vigilancia médica en:

PSIKOLIBRO

- 1) Pacientes depresivos, con riesgo suicida y en esquizofrenia de tipo II dado su hipocoloesterolemia.
- 2) Pacientes hipocolesterinémicos, medicados con clozapina por la posibilidad de la disminución de su actividad terapéutica, ya que podría la clozapina no fijarse, al disminuir la cantidad de receptores específicos a la serotonina.
- 3) Pacientes con psicosis y agitación psicomotriz, ya que se observó que tanto ellos, como sus familias, registran antecedentes con elevación del colesterol, prolactina y viscosidad de membrana.
- 4) Pacientes violentos bajo tratamiento con carbamazepina, por la capacidad de la misma de reducir el colesterol total.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología
1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología

La mayoría de los términos son originarios del inglés, se expresan en forma original, única forma de respetar su sentido. En general la nomenclatura científica nóvel, si bien admite traducción, aparece en castellano, luego de un período de uso y estudio.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Actividad N-metilante

La actividad metilante en sangre total (actividad N-metiltransferasa, ANMT) es un procedimiento de utilidad para determinar su incremento. Un aumento puede indicar alta vulnerabilidad clínica en comparación con pacientes que no la poseen. Hemos observado en pacientes esquizofrénicos y borderlines que dicho aumento se asocia, ante situaciones estresantes, a recrudescimiento de la patología psicótica (inclusive la aparición de actividad alucinolítica y delirante de comienzo abrupto).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Adenilciclase

Adenilciclase

Enzima capaz de catalizar la formación del AMP cíclico. El AMP cíclico es uno de los segundos mensajeros más importantes y tiene la capacidad de hacer reaccionar el complejo de proteinoquinasas. Este proceso de activación se puede dar en múltiples lugares en lo que respecta a la información biomolecular (factores de transcripción, enzimas, receptores proteicos, información nuclear, etc).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Agonista

Agonista

Es la estimulación de un receptor por un ligando. Luego de esta acción continúan una serie de reacciones, que comienza con la activación de la proteína G, la unidad catalítica de los segundos mensajeros.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Agonista inverso

Agonista inverso

Provoca la acción opuesta al agonista. No bloquea al agonista desde la apertura de canal, como lo hace un antagonista. Sin embargo la más clara diferencia con un antagonista es que el agonista inverso nunca abre los canales iónicos sino, por el contrario, produce su cierre. Por otra parte un antagonista puede actuar sobre un agonista inverso, tal cual lo hace sobre un agonista.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Agonista parcial

Agonista parcial

Ejerce un efecto similar al agonista completo, pero su acción sobre el receptor es más débil. El agonista parcial también es bloqueado por los antagonistas, de la misma forma que un agonista inverso también puede ser parcial.

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Antagonista

Antagonista

Es el bloqueo de la acción de todo tipo de agonistas. Por sí mismo un antagonista no tiene actividad. Es necesaria la presencia de un agonista para que el antagonista bloquee su acción.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Apoptosis

Apoptosis

Es un programa de muerte celular, regulado genéticamente, caracterizado por la condensación de la cromatina y la fragmentación en varios puntos del ADN por una endonucleasa. Se forman vesículas apoptósicas celulares que finalmente son fagocitadas. En la actualidad existe un acuerdo que, cuando se habla de apoptosis, se hace referencia a la muerte celular como producto del proceso degenerativo de las proteínas TAU, por factores de la modificación de la proteína G120-macrófago, que produce fagocitación celular aberrante.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / BTLE

BTLE

El Brief Temporal Lobe Epilepsy es una sigla para describir un síndrome característico de pacientes que presentan pequeños signos epileptiformes, que se propagan con una máxima intensidad, pero en una mínima expresión de tiempo. Esto explicaría las reacciones de furia espontánea -con una fuerte descarga de violencia-, con un rápido regreso a la calma, que este tipo de pacientes presentan frente a un suceso leve o moderadamente frustrante. Ocurre con mayor frecuencia en pacientes con trastorno límite o borderline de la personalidad.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / BRR

BRR

Es la sigla conocida del Brain Reguard Region. Se podría decir que es el centro cerebral de la recompensa. Es el área donde además de otros estímulos, provocan sus efectos drogas como la cocaína, anfetaminas, crack, etc.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / BTC

BTC

Es la sigla conocida del Brain Trauma Center (centro de trauma cerebral). Es un triángulo estratégico de función neuroanatómica que regula los procesos de ansiedad crónica y del estrés postraumático. Está formado por tres subestructuras: el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, la amígdala y el locus coeruleus.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Blue print

Blue print

Es el anteproyecto celular contenido en el ADN. Conlleva toda la carga genética e incluye desde las formas mínimas de vida hasta el ser humano. Es el polo nuclear de la información celular y la modificación del mismo podría tener efectos milagrosos dramáticos, dependiendo si sobre él actúa un estímulo beneficioso o uno nocivo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / cis

cis

Son sitios de ligadura que pueden ser encontrados en los genes. Los cis si bien participan del proceso de transcripción, pueden también comportarse como elementos represores y verificadores de la señal recibida.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / c-fos/c-jun

c-fos/c-jun

Si bien son protooncogenes, que participan en el proceso de transcripción, también se comportan como proteínas represoras. Tienen la propiedad de lectura del mensaje. Pueden aceptar o reprimir la información. El c-fos y el c-jun pueden modificarse en condiciones experimentales en animales de laboratorio sometidos a estrés crónico, También se puede modificar en pacientes con trastornos por estrés postraumático.

Se lo llamó jun como abreviatura de junana (17 en japonés) por ser el 17 en un grupo de 30 virus de sarcomas de aves.

El c-fos se expresa rápidamente como respuesta a los factores de crecimiento. Codifica una fosfoproteína que funcionaría como mensajero en el proceso de transducción. Se lo

llamó así por ocupar un lugar, luego de los osteosarcomas llamados FBJ y FBR.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Comunicación bidireccional

Comunicación bidireccional

Con este término se denominan dos procesos de interacción:

- 1) El estudio de la interrelación mente-cerebro-estímulo. Su objeto de estudio es la repercusión de la biología en el proceso de pensamiento y emoción por un lado, y la acción del proceso mental y del medio ambiental sobre el estado biológico y estructural del cerebro, por el otro. Las áreas de investigación son: apoptosis, citoarquitectura, estratificación y reconocimiento de diferentes circuitos relacionados con trastornos psiquiátricos.
- 2) El estudio de comunicación bidireccional como el proceso de interacción entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso central. Este proceso es el objeto de estudio de la psico-bio-inmuno-oncología.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Cross talk

Cross talk

Se llama así a dos tipos de procesos:

- 1) Al proceso de retroalimentación o feedback entre los segundos mensajeros, el receptor y la señal primaria, también conocido como proceso de feedback vertical.
- 2) Al proceso de interacción horizontal entre dos señales primarias que actúan en forma de feedback horizontal entre diferentes señales que llegan a diferentes receptores.

Se podría decir que el cross talk es un descubrimiento reciente, que informa acerca de la comunicación cruzada que existe entre dos señales primarias que llegan a dos receptores diferentes. Antes se pensaba que los caminos de comunicación eran sólo verticales en dirección de adentro-afuera o de arriba-abajo. Hoy se conoce que existe una comunicación de afuera hacia adentro, de abajo hacia arriba y entrecruce de información entre las diferentes líneas del information flow. Esto hace pensar que los receptores no funcionan aisladamente sino, por el contrario, lo que le ocurra a un receptor afectará a su receptor vecino.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Espectro

Espectro

El concepto de espectro se aplica al grupo de trastornos que podrían tener un deterioro neurobiológico de similar explicación. Así, por ejemplo, si se encontrara una disfunción en un sistema neurobiológico, se podría decir que tal disfuncionalidad no es específica de un trastorno, sino del espectro de dicho trastorno. Un ejemplo de esto son los estudios neurobiológicos sobre esquizofrenia, que no se encuentran en tal o cual tipo de esquizofrenia, sino en el espectro esquizofrénico. Otro ejemplo es el espectro obsesivo: las investigaciones neurobiológicas sobre la disfuncionalidad del cíngulo, podrían servir para explicar parcialmente al espectro obsesivo, y no específicamente a un tipo especial de trastorno obsesivo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Factores de transcripción

Factores de transcripción

Son proteínas complejas encargadas de activar la secuencia del promotor del gen, para que actúe la ARN-polimerasa 11, que inicia la transcripción del ARNm. Los factores de transcripción basales más conocidos son el TFIID, TFIIA, TFIIB, etc. El TFIID es una proteína presente en casi todas las células, ya que está unido a la TATA box (TBP: TAT binding protein; y a la TAF.- TBP associated factor), que al alterar la forma rectilínea de la cromatina del promotor y curvarla a 100° permite la duplicación, a través de la polimerasa 11 del ADN y el comienzo de la transcripción del ARNm.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Factores de crecimiento

Factores de crecimiento

Es un grupo de citoquinas que tienen la capacidad de estimular el crecimiento y proliferación celular (factor de crecimiento epidérmico, factor neurotrófico cerebral (BDNF brain derived neurotrophic factor), etc.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Full blown

Full blown

Golpe reiterado o repetido. El concepto neurobiológico que lo define es un microestímulo con capacidad de producir modificación de la memoria celular, que puede ser tanto en fase aguda como crónica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la

psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / HPA

HPA

Con esta sigla se conoce al eje hipotálamo-pituitario-adrenal. Es el eje más estudiado en los desórdenes producidos por estrés. La activación de este eje en los pacientes con vulnerabilidad psicótica, puede producir un aumento del volumen de actividad N-metilante sobre la suprarrenal, desencadenando procesos psicóticos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Interleuquinas

Interleuquinas

Se llama así a un conjunto de factores proteicos producidos por macrófagos y linfocitos T. Existen diferentes tipos de interleuquinas: interleuquina I (IL-1), dividida en dos subtipos, las tipo alfa y las tipo beta. Es producida por macrófagos que inducen la proliferación de otro tipo de interleuquina, llamada interleuquina 2 (IL-2). La vía de producción que utiliza son los linfocitos. Se pueden también denominar por la sigla que indica su acción. Así la IL-1, como otras interleuquinas, es conocida como LAF (Factor activador de linfocitos), y está relacionada con los procesos inflamatorios.

La interleuquina 2 (IL-2) proviene de la IL-1; para su activación es necesaria una activación de antígeno o nitrógeno. Está relacionada con el factor de crecimiento de los linfocitos T y con la producción de interferón. Tiene una acción antitumoral para tumores sólidos.

La interleuquina 3 (IL-3) es el factor estimulador principal de las células madre de la médula ósea. Activa el proceso de diferenciación celular para células eritropoieticas, mastocitos, granulocitos y macrófagos.

A nivel neurobiológico, forman parte de lo que se conoce como el estudio de la comunicación bidireccional.

Las acciones de las interleuquinas están asociadas a diversos factores como son: interacciones psicofarmacológicas con antidepresivos, interacciones neuroinmunobiológicas (vía inmunoneuropéptidos), reacciones de inhibición en la depresión (duelo, estrés), liberación de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) por activación de la interleuquina-6 (IL-6), inhibición y/o estimulación en las diferentes fases del proceso de la esquizofrenia, relación de las interacciones psicofarmacológicas, acción sobre factores de crecimiento tumoral o factores de necrosis tumoral, etc.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Kindling

Kindling

Activación de tipo espontánea (convulsiones), producida por una descarga total, provocada, luego de reforzamientos continuos subliminales (que no causaban convulsiones). El kindling puede ser inhibido por los barbitúricos, las benzodiazepinas y

desencadenado por estímulos como el alcohol, la cocaína, la anfetamina, etcétera.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Long lasting sensitization, Long Term Potentiation

Long lasting sensitization, Long Term Potentiation

El proceso de sensitization, si bien puede producir cambios estructurales en los receptores, en general está más referido a las modificaciones cuantitativas y no a las cualitativas.

El long lasting, en cambio, está referido a factores cualitativos, en los cuales pueden actuar elementos de transcripción [C-fos, C-jung o los activados por factores de stress crecimiento: (Grb 2, Ras, Raf Kinasa, " Kinasa, etc)].

En este caso ya existen modificaciones estructurales de la expresión genética remodelamiento microestructural. Un ejemplo de esto sería cuando el estrés incontrolable produce potenciación a largo plazo (Long term potentiation), sobre regiones de alarm cerebral como son el locus coeruleus y la amígdala. En este caso se produce un consolidación de memoria neurobiológica. También son los cambios que se producen por un adecuado tipo de respuesta farmacológica (tipo IV Responde y Aprende, RA).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / MEF

MEF

Es la sigla conocida para el área medial-estriatal-frontal. Esta área está involucrada en los procesos de formación del tono celular. Está regulada por las células CA piramidales-dopa-hipocampal. También está relacionada con el déficit cognitivo en la esquizofrenia tipo II.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Pérdida celular

Pérdida celular

Se refiere a la pérdida de la función celular producida por el full blown. El caso típico es la pérdida de las funciones específicas de las neuronas de diferentes áreas del cerebro en pacientes con el trastorno por estrés postraumático.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y

abreviaturas en psiconeurobiología / PIP2

PIP2

El PIP 2 es el fosfatidilinositol 4,5-bifosfato, presente en la membrana celular, que es hidrolizado por una fosfolipasa C, que es el factor que inicia la propagación y producción de segundos mensajeros: inositol 1,4,5-trifosfato (IP-3) y el diacilglicerol (DAG). Con la formación de un grupo de ATP, se forma el fosfatidilinositol 4-fosfato, que se origina del fosfatidil-inositol por la catalización de una proteinoquinasa, va a generar, luego de algunos pasos intermedios, la fosfolipasa CB.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Proteína G

Proteína G

Es una proteína de membrana subdividida en unidades alfa, beta y gama; a su vez cada una de ellas se vuelven a subdividir en otras subunidades. La activación de la proteína G, a través de ligaduras de fosfatos, produce la ruptura de esta unión de las subunidades. Su separación funcional permite que los ligandos atraviesen la membrana celular. Pertenecen a la familia de los nucleótidos de guanina. Existen diferentes tipos de proteínas G: activadoras e inhibidoras. Todas ellas regulan procesos de señales intracelulares inhibiendo, estimulando u organizando la señal. Actúan en la unidad catalítica sobre los fenómenos de fosforilación hacia los segundos y terceros mensajeros.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Proteínas represoras

Proteínas represoras

Es un conjunto de proteínas y sistemas que verifican cuál es el tipo de señal recibida. Actúan como una aduana nuclear protectora del blueprint. Estas proteínas pueden ser engañadas por algunos estímulos nocivos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Proteinoquinasas (PK)

Proteinoquinasas (PK)

Son enzimas intracelulares, codificadas en los cromosomas 16, 17 y 19. Intervienen en numerosos procesos celulares: transducción y secreción hormonal. Pueden ser activadas por señales extracelulares y activar segundos mensajeros como son el DAG y el IP-3, movilizándolo a los depósitos cálcicos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Protoncogenes

Protoncogenes

Son genes que codifican proteínas, que controlan la proliferación celular. Codifican numerosas proteínas importantes como son por ejemplo los factores de crecimiento, proteínas nucleares que actúan como factores de transcripción (Fos, Jun), el receptor para la hormona tiroidea, situado en el citosol, etc.

Cuando los protoncogenes se transcriben de manera aberrante se convierten en oncogenes (muchos virus son portadores de oncogenes).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Sensitization

Sensitization

Se refiere al aumento de la susceptibilidad de membrana y de todos los organismos que la componen: receptores, canales iónicos, receptores mixtos, unidades catalíticas, proteína G, proceso de fosforilación, etc. Forma parte del proceso de neurovulnerabilidad general es el paso previo obligado para la vulnerabilidad de membrana. Los receptores pueden cambiar su velocidad de transducción, su número o densidad y su arquitectura. Es indispensable que se desarrolle el proceso de sensitization antes del conocido long lasting sensitization. Este proceso está relacionado con la estimulación transitoria. Es el caso de sujeto no adicto que consume durante un tiempo no prolongado cocaína o anfetaminas; que si bien produce una modificación de los receptores, el escaso tiempo (el escaso fue blow) no alcanza a producir long lasting sensitization.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Pruning

Pruning

Poda de brotes dendríticos aberrantes, que aparece desde los primeros momentos de la vida y que evita el proceso de sinapsis redundantes.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / TATA Box

TATA Box

La TATA box es una caja de nucleótidos de tipo adenina y timina, de allí su nombre: T-A-T-A, que se encuentran 25-35 bases abajo del sitio de transcripción y a través de los factores de transcripción y las polimerasas 1 y 11 participan o son responsables de la

transcripción genética.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Introducción a la psicofarmacología y psiconeurobiología / 1-27. Glosario de términos y abreviaturas en psiconeurobiología / Tono celular

Tono celular

El tono celular es el estado de una neurona en su capacidad de respuesta al medio. Se supone en la actualidad que existe un tono celular normal o débil celular para el sujeto no violento y un tono celular hipersensible para el sujeto con extraversión y violencia. En la regulación del tono celular participan la serotonina y el colesterol.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología

Psicoimmunoendocrinología Psiconeuroinmunooncología

Desde hace algunas décadas se conoce que las conductas humanas están estrechamente relacionadas con los sistemas neuroendocrinos e inmunológicos. Esta intersección en el campo de las neurociencias entre la Endocrinología, la Neurología, la Inmunología y la Psiquiatría se la denomina Psicoimmunoendocrinología.

Fue Harvey Cushing, en 1913, quien dijo:

[...] que las condiciones psíquicas influyen las descargas de las glándulas de secreción interna, y que la dificultad consiste en determinar cuál es el factor primario: si el psíquico o el desequilibrio de la secreción interna...

Unos 20 años después, describió la enfermedad que lleva su nombre, caracterizada por presentar un depósito de grasas en el cuello, en forma de búfalo, pero además los pacientes muestran cambios psicológicos como son la irritabilidad, la falta de concentración y la depresión.

Existen enfermedades inmunoneuroendocrinas, que también presentan síntomas depresivos como es la Enfermedad de Addison, el hipo o hipertiroidismo, el hiperparatiroidismo, algunas neoplasias, la esclerosis, algunas infecciones virales, el SIDA las deficiencias de B12 y ácido fólico y la uremia, entre otras.

El estudio de estas anomalías es conocido como la "ventana neuroendocrina de cerebro", basado en que la secreción de hormonas por las glándulas periféricas, son controladas por las hormonas tróficas de la hipófisis, y a su vez éstas son estimuladas o inhibidas por la secreción de hormonas liberadoras o inhibidoras producidas en el hipotálamo. Estos factores de liberación o inhibición son regulados por neurotransmisores como la acetilcolina (Ac), la noradrenalina (NA), la dopamina (DA), la serotonina (5-HT), etc.

Cuadro 1. Hormonas hipotálamo-hipofisarias

PSIKOLIBRO

Hipotálamo Hormonas o Factores de liberación	Hipófisis anterior Hormonas estimulantes de glándulas endocrinas	Hipófisis posterior Sintetizadas en hipotálamo vía supraóptica hipofisaria
De hormona de crecimiento (GHRH c SRH)	Adrenocorticotrofina (ACTH)	Antidiurética (ADH)
De inhibición de hormona de crecimiento y de la insulina (GHIH o SST c Somatostatina)	Melanotrofina (a-MSH)	Ocitocina (OCY)
De Adrenocorticotrofina (CRH o CRF)	Lipotrofina (b-LPH)	
De Tirotrófina (TRH)	Péptido simil-corticotrófico (CLIP)	
De Folículo Estimulante c luteinizante (LHRH c GNRH)	Prolactina	
De Prolactina	Tirotrófica (TSH)	
	Gonadotróficas (GSH)	

En los últimos años se pudo demostrar que el eje límbico-hipotálamohipofisario, que controla la producción de hormonas de las glándulas de secreción interna (suprarrenal, tiroides), de las intrahipofisarias (somatotrófico-hormona de crecimiento y prolactina) y de las de la hipófisis posterior (antidiurética, ocitocina) revisten importancia para la Psiquiatría, y son algunos de estos ejes que se considerarán en este capítulo.

Ello se debe a que las diferencias absolutas o relativas de las hormonas entre sí o luego de inhibir o estimular los ejes con determinados fármacos, dan cuenta de las alteraciones endocrinológicas y de diferentes neurotransmisores, que son en definitiva los que presentan los desbalances que se investigan en los trastornos psiquiátricos y que el tratamiento psicofarmacológico trata de corregir.

Sólo 2 péptidos son inhibitorios de la secreción hipofisaria: la somatostatina (SOM), que inhibe la secreción de hormona de crecimiento (GH) y de la tirotrófica (TSH), y la dopamina que sería el factor inhibitorio de la secreción de prolactina (PRL) hipofisaria.

Las respuestas de estas hormonas "trópicas" hipofisarias dependen de influencias de factores neurohormonales liberadores (releasing) y/o inhibidores (inhibiting), a cuyas acciones se suman, de manera casi algebraica, variables psicológicas (mediadas por neurotransmisores, neuromediadores, etc.) y hormonales propiamente dichas (mediadas por hormonas periféricas específicas), que a su vez dependen de sus respectivos feedbacks positivos o negativos.

Así por ejemplo, el estrés crónico produce elevación plasmática de los glucocorticoides y

disminución de hormonas hipofisarias, como son las gonadotrofinas de tipo Luteinizante (LH) y de tipo Folículo-estimulante (FSH), la TSH, la PRL y GH. Estos descensos de los niveles plasmáticos, además de ocasionar las lógicas alteraciones en las glándulas periféricas, producen a través de la prolactina y de la hormona de crecimiento, una franca disminución de las defensas inmunológicas.

Las acciones inmuno-neuroendocrinológicas se manifiestan a través de la disminución de la liberación de las Interleukinas y del Factor de Necrosis Tumoral, que producen los macrófagos. Se disminuye así el potencial de respuesta a las infecciones e inflamaciones.

Los neurotransmisores propiamente dichos, que actúan en la sinapsis o los que actúan a distancia llamados neuropéptidos, neurohormonas o inmunoneuropéptidos, influyen sobre distintos grupos neuronales del sistema nervioso central y sobre el propio eje córtico-hipotálamo-hipofisario.

Cuadro 3. Clasificación de los neuropéptidos

Factores hipotalámicos	Taquicininas
CRH (hormona liberadora de ACTH)	Sustancia F
LHRH (hormona liberadora de LH)	Sustancia K (neurocinina)
TRH (hormona liberadora de TSH)	
Hormonas hipofisarias	Hormonas pancreáticas
Ocitocina	Glucagón
Vasopresina	Insulina
ACTH	
Lipotrofina	
alfa-melatonina estimulante (MSH)	
HC (hormona de crecimiento)	
Péptidosopiáceos	Otros neuropéptidos
Beta-endorfina	Bombesina
Metencefalina	Neurotensina
Leuencefalina	Bradicinina
Dinorfina	Neuropéptido
Heptapéptido suprarrenal	Proctolina
Alfa-endorfina	Calcitonina
	Angiotensina
Hormonas locales (intestino)	
Colecistoquinina (CCK)	
Gastrina	
Polipéptido pacaéptico	
Secretina	
Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)	
Motilina	

PSIKOLIBRO

Los psicofármacos, cuyos mecanismos de acción son a través de los neurotransmisores, actúan por vía indirecta o directa en la secreción de ciertas hormonas, alterando así los efectos que las mismas producen normalmente sobre los diferentes ejes hipotálamo-hipofiso-periféricos. Los neurotransmisores endógenos, y las modificaciones que producen los psicofármacos sobre ellos, actúan en el hipotálamo, originando la inhibición o liberación de hormonas y, controlan -por esta vía indirecta- las funciones hipofisarias, y por ende a las glándulas de secreción interna.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-1.
Inmunoneuropéptidos
2-1. Inmunoneuropéptidos**

Deberían denominarse psiconeuroinmunopéptidos o psiconeuroinmunoproteínas, ya que se forman y actúan a distancia, por la interacción entre los sistemas inmunitario, endocrino y psíquico.

Los inmunoneuropéptidos son polipéptidos, que se originan en las neuronas del hipotálamo y áreas vecinas. Se caracterizan por ser condensaciones de varios aminoácidos, cuyas uniones se realizan entre los grupos amino y ácido de sus extremos. Los dipéptidos o tripéptidos se asemejan en sus propiedades a los aminoácidos, en tanto que los polipéptidos presentan mayor semejanza con las proteínas. Arbitrariamente se llama polipéptidos a los que presentan un peso molecular inferior a 6000, y proteínas, a los de peso molecular mayor.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /

**Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-1.
Inmunoneuropéptidos / 1) Péptidos del hipotálamo límbico**

1) Péptidos del hipotálamo límbico

De la Pro-opio-melano-cortina (PONIQ gigante se originan, de acuerdo con sus ptintos de escisión los siguientes neuropéptidos y neurohormonas:

- 1) Adrenocorticotrofina (ACTH), del aminoácido 1 al 39;
- 2) B-Lipotrofina (P-LPH), del aminoácido 42 al 134;
- 3) Melatonina-estimulante (P-MSH), del aminoácido 84 a 101;
- 4) Endorfinas, del aminoácido 104 al 134.

Estas últimas son péptidos simil-opiáceos, tienen el mismo origen que la ACTH y se caracterizan por ligarse a los mismos receptores, a los cuales se une la morfina. Estos receptores son bloqueados por la naloxona (usada como tratamiento de deshabituación de los adictos a la morfina). La llamada ACTH gigante, que se creía presente sólo en la adenohipófisis, se ha encontrado también en el hipotálamo y en las terminaciones axónicas de la hipófisis.

**Cuadro 5. Familias hormonales génicamente agrupadas.
(Distribuidas en el Sistema Nervioso Central y Periférico, con características de neurotransmisores)**

Pro-opio-melano-cortina (POMC)	Gastrina	Secretina
ACTH (1-39) alfa-MSH (1-13) y CLIP (18-39)	Gastrina	GHRH (liberadora de HC)
Beta-LPH(42-134) Gamma-LPH (42-101) Beta-endorfina (104-134) Beta-MSH (84-101) y Alfa-endorfina (104-117)	Colecistoquinina (CCK)	Glucagón
		VIP (Péptido intestinal)
		Péptido gástrico inhibidor (GIP)
		Glicentina

Desde el punto de vista psicofarmacológico, la ACTH y la MSH intervienen en los procesos de memoria (de largo y mediano plazo) y facilitan el aprendizaje, juntamente con la ocitocina y la vasopresina. Estas dos últimas tendrían una acción propia o bien, probablemente, actuarían promoviendo la liberación de ACTH.

P S I K O L I B R O

Los péptidos opiáceos (endogenous morphine-like factors) se caracterizan por ligarse a los mismos receptores a los que se une la morfina. Estos receptores son bloqueados por la naloxona.

Regularían la tolerancia y abstinencia a través del control sobre la noradrenalina, la proteína G y la liberación de hormonas hipofisarias en el tegmento ventral y núcleo accumbens ("área de la recompensa").

Existen varios receptores: mu, delta, kappa y sigma.

Los receptores mu, ubicados en el locus coeruleus, estarían relacionados con la euforia, y los localizados en el tálamo e hipotálamo, con el dolor.

Los de tipo delta, localizados en el sistema límbico, se asocian a la emoción, la rigidez muscular y la catalepsia.

A los de tipo kappa se los encuentra en la médula espinal y el tronco cerebral, y se los relaciona con la analgesia. Tienen bajo poder adictivo.

Los de tipo sigma no son sensibles a la naloxona y aparecen en el hipocampo.

Las beta-endorfinas tienen una acción analgésica 30 veces superior a la de la morfina y producen sedación y catatonía.

Las encefalinas se pueden hallar también en las interneuronas de la médula espinal, donde inhiben la liberación de la sustancia o neuropéptido "P", que es un activo neurotransmisor del dolor. Las encefalinas, a diferencia de las endorfinas, provocan una reacción euforizante y estimulante sexual. La hipnosis y la acupuntura activarían los receptores opiáceos por liberación de encefalinas.

Las beta-endorfinas presentan una actividad similar a la de los neurolepticos. Producen sedación y catatonía, aumentan la liberación de prolactina y disminuyen la respuesta corticoidea. Esta acción estaría mediada por un mecanismo de feedback negativo con el factor de liberación de ACTH, ya que ambos tienen el mismo precursor neurohormonal.

Por otra parte, se pensó que bloqueando estos receptores opiáceos con naloxona se podría mejorar a los pacientes esquizofrénicos.

Sin embargo, con infusión intravenosa de 4-15 mg de beta-endorfina y de 0,4-0,8 mg de naloxona se obtuvieron resultados contradictorios, desde mejoría hasta empeoramiento, según los diferentes investigadores.

La neuropeptina se encuentra en los mismos lugares que las encefalinas. Produce sedación y una reacción intensa hipotérmica. Aumenta la secreción de gonadotropinas, ACTH y glucagón.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoendocrinología. Psiconeuroinmunología / 2-1. Inmunoneuropéptidos / 2) Péptidos del hipotálamo endocrino

2) Péptidos del hipotálamo endocrino

a) TRH.- hormona liberadora de tirotrófina. Este factor u hormona liberadora tiene la capacidad de liberar a la circulación sanguínea tirotrófina (TSH) de la hipófisis anterior. Desde el punto de vista psicofarmacológico, antagoniza la sedación y la hipotermia provocadas por barbitúricos, y posee un efecto analéptico central en animales de laboratorio. Estimula la liberación a nivel presináptico de neurotransmisores catecolamínicos.

Administrada por vía intravenosa posee una rápida y fugaz acción antidepresiva. Cuando se la administra juntamente con L-dopa produce efectos antiparkinsonianos. Puede agravar a pacientes con características paranoides.

b) LH-RH. hormona liberadora de hormona luteinizante y folículo-estimulante. Provoca la liberación de hormona luteinizante (LH) y folículo-estimulante (FSH) de la hipófisis anterior

Administrada por vía intramuscular o intravenosa en hombres con impotencia sexual mostró un efecto de incremento notable de la libido sexual, independientemente de sus acciones endocrinas específicas sobre el aparato gonadal.

c) SRIF.- somatostatina u hormona inhibidora de la liberación de hormona de crecimiento. Inhibe la secreción de hormona de crecimiento (HC), de insulina, glucagón, gastrina, pepsina, renina, TSH y ACTH.

Su secreción disminuye en las etapas no-REM del sueño, durante las cuales aumenta notablemente la secreción de hormona de crecimiento.

En animales de experimentación provoca sedación e hipotermia.

d) MIF.- hormona inhibidora de la liberación de hormona estimulante de los melanocitos. En la actualidad se conocen dos sustancias hipotalámicas diferentes (MIF1 y MIF 2).

Tiene acción potenciada de la L-dopa y provoca un aumento de síntesis de la dopamina, por lo cual resulta de utilidad en la enfermedad de Parkinson.

e) PRF-PIF. factor liberador de la prolactina-factor inhibidor de la prolactina. La secreción de prolactina por la hipófisis está regulada por la relación existente entre el PRF y el PIF, El PRF sería liberado por la serotonina, en tanto que el PIF lo sería por la dopamina.

En la actualidad está en discusión si el PRF no sería en realidad la serotonina y el PIF la dopamina.

Los fármacos antipsicóticos, por ser bloqueantes de los receptores dopamínicos, producen un aumento de prolactina que provoca ginecomastia en el hombre, asociada o no a impotencia o esterilidad, y amenorrea con anovulación en la mujer.

PSIKOLIBRO

Esta acción se debería a una disminución del PIF por falta de estimulación dopamínica.

A la prolactina se la ha relacionado con los cambios de conducta premenstrual y del humor durante el embarazo y el posparto. Algunos autores señalan que, de acuerdo con el nivel sanguíneo de esta hormona y la correlación con los niveles de progesterona y/o estrógenos, se observa irritabilidad, tensión y depresión.

Del grupo de la gastrina se origina la colecistoquinina y del grupo secretina la hormona liberadora de la hormona de crecimiento, el glucagón y otros péptidos.

Desde el punto de vista psicofarmacológico, la ACTH y lab-MSH intervienen en los procesos de memoria (de largo y mediano plazo) y facilitan el aprendizaje. Contribuyen a este proceso las hormonas originadas en el lóbulo posterior de la hipófisis: la Ocitocina (OC) y la antidiurética o vasopresina (ADH). Estas dos últimas tendrían una acción propia, o bien actuarían promoviendo la liberación de ACTH

Las neuronas 1 (peptidérgicas), secretan sus péptidos en el plexo portal hipofisario, las neuronas 2 y 3 (monoaminérgicas), secretan NA y DA, involucradas en la regulación de las hormonas hipofisarias (GH, PRL, ACTH, β -Endorfina, TSH, FSH y LH), las neuronas 4 (magno celulares peptidérgicas del tracto neurohipofisario posterior), que tienen sus cuerpos celulares en el Núcleo Supraóptico (SON) y en el Paraventricular (PVN), cuyos axones terminan en la neurohipófisis posterior responsables de la secreción de la hormona antidiurética y la ocitocina (aquí también se encontraron dinorfinas, colecistoquinina y angiotensina II).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoinmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-2. Eje límbico-hipotálamo-hipófiso-suprarrenal 2-2. Eje límbico-hipotálamo-hipófiso-suprarrenal

Su disregulación en situaciones de estrés crónico le permite un funcionamiento aberrante, con independencia del control cortical consciente y acciones propias sobre el eje adrenal. Al tener los esteroides receptores citosólicos, actúan directamente sobre la transcripción nuclear genética y pueden alterar la traducción proteica, con los consiguientes cambios conductuales.

Este eje ha sido foco de mucha especulación, no sólo por la alteración demostrable en el test de supresión a la dexametasona, sino porque en la depresión mayor, la hipercortisolemia, como consecuencia del estrés, es uno de los hallazgos biológicos más constantes de la psiquiatría.

La actividad de este eje está regulada por la secreción de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) del hipotálamo y por el feedback negativo de los glucocorticoides sobre las neuronas del CRH hipotalámico y de la de ACTH de la hipófisis.

Este aumento de la CRH produce:

- una respuesta anormal, a los tests de estimulación de la hormona de crecimiento;
- una disminución de la serotonina;
- una respuesta anormal de la TSH, a la estimulación producida por TRH, en los depresivos mayores [en un 25 % de los pacientes las respuestas son aplanadas (hiporrespuestas) y en un 15 % las respuestas está aumentadas] (ver definiciones más adelante);
- una respuesta positiva o "no supresora" a la prueba de inhibición a la dexametasona (en el 50 a 75 % de los pacientes depresivos mayores),
- un aumento del cortisol plasmático.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoinmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-3. Hormona liberadora de adrenocorticotrofina (CRH) 2-3. Hormona liberadora de adrenocorticotrofina (CRH)

En el SNC se encuentra ampliamente difundido en la corteza cerebral, en áreas límbicas (amígdala, hipocampo y núcleo accumbens), interactuando con las respuestas emocionales frente a las situaciones de adaptación y estrés.

El CRH fue localizado a nivel del hipotálamo; modula y regula la secreción de ACTH de las células de la hipófisis anterior. Tiene una distribución y una localización muy difundida en el sistema nervioso central (SNC) y periférico.

Todos estos circuitos se encuentran en una estrecha interrelación con los núcleos hipotalámicos, que fueron los primeros descritos conteniendo neuronas ricas en CRH. Forma un verdadero sistema entre el tálamo, la amígdala, la corteza cerebral y sobre todo, la corteza prefrontal, determinando muchos de los efectos conductuales y corporales.

Tiene 41 aminoácidos, difiere solamente en siete aminoácidos entre el del hombre y de otras especies. Como ironía baste decir que el CRH del hombre y de la rata son exactamente idénticos en su secuencia aminoacídica.

Además de las acciones endocrinas, se almacena en vesículas más claras, cuyo contenido se libera al espacio intersináptico en función de determinados estímulos e interactúa con neuronas postsinápticas que poseen receptores específicos.

Se conocen dos subtipos de receptores metabolotrópicos para CRH: uno central de menor peso molecular y uno periférico. Ambos actúan a través de la proteína G e incremento de niveles de AMP cíclico, confiriéndole un verdadero carácter de neurotransmisor (ver cap. 1).

Existe una proteína transportadora plasmática que inhibe los efectos biológicos del CRH. En el embarazo existe una gran producción de CRH por la placenta, sin embargo no cursa con niveles incrementados de cortisol plasmático y ello se debe a que durante el embarazo hay un aumento de la síntesis y circulación de esta proteína transportadora que actúa como un verdadero antagonista del CRH. También por poseer una conformación este receptor oisométrica particular tiene efectos antagonistas sobre su receptor específico.

El CRH es el principal, aunque no el único, modulador de la transducción, transcripción y activación de péptidos derivados de la proopiomelanocortina (POMC). A partir de diferentes porciones de clivaje de esta molécula pueden obtenerse entonces la ACTH, moléculas con acción opioidea, derivados con acción hormonal y trófica y también moléculas con acción inmunológica.

El CRH se encuentra en el hipotálamo, pero fundamentalmente en el núcleo paraventricular y en la corteza cerebral, teniendo que ver con la modulación de la cognición, en hipocampo (ésta es una de las principales vías de regulación de la actividad del CRF), la amígdala, área tegmental ventral y núcleo accumbens, locus coeruleus, núcleo parabraquial y complejo vagal dorsal. A partir de esta distribución hay una importante modulación de la respuesta autonómica, ya que existe gran densidad de CRH en la médula espinal, formando verdaderos sistemas ascendentes y descendentes en cuernos dorsal y ventral respectivamente. Es muy interesante señalar que en tejidos periféricos como tracto gastrointestinal, testículos, bazo y páncreas, hay gran localización y distribución de CRH.

El CRH tiene junto con el sistema catecolaminérgico la función de ajustar los mecanismos

adaptativos frente a la aparición de cualquier factor estresante:

- aumento de la activación y vigilancia,
- disminución del tiempo de sueño, y
- efectos bifásicos en experimentación animal.

Si el animal está en un contexto habitual y conocido, la administración de CRH produce un aumento en la activación locomotora. En cambio, si está en un contexto absolutamente desconocido, es muy frecuente que la actividad locomotora se paralice dramáticamente.

Cuando se activa el sistema mediado por CRH, existe una disminución de la conducta alimentaria y de la conducta sexual y, un incremento de la conducta agresiva (a través del sistema parasimpático). Interviene en acciones a nivel gastrointestinal con disminución de la secreción y vaciamiento gástrico e intestinal y aumento del tránsito colónico y la excreción fecal tanto por acciones centrales como periféricas.

A partir del clivaje específico de la molécula POMC existe una producción de derivados leucocitarios con acción sobre el sistema inmunitario, con estímulo a cierto tipo de interleuquinas (IL-1 y 2) y a nivel de la pulpa roja del bazo con aumento de la actividad de macrófagos y de proliferación de linfocitos.

También se ha visto que en ciertas situaciones, como por ejemplo la artritis reumatoide existe un incremento de la actividad de CRH a nivel local con acciones pro-inflamatorias por mecanismos autocrinos y paracrinos.

Estimulan la producción, la síntesis y la liberación de CRH los siguientes sistemas:

- el estrés,
- vías serotoninérgicas (receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C} y 5-HT₂),
- vías colinérgicas (receptores muscarínicos y nicotínicos),
- vías noradrenérgicas (receptores alfa), y
- sistemas opioides (receptores kappa).

Todos ellos deben encontrarse en equilibrio con aquellos sistemas que inhiben la liberación de CRH:

- GABA, - glucocorticoides (mecanismos de feedback inhibitorio), - noradrenalina (mecanismo de feedback negativo), - ACTH y - opioides mediante (receptores Mu).

La acetilcolina estimula el locus coeruleus, y el GABA lo inhibe; la noradrenalina es su principal transmisor y, a su vez, tiene propiedades estimulantes o inhibitorias, no muy bien conocidas, de la liberación de CRH. La serotonina estimula la liberación de CRH y sería responsable de su periodicidad circadiana (de allí la utilidad de los IRSS en la depresión y en el síndrome de fatiga crónica).

Existe un pico de secreción de cortisol en las primeras horas del día y, que paulatinamente se agota en las últimas horas de la noche. Esta alteración es observable

(con la alteración de la melatonina), en el jet-lag, por cambios del ciclo luz-oscuridad. Produce insomnios severos en algunos sujetos, que realizan vuelos intercontinentales.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-3. Hormona liberadora de adrenocorticotrofina (CRH) / CRH y esteroides adrenales CRH y esteroides adrenales

El CRH modula la actividad de los esteroides adrenales: la de los glucocorticoides (cortisol y gluconeogénesis) y la de los mineralocorticoides (aldosterona y retención de sodio).

Además de los efectos particulares que tiene el CRH sobre la conducta y sobre distintas estructuras, existen acciones propias de los esteroides adrenales. Por ejemplo tienen estos últimos efectos neurológicos y conductuales (estímulo alimentario al comienzo del día; desarrollo de obesidad en individuos que están genéticamente predispuestos; acciones sobre el aprendizaje, a nivel del hipocampo; regulación de la presión arterial, a partir del balance en la ingesta de sal).

También y de una manera bifásica, tienen efectos neuroprotectores y efectos neurotóxicos con diferente localización anatómica. Por ejemplo los efectos neuroprotectores están localizados a nivel del giro dentado y los neurotóxicos a nivel de neuronas piramidales en hipocampo, más relacionados con el envejecimiento normal.

Entonces, cuando no existen factores estresantes importantes, es un eje que funciona con un mecanismo de feedback negativo y una regulación rítmica y cíclica de los niveles del cortisol plasmático.

Cuando el individuo esta sometido a un estrés importante y continuo los glucocorticoides no alcanzan a inhibir las estructuras hipotalámicas, porque empiezan a producirse daños de arborizaciones dendríticas, primero y, luego severo daño neuronal en la estructura del hipocampo. El hipocampo es una de las principales estructuras, que a través de vías gabaérgicas inhiben la actividad del CRH a nivel hipotalámico (ver cap. 1).

La disminución de la acción inhibitoria ejercida por el hipocampo, determina una situación paradójal: altos niveles de glucocorticoides, coexistiendo con niveles elevados de CRH.

Los esteroides adrenales tienen que ver con los mecanismos adaptativos, a través de los receptores esteroides denominados "no genómicos" (receptores de membrana, relacionados a las acciones rápidas de las hormonas esteroideas) y, con los receptores intracelulares o "genómicos" (receptores citoplasmáticos), que una vez activados, producen su ingreso al núcleo celular y generan una alteración de la transcripción y traducción del material genético.

Se conocen dos tipos de receptores esteroides, los Tipo I o mineralocorticoides y los Tipo II o glucocorticoides.

Los receptores Tipo I intervienen en la regulación tónica del ritmo circadiano del cortisol, tienen un agonista principal (cortisol), con alta afinidad, que en condiciones normales están ocupados en un 90 %, responden al estímulo del cortisol y tienen bajo umbral y eficacia. Ello significa que estos receptores captan el cortisol y producen, rápidamente, una respuesta leve y suave.

Los receptores Tipo II, normalmente tienen una ocupación no mayor del 50 %, pero en situaciones de estrés intenso, alteran drásticamente esta proporción. El agonista principal (dexametasona), tiene poca afinidad, alto umbral, pero su eficacia es mucho mayor y actúa a nivel de la molécula de ADN, sobre sitios de transcripción específicos, denominados "Elementos Respondedores a Glucocorticoides" (GRE)

Puede haber un incremento del CRH en determinadas áreas con una disminución de receptores por mecanismos de sensibilización. Ello justifica y explica la existencia de incremento de niveles de cortisol junto a un aumento de los niveles de CRH. Éste es el motivo, como se verá más adelante, para evaluar con el test de inhibición a la dexametasona, la alteración del CRH.

Existen severas enfermedades psiquiátricas y neurológicas con graves alteraciones cognitivas, como son la demencia del tipo Alzheimer, la corea de Huntington y la parálisis nuclear progresiva, donde aparecen una disminución de los niveles de CRH localizado en determinadas áreas.

La activación del CRH por el estrés provoca un aumento de su síntesis, con un consecuencia directa como son los incrementos en la liberación de ACTH, P-endorfina y otros productos derivados de la cadena madre pro-opio-melanocortina (POMC).

Los efectos que se han observado del neuropéptido CRH indican claramente su participación en la respuesta de estrés, así como prefiguran la alteración depresiva; justamente, muchos de los síntomas biológicos de la depresión se asemejan a una respuesta crónica de estrés que no encuentra contrarregulación.

Asimismo, dado el papel obvio (aumento de la alerta e inhibición vegetativa) que tiene el locus coeruleus en la generación de la misma respuesta, se ha postulado que dicho núcleo se retroalimentaría positivamente con el eje CRH-hipófisis, coordinando uno la preparación conductual y el otro, la física. En este modelo, el locus coeruleus debe estar en hiperfunción crónica, al igual que el eje adrenal, lo que es uno de sus puntos aún no suficientemente validados.

Los ciclos evolutivos normales y las vivencias emocionales traumáticas de una vida emocional ("life events") como podrían ser las pérdidas o fracasos reiterados, por ejemplo incidirían en la disfuncionalidad del eje, provocando una regulación descendente o "down regulation" con pérdida de los receptores a glucocorticoides. De esta manera el estrés crónico facilitaría la producción en exceso de la CRH.

No se debe olvidar que la ansiedad es frecuentemente una manifestación predominante de la respuesta al estrés, y enfoques muy recientes asocian este exceso de CRH a un sustrato común de la depresión y la ansiedad. Por otra parte si se administra CRH a la rata aparecen equivalentes de los síntomas depresivos: pérdida de la libido, insomnio, disminución del apetito y alteraciones psicomotoras. La CRH es la coordinadora de las respuesta endocrinas, autonómicas, conductuales e inmunes al estrés.

Este aumento de la CRH implica un aumento de la ACTH hipofisaria y de los glucocorticoides de origen suprarrenal.

Si se administra desimipramina en sujetos normales disminuyen los niveles de CRH en LCR y la administración crónica de litio eleva los niveles de glucocorticoides matutinos, ya sea por estimulación de CRH, ACTH o por la alteración del ritmo circadiano.

En la depresión existe:

- 1) Aumento de la Hormona Liberadora de Corticotrofina (CRH), en plasma y LCR.
- 2) Aumento de la secreción del cortisol plasmático, por la tarde y noche.
- 3) Aumento de la excreción del cortisol urinario de 24 hs.
- 4) Prueba de inhibición a la dexametasona positivo o "no supresor" .. no se inhibe la secreción del cortisol plasmático (es mayor a 5 ug/dl en plasma).
- 5) El test de estimulación con CRH produce una:
 - respuesta aplanada de la ACTH (en la E. de Cushing está elevada),
 - respuesta normal del cortisol.
- 6) Disminución de receptores CRH en la corteza frontal de suicidas: "regulación descendente" como consecuencia de la hipersecreción.
- 7) Agrandamiento del tamaño de la hipófisis.
- 8) Agrandamiento del tamaño de la suprarrenal (especialmente en pacientes suicidas).

En el trastorno bipolar, a lo anteriormente mencionado habría que agregar, que el test de la dexametasona Presenta una mayor positividad, que en la depresión mayor, y existe un aumento del cortisol plasmático y en LCR pero con mayores variaciones diurnas.

El síndrome de Cushing, puede ser o no ACTH dependiente, según que la hipersecreción de ACTH estimule la glándula suprarrenal o que la glándula aumente la producción de cortisol de manera independiente (ejemplo: una neoplasia), respectivamente. La enfermedad de Cushing es un síndrome con hipersecreción espontánea de ACTH hipofisaria (microadenomas) o hipotalámica de CRH. Son raros los tumores extrahipofisarios productores de CRH-ACTH capaces de estimular la producción del cortisol adrenal (dentro de los más comunes se encuentran el timoma y el carcinoma de "oat cells" pulmonar). La secreción excesiva de ACTH se acompaña de aumento de la Melatonina-estimulante y de otros productos de escisión

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoinmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-3. Hormona liberadora de adrenocorticotrofina (CRH) / Test de estimulación de la CRH

Test de estimulación de la CRH

Un método de utilidad para investigar este eje es la prueba de estimulación por CRH. Se administra 1 mg/kg. de peso por vía IV y se mide la respuesta de la ACTH y del cortisol durante un período de 2 a 3 hs.

La respuesta de la curva de ACTH muestra una hiporrespuesta o aplanamiento en pacientes depresivos, en comparación con los normales. Este aplanamiento de la curva de ACTH en pacientes depresivos se debe a la hipersecreción crónica de la CRH. En realidad se trata de una regulación descendente o "down regulation" a nivel de la adenohipófisis: los receptores a la CRH disminuyen de manera tal que al ser estimulados producen una menor respuesta de la ACTH. Esta hiporrespuesta de la ACTH está ligada a la prueba de la dexametasona, ya que aparece, de manera más frecuente, en aquellos pacientes que presentan una respuesta positiva es decir "no supresora", a la dexametasona.

En la depresión mayor, puede entonces existir hipercortisolemia, pero sin elevación de la ACTH, en tanto, que en la enfermedad de Cushing existe aumento del cortisol y del ACTH

En contraste, en la enfermedad de Cushing, existe una hiperproducción de las células corticotrópicas de la hipófisis, que escapan al control inhibitorio que ejerce la CRH de origen hipotalámico. A su vez la producción de CRH está doblemente inhibida: a la inhibición normal por cortisol se agrega el notable del cortisol circulante. Las células corticotrópicas hipofisarias se vuelven alitónomas y producen mayor cantidad de ACTH escapando al control inhibitorio del cortisol y del CRH. Por consiguiente, si se estimula con CRH, existen mayor número de receptores en condiciones de responder, con una descarga aumentada de ACTH.

En la depresión mayor, pudo comprobarse en estudios "post mortem", realizados sobre la corteza frontal de pacientes suicidados, la disminución de los receptores a CRH, agrandamientos de la hipófisis y suprarrenal, que comparados con normales muestran una disminución de los receptores, con conservación -en ambos grupos- de la afinidad a los receptores a CRH.

Este extraño equilibrio del eje corticoideo en la depresión donde hay hipercortisolemia, pero sin elevación de la ACTH -como presenta la enfermedad de Cushing- se explica porque, en un principio, existe una producción excesiva de CRH -con la secundaria hipersecreción de ACTH- originada en el aumento del CRH. La glándula suprarrenal termina por hacer una hiperplasia o hiperreactividad a la ACTH. El feedback inhibitorio -a nivel de la CRH-, no es operante y la célula corticotrópica de la hipófisis termina siendo tomada entre los influjos adrenales inhibitorios del cortisol y los excitatorios hipotalámicos del CRH, resultando en un valor normal de ACTH, pese al nivel de hipercortisolemia circulante.

Algunos pacientes, que intentaron suicidarse, presentaban un aumento de los 17-hidrocorticoides urinarios de 24 hs.

Se conoce desde hace mucho tiempo, que los glucocorticoides y mineralocorticoides protegen y adaptan las respuestas neuronales y gliales. Ello se produce ya que los mismos actúan sobre los receptores neurocorticoideos I y II. Los de tipo I se localizan en el hipocampo (parte constitutiva del sistema límbico) y los de tipo II en la glía y otras regiones del cerebro.

La depresión sería en realidad una falla de adaptación al aumento de la secreción de los glucocorticoides internos. Los antidepresivos serían los encargados de restaurar esta homeostasis fallida.

El hipocampo es un nexo entre la cognición y la emoción. La lesión del mismo, en el ser humano, interfiere en los procesos de aprendizaje e interrumpe los procesos atencionales. Los corticoides afectan la excitabilidad de las redes neuronales del hipocampo, donde existe la mayor densidad de receptores glucocorticoideos. Este efecto produciría una inhibición del consumo de glucosa con el resultado de niveles de hipoxia neuronal.

Si someten ratas a situaciones estresantes y se analizan, ya sea por estudios electrofisiológicos o por cortes de cerebro 'post mortem', se comprueba una disminución del crecimiento de las dendritas de las neuronas piramidales CA3 del hipocampo y que las mismas disminuyen su porcentaje de descargas y sus ramificaciones. Por la situación del estrés.

Este modelo se aplica para comparar la eficacia de los antidepresivos. Así por ejemplo, si se compara la clorimipramina con la tianeptina -de reciente aparición en el mercado farmacéutico-, se observa que en las ratas, la tianeptina aumenta el crecimiento de las neuronas piramidales respecto de, las sometidas al estrés y que si se compara la tianeptina con la clorimipramina, la primera aumenta el porcentaje de descargas de las células piramidales, por producir un descenso de los glucocorticoideos aumentados, por el estrés a que fueron sometidas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoinmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-3. Hormona liberadora de adrenocorticotrofina (CRH) / Prueba de inhibición a la dexametasona

Prueba de inhibición a la dexametasona

Los sujetos normales tienen cortisol plasmático elevado por la mañana y bajo por la tarde, en cambio los depresivos mayores lo tienen elevado -de manera permanente- durante todo el día.

La prueba consiste en una determinación basal de cortisol plasmático a las 8 hs.; la

administración oral de 1 mg de dexametasona a las 23 hs y el hallazgo de más de 5 microgramos por decilitro, en algunas de las 3 mediciones de las 8, 16 o 23 hs del día siguiente. De las 3 determinaciones, la más sensible es la que se realiza a las 16 hs, por consiguiente se recomienda una única extracción a esa hora, del día siguiente a la toma oral, para evitar molestias de repetidas punciones venosas, que no contribuyen a la sensibilización del Test (20).

La Prueba se denomina "anormal, positiva o supresora", con determinaciones que superen los 5 ug/dl; en tanto que será "normal, negativa o supresora", cuando las mismas estén por debajo de dicha cifra.

La explicación más probable de la positividad de la Prueba es por aumento de la descarga hipofisaria de ACTH, desde las estructuras hipotálamo-límbica (que escapan a la acción inhibitoria de la dexametasona).

En pacientes depresivos mayores, la positividad de la Prueba, predice:

- antes del tratamiento con antidepresivos: una lenta respuesta de la eficacia a los mismos, y
- después del tratamiento con antidepresivos: una alta probabilidad de recaída en la enfermedad depresiva

La Prueba es positiva en diferentes trastornos psiquiátricos y no psiquiátricos y en el 50 a 95 % de los pacientes con depresión mayor, especialmente en aquellos que presentan melancolía o psicosis.

Cuadro 10. Prueba de la dexametasona positiva en Trastornos Psiquiátricos y No Psiquiátricos

P S I K O L I B R O

Trastornos Psiquiátricos	Trastornos no Psiquiátricos
- Depresión, E. Maníaco - Depresiva	- Pérdida de peso
- Tr: obsesivo - compulsivo	- Hospitalizaciones agudas
- Demencia degenerativa	- S. de abstinencia (alcohol, drogas)
- Esquizofrenia	
- Alcoholismo, disfunciones sexuales	
Psicosis esquizoafectivas	
E. de Parkinson, Accidentes cerebrovasculares	

Existe un pequeño grupo de falsos negativos como son las endocrinopatías (en especial la enfermedad de Addison), y algunos fármacos: las benzodiazepinas (en dosis altas mayores a 25 mg/día), la espirolactona y la ciproheptadina.

Los enfermos con enfermedad de Parkinson, que presentan depresión, tienen el índice más alto de sensibilidad a la prueba (74 %), seguida por la de los que tienen depresión psicótica (50 %), accidentes cerebrovasculares con depresión (50 %) y por la "depresión menor" en un 23 %, Esta sensibilidad aumentada se debería en la senescencia, a las alteraciones estructurales del SNC -en especial en el hipocampo- que producirían un feedback negativo a los glucocorticoides.

Se ha podido comprobar que las alteraciones cerebrovasculares juegan un rol importante en la etiopatogenia de la enfermedad depresiva involutiva, ya que en la tomografía computada y en la resonancia magnética nuclear aparecen los siguientes hallazgos:

- 1) agrandamiento de los ventrículos; atrofia cerebral; disminución del volumen del caudado, del putamen y del hipocampo;
- 2) "objetos brillantes no identificados", denominados "UBOS" (unidentified bright objects), hiperintensidades subcorticales, leucoencefalopatías o leucocariosis, presentes en lo profundo de la sustancia blanca, en la zona periventricular y en los ganglios basales donde están la terminación de las pequeñas arteriolas. Esta anomalía, se detecta en el 83 % de los pacientes depresivos, entre los 59 y 66 años y en el 100 % de los mayores de 74 años.

Los mecanismos que se atribuyen a la positividad de la Prueba son los siguientes:

- 1) aumento del metabolismo de la dexametasona,
- 2) disminución de la sensibilidad de los receptores glucocorticoides a la dexametasona,
- 3) aumento de la sensibilidad a la estimulación por ACTH,

4) aumento de la descarga hipofisaria desde la estructura hipotálamo-límbica, que sobrepasa a la acción inhibitoria de la dexametasona.

De todas esta hipótesis, el escape del CRH-ACTH a la acción inhibitoria de la dexametasona parece ser el más adecuado.

La Prueba, conjuntamente con el aumento del cortisol, la respuesta aplanada de la ACTH a la estimulación por la CRH y la hipertrofia hipofisariasuprarrenal, son marcadores de estado ya que se normalizan luego de un episodio depresivo, y pueden predecir una recaída o un mal pronóstico, en vez de mantenerse alterados, de manera permanente, como lo harían los marcadores de rasgo de la enfermedad (cuadro 11) (6, 34).

Cuadro 11. Utilidad clínica de la prueba de Inhibición a la Dexametasona (¿marcador de estado?)

- 1) En los pacientes con trastornos afectivos que no completan los criterios del DSM-IV
- 2) En los pacientes depresivos con síntomas psicóticos (para diferenciarlos de la esquizofrenia y de las psicosis no afectivas)
- 3) En la depresión de los adolescentes que presentan síntomas atípicos de depresión (corporales o psíquicos)
- 4) La positividad del test durante un tratamiento con AD indica:
 - a) mala respuesta al tratamiento
 - b) alta probabilidad de recaída, aún con el paciente asintomático (la necesidad de continuación del tratamiento con AD)

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoinmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-3. Hormona liberadora de adrenocorticotrofina (CRH) / Psicosis corticoidea *Psicosis corticoidea*

La incidencia de alteraciones psicóticas y confusionales, producida con la terapéutica con corticoides es mayor, que la registrada en la enfermedad de Cushing. Si bien en el Cushing existen alteraciones afectivas (depresión, irritabilidad, ansiedad), alteraciones vegetativas (disminución de la libido, fatiga, insomnio medio y cambios de los hábitos alimentarios) y alteraciones cognitivas (disminución de la concentración y de la memoria), no llegan a ser síntomas graves comparados con la euforia de comienzo, la gravedad de la depresión, los delirios iniciales, la irritabilidad y los déficit congestivos, que pueden aparecer con las dosificaciones elevadas de la terapéutica realizada con corticoides.

PSIKOLIBRO

En un estudio realizado en 35 pacientes que presentaron enfermedad de Cushing, más del 70 % de los mismos tenían síntomas depresivos con disminución de la libido y fatiga antes de comenzar el tratamiento con corticoides. De este grupo, sólo en el 11 % aparecieron síntomas delirantes y/o estados confusionales.

La secreción diaria de cortisol, en los 35 pacientes, fue de 73 mg/día, lo que equivale a una ingesta aproximada de 20 mg/día de prednisona. Pero, en los enfermos que presentaron ideas delirantes y/o confusionales el promedio fue de 157 mg/día, equivalente a la toma de 40 mg/día de prednisona.

Los pacientes que reciben dosis altas de corticoides durante años estarían, entonces, más expuestos a desarrollar síntomas psicóticos, que aquellos que usan dosis bajas durante períodos cortos.

El estudio de seguimiento de pacientes tratados con prednisona, efectuado en 1972, tuvo el mérito de haber precisado la incidencia de la aparición de síntomas psicóticos agudos (en especial maníacos y delirantes), en una población tratada con prednisona, carente de antecedentes psiquiátricos previos, y que los mismos aparecieron durante el tratamiento con el corticoide. La investigación pudo determinar que existe una relación directa entre los cambios conductuales y las dosis administradas. La aparición de alteraciones psicóticas era menor al 3 %, con dosis inferiores a 41 mg/día; este porcentaje que se incrementaba al 4,6 %, con dosis de 41 a 80 mg/día; y trepaba al 18,4 % en aquellos enfermos que llegaron a recibir más de 80 mg/ día de prednisona.

La mayor frecuencia de la psicosis corticoidea en mujeres se relacionaría con el hecho de que son más frecuentes las enfermedades autoinmunes y el consumo de corticoides en la mujer que en el hombre.

Los síntomas psicóticos que aparecen durante la administración de corticoides, pueden controlarse si se reducen las dosis o si se suspende el fármaco. Sin embargo, se debe tener en cuenta el denominado síndrome de abstinencia a los corticoides. Es preferible la utilización de neurolepticos, aun en el caso que el paciente esté depresivo -hasta lograr disminuir la dosificación del corticoide-, ya que los antidepresivos pueden exacerbar la sintomatología alucinatoria. En los casos de empeoramiento, no se pudo establecer si ello se debió a que los pacientes eran portadores de un trastorno bipolar o de alteraciones tiroideas previas.

La hidrocortisona aumenta los niveles de la enzima triptófano-pirrolasa hepática, con el consiguiente decremento del triptófano y serotonina cerebral. En cultivos de tejidos, la dexametasona, la prednisona y la hidrocortisona estimulan a la tirosina-hidroxilasa (que es la enzima que limita la producción de catecolaminas); esta enzima podría alterar la regulación de la dopamina y de la noradrenalina, así como también los niveles de ACTH, somatostatina y de las P-endorfinas y P-lipotropinas. Estimula, además, a la acetiltransferasa (que inhibe la síntesis de acetilcolina), alteran la sensibilidad del receptor noradrenérgico-adenilciclase e interactúan con el GABA.

En pacientes con esclerosis múltiple, que presentaron una historia familiar de desórdenes afectivos o de alcoholismo en primer grado, pudo comprobarse una mayor incidencia de

respuestas maníacas, cuando son tratados con corticoides. Ello podría explicarse por la predisposición poligenética en común, que presentan la esclerosis múltiple y los desórdenes afectivos.

En un estudio realizado con material genético, mediante la reacción en cadena de la polimerasa, efectuado en 22 familias con historia de trastorno afectivo bipolar, sobre 365 familiares investigados 165 presentaban el desorden maníaco-depresivo. Los cálculos estadísticos revelaron un fragmento similar en el cromosoma 18 en los parientes enfermos, que no lo presentaban los portadores sanos.

En esta región se encuentran más de 100 genes. Uno de estos genes contiene la información para la formación del receptor ACTH. El otro fragmento de ADN codifica a un gen implicado en la síntesis de las subunidades alfa de la proteína G. Este hallazgo tendría relación con el mecanismo de acción molecular del litio, que bloquea las activaciones enzimáticas, de las cuales la más conocida es la inhibición selectiva de la adenilciclase-noradrenalina sensible.

Para la movilización del calcio intracelular de los depósitos, es necesaria la activación de inositol trifosfato (ITP-3) y del diacil-glicerol (DAG). Éstos se forman a partir de la hidrolización del fosfatidil-inositol-bifosfato, generado por un mecanismo proteína dependiente, resultado de la unión del receptor con su ligando y consecuente activación de la fosfolipasa G.

Los receptores glucocorticoideos tendrían la misma codificación genética que el inositol. En los enfermos bipolares existe un aumento del inositol y del CRH, por disminución de los receptores glucocorticoideos. El litio me ora a los enfermos bipolares, por cuanto se inhibe el sustrato del inositol y consecuentemente el de CRH, razón por la que no tiene acciones sobre individuos normales, quienes no tienen un incremento de los sistemas proteicos de los segundos mensajeros. Este aumento de los glucocorticoideos podría tratarse por bloqueadores específicos (ver cap. 7).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoinmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-3. Hormona liberadora de adrenocorticotrofina (CRH) / Tratamiento de la hipercortisolemia

Tratamiento de la hipercortisolemia

La hipercortisolemia no aparece en todos los pacientes depresivos y no todos los hipercortisolémicos desarrollan depresión. Aunque podría postularse, que el aumento del cortisol es más específico para determinados síntomas de la depresión como son el

insomnio, la pérdida de la libido y la disminución de la energía y la concentración. Se han logrado éxitos, sobre los síntomas depresivos, si se logran disminuir los valores de cortisol.

En un estudio realizado con 29 pacientes que fueron tratados con psicoterapia cognitiva, sin medicación, tuvieron un mayor índice de mejoría -evaluada por la escala de Hamilton-, aquellos pacientes que presentaban una menor secreción de cortisol diario.

La vía directa para tratar la hipercortisolemia de los pacientes antidepresivos es el bloqueo del cortisol. Sin embargo, cualquier tipo de bloqueo por el mecanismo de feedback compensatorio, produce, en las etapas iniciales sobre el eje, un aumento de la producción de ACTH y cortisol hasta que, las dosis bloqueantes impidan este escape, que nuevamente tiende a fracasar a lo largo de los meses de tratamiento, se vuelve a recuperar.

Existen varias vías para efectuar dicho bloqueo, en casos de patología hipofiso-suprarrenal, aunque para ser aplicadas a la depresión, están aún en vías de experimentación.

Las técnicas consisten en evitar la producción de glucocorticoides a nivel adrenal:

-Adrenalectomía quirúrgica o farmacológica
(uso de mitotane, para el cáncer adrenal).

- Bloqueo de la síntesis.

El ketoconazol ("Orifungal") se lo usa como agente antimicótico, oral o local de amplio espectro, y a igual que la aminoglutetimida bloquea la formación del cortisol, y de hormonas androgénicas (dehidroepiandrosterona Y androstenediona). Dado que baja los niveles de testosterona se lo ha ensayado también para el tratamiento del hirsutismo femenino y el cáncer de próstata en el hombre. Las dosis necesarias como bloqueantes corticoideos son superiores a las que se usan como agente anticandidiásico. Ha sido utilizado sólo en estudios controlados, dado que debe, vigilarse su administración porque puede disminuir la aldosterona y el cortisol matutino de manera importante.

Los efectos colaterales más comunes incluyen cefaleas, náuseas y fatiga y excepcionalmente hepatotoxicidad.

La metyrapona bloquea la enzima 11-beta hidroxilasa, que convierte el 11-desoxicortisol en cortisol, lo que ocasiona en tratamientos prolongados, virilización e hirsutismo por el notable aumento de los derivados androgénicos; además de otros trastornos gastrointestinales.

La aminoglutetimida inhibe la conversión de colesterol en pregnenolona. Dado que inhibe la síntesis de estrógenos se lo ha usado asociado con cortisol en el cáncer de mama. El rash cutáneo, la fotofobia y la somnolencia son los efectos más molestos.

- Bloqueo de su acción a nivel del receptor

El mifepristone inhibe la secreción de progesterona y cortisol. En estudios experimentales aparecieron amenorrea y trastornos gastrointestinales.

- la inhibición de la secreción de ACTH

De todos ellos la ciproheptadina es la más conocida dado que por sus acciones

antiserotonérgicas inhibe la ACTH, pero también posee efectos antihistamínicos, anticolinérgicos y antidopaminérgicos. Sus efectos colaterales más comunes incluyen la sedación, y los aumentos del apetito y del de peso.

La bromocriptina y el valproato se los ha ensayado con diferentes éxitos.

Es necesario conocer estos adelantos farmacológicos ya que estarnos frente a un nuevo capítulo del tratamiento de la depresión de tipo hipercortisolémico, dado que estos fármacos no sólo disminuyen el cortisol, sino que mejoran la depresión de tipo resistente demostrable por la clínica y las diferentes escalas utilizadas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroinmunoncología / 2-3. Hormona liberadora de adrenocorticotrofina (CRH) / Anorexia nerviosa *Anorexia nerviosa*

La anorexia nerviosa produce una estimulación del eje límbico-hipotálamo-hipofiso-suprarrenal, atribuible a la pérdida de peso, la reducción de la ingesta calórica, la selección de los hábitos alimentarios (malnutrición) y a los desórdenes de la ingesta (atracones y vómitos). Ésta implica un incremento del CRH, que tiene un poder anorexígeno, con la consiguiente tolerancia para mantener la abstinencia alimentaria y producir:

- aumento del cortisol plasmático y urinario,
- niveles normales de ACTH,
- una respuesta de la ACTH aplanada en el test de estimulación a la CRH, y
- una prueba de inhibición a la dexametasona "positiva o no supresora".

La reducción del clearance y la alteración del metabolismo del cortisol prolongan el tiempo de vida media, con la consiguiente:

- Inhibición de la TSH,
- Disminución de la liberación de la T4, y
- Disminución de la producción de la T3. Todo ello contribuye a alterar el metabolismo del cortisol con un aumento en la proporción del tetrahydrocortisol/tetrahydrocortisona.

Recién cuando se restablece el peso, se normaliza el test de estimulación a la CRH, apareciendo una relación ACTH/cortisol normal.

La prueba de inhibición a la dexametasona no es específica, ya que está influenciada por la pérdida de peso y la disminución de la ingesta calórica. La prueba se normaliza o mejor

dicho se "negativiza", citando la ingesta calórica es positiva, es decir que la dexametasona exógena alcanza para bloquear la ACTH N, la CRH y evitar de esta manera el aumento del cortisol.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-3. Hormona liberadora de adrenocorticotrofina (CRH) / Síndrome de fatiga crónico
Síndrome de fatiga crónico

Existen síntomas comunes entre la enfermedad de Addison y el síndrome de fatiga crónico. El ánimo depresivo, la debilidad muscular progresiva (adinamia) -con mayor fatiga física por la tarde-, la dificultad en la concentración mental, los déficit de la memoria, la falta de apetito, la disminución del peso y los trastornos gastrointestinales, son entre otros comunes a ambos. Sin embargo la depresión atípica, el síndrome de Cushing, el hipotiroidismo y la fase depresiva de la depresión estacional también los presentan. Naturalmente, la fatiga crónica no presenta la hiperpigmentación de piel y mucosas de la enfermedad de Addison, de origen hipotalámico ACTH-dependiente. Por otra parte, el Addison no tiene las laringitis crónicas, con elevación de la temperatura corporal de hasta 38 °C, ni los dolores musculares agravados por el ejercicio o el despertar de la fatiga crónica clásica.

Esta sintomatología de la fatiga crónica, con sus exacerbadas respuestas alérgicas y aumento de los títulos de anticuerpos a algunos antígenos virales, podrían reflejar una insuficienciasuprarrenal.

Las infecciones virales incrementan la liberación de citocinas, como por ejemplo la Interleuquina 1 y el factor de necrosis tumoral (FNT, caquectina) y producen una disminución de la respuesta glucocorticoidea y de la CRH, debido a cambios de las estructuras neuronales hipotalámicas, demostrables por estudios experimentales, donde se ha podido observar, que en ratas, aparece destrucción neuronal de la hipófisis anterior por infecciones virales.

Los intentos de tratamientos de la fatiga crónica con antidepresivos, en especial de los de tipo IRSS, han sido mucho más exitosos, que con las interleukinas o con agonistas colinérgicos, que estimulan la síntesis, la CRH.

La CRH está, no solamente presente en el hipotálamo, sino también en el sistema límbico y la amígdala, zonas que habitualmente controlan los afectos y las conductas. Resumiendo, se pudo establecer en el síndrome de fatiga crónico las siguientes alteraciones:

- 1) disminución de la CRH,
- 2) cortisol bajo,

- 3) ACTH vespertino alto,
- 4) test de ACTH con una respuesta exagerada al cortisol, y
- 5) test de estimulación de la CRH con respuesta aplanada de la ACTH, similar a la de un patrón depresivo. Por consiguiente, se podría postular al síndrome de fatiga crónica como una insuficiencia suprarrenal leve de origen secundario.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-3. Hormona liberadora de adrenocorticotrofina (CRH) / Pánico, fobia social, estrés postraumático
Pánico, fobia social, estrés postraumático

Es probable que el estrés y el pánico no tengan las mismas alteraciones en este eje.

No hay una demostración cabal de la elevación del cortisol urinario de 24 hs., ni de la positividad de la prueba de Inhibición a la dexametasona en pánicos o en fóbicos.

Sin embargo el aumento del cortisol urinario se observa más en pacientes con ansiedad de tipo anticipatoria y en los que han tenido intentos suicidas. Así por ejemplo el nivel de los 17 - hidrocorticoides urinarios se eleva de manera significativa en los períodos previos a los intentos suicidas.

Cuadro 14. Alteraciones neuroendocrinas en los desórdenes de pánico, fobia social y estrés post-traumático.

	EjeHipotálamo-Hipódiso-Suprarrenal		
	Desorden de Pánico	Fobia Social	Estrés post-traumático
CRH	Normal		↑
Test de CRH	ACTH aplanada		↑
Test dexametasona	No supresor	No supresor	No supresor
Cortisol plasmático	↑	Normal	↑
Control urinario	↑	Normal	Normal

PSIKOLIBRO

los antidepresivos.

Los síntomas del hipotiroidismo y de la depresión se pueden superponer. Solamente la pérdida de peso, la hiperorexia y el insomnio, son síntomas más característicos de la depresión que del hipotiroidismo.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicoinmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-4. Eje
hipotálamo-hipófiso-tiroideo
2-4. Eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo**

Su estudio es imprescindible en los trastornos maniaco-depresivos, en el trastorno de pánico y en la depresión recurrente, así como también en el monitoreo del tratamiento de pacientes medicados con litio.

La glándula tiroidea tiene, como función más importante, el almacenaje de yodo para la síntesis, almacenaje y secreción de tiroxina (tetraiodotironina o T4). Esta hormona es fundamental para el desarrollo celular, ya que estimula el consumo de oxígeno, y produce una rápida respuesta calorigénica, que puede impedirse cuando faltan las catecolaminas. Además interviene en los metabolismos proteico, graso, hidrocarbonado y tiene efectos sobre la piel, corazón y otros órganos. Fue necesario en los mamíferos desarrollar esta glándula interna (en los invertebrados formaba parte del sistema gastrointestinal) para almacenar yoduros, de no tan fácil obtención en la naturaleza como sí lo es la tirosina de los alimentos, ambos compuestos necesarios para la formación de las hormonas tiroideas.

Durante el embarazo y el período neonatal la tiroxina puede atravesar la barrera hematoencefálica del niño, no así la del adulto. Su falta en el feto, impide la formación de la vaina mielínica, produciendo lesiones cerebrales irreversibles, como es el cretinismo. En el adulto, su falta ocasiona retardos, enlentecimiento de los pensamientos, psicosis y paranoias. Su exceso se caracteriza por presentarse con irritabilidad e hipersensibilidad al calor. Puede disminuir el umbral epiléptico, empeorar la enfermedad de Parkinson y precipitar la tiroxicosis con o sin exofaltmos. En la mayoría de los casos se asocia con nerviosismo, hiperhidrosis, taquicardia, temblores y bocio.

La relación del eje hipotálamo - hipófiso - tiroideo con los trastornos afectivos se basa en los siguientes hallazgos:

- 1) Los pacientes, que poseen alteraciones hipotiroideas, presentan frecuentemente síntomas depresivos, y pueden semejar los criterios para depresión mayor.
- 2) Algunos pacientes con trastornos afectivos presentan anomalías en este eje.
- 3) Las hormonas tiroideas se usan para tratar la depresión o potenciar los efectos de

Cuadro 15. Eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo

Signo y síntomas del hipotiroidismo y la depresión		
Hipotiroidismo	Depresión	Comunes a ambos
Edema	Pérdida de peso	Animo depresivo
Intolerancia al frío	Aumento del apetito	Pérdida de placer e interés
Pelo quebradizo	Insomnio	Aumento de peso
Pérdida de las cejas		Disminución del apetito
Piel gruesa y seca		Hipersomnia
Bradicardia		Constipación
Insuficiencia cardíaca		Disminución de la libido
Reflejos enlentecidos		Anergia y fatiga
		Pérdida de la concentración
		Ideación suicida
		Delirios

**Cuadro 16. Eje - Hipotálamo - hipófiso - tiroideo
(Tomado de Leibenluft)**

PSIKOLIBRO

Grado de hipotiroidismo en pacientes bipolares							
Estudio	Año	Pacientes (n)	%	% hipotiroidismo			Ciclizador rápido
				mujeres	I	II	
Cho	1979	16	100	31	---	---	si
Cowdry	1983	24	83	50	42	---	si
Joffe	1988	17	41	---	---	---	no
Wehr	1988	51	92	47	---	---	no
Bartalena	1990	11	100	36	---	---	no
Bauer	1990	30	83	23	27	10	si
Coryell	1992	45	71	16	---	---	no
Kusalic	1992	10	70	---	50	10	si

Cuadro 17. Eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo TRH (Síntesis y excreción)

Vías aferentes del SNC (Ac, NA, 5-HT, GABA, encefalinas. Inhibida por la somatostatina)

- 1 Neuronas productoras de TRH (núcleo paraventricular del hipotálamo)
 - 1 Plexo sanguíneo hipotálamo-hipofiscal
 - 1 Plexo sanguíneo portal de la adenohipófisis
- 1 Receptores a TRH en las células tirotropas de la adenohipófisis
 - 1 Síntesis y excreción de TSH
 - 1 Sistema sanguíneo periférico
- 1 Receptores a TSH en las células tiroideas
 - 1 Síntesis y excreción de T3 y T4
- 1 Potenciación de AD (Estimulación beta-adrenérgica)

Por otra parte síntomas del hipotiroidismo como son el edema, la intolerancia al frío, el pelo quebradizo y las alteraciones cognitivas, puede llegar a confundirse con la demencia o la pseudodemencia.

Las células productoras de TRH, ubicadas en la región supraventricular del hipotálamo son estimuladas por las vías aferentes del SNC -mediadas por números neurotransmisores, como son la AC, la NA, la 5-HT, el GABA y las encefalinas, e inhibidas por la somatostatina (cuadro 17).

Luego de su excreción, es transportada humoralmente desde el plexo sanguíneo

hipotalámico-hipofiseal al portal de la adenohipófisis, donde se une a receptores específicos de las células tirotropas para permitir la síntesis y excreción de la TSH al sistema sanguíneo periférico. La TSH se unirá a los receptores específicos, en las células tiroideas, donde permitirá la síntesis y excreción de la T3 y la T4. Esto último mediado por la adenilciclasa-calcio dependiente (el litio actúa en este nivel y puede impedir esta acción y provocar un hipotiroidismo con aumento consecutivo de la TSH) (cuadro 17).

Esta estimulación, producida por las hormonas tiroideas, permite potenciar el tratamiento antidepresivo debido a que actúa sobre las acciones betaadrenérgicas de los receptores, potenciando así dicha transmisión neuroquímica. Por consiguiente en la depresión resistente, deberá vigilarse durante el tratamiento de potenciación el cambio de fase, ya sea como prevención de un posible trastorno bipolar encubierto, o un pasaje a la manía en un paciente maniaco-depresivo, que ha evolucionado con una depresión resistente.

La secreción de hormona tirotrófica (TSH) depende de la hormona de liberación hipotalámica (TRH) y del feedback negativo de la triiodotironina (T3) y de la tiroxina (T4).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoendocrinología. Psiconeuroinmunología / 2-4. Eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo / Test de estimulación de la hormona Liberadora de Tirotrófina (TRH)

Test de estimulación de la hormona Liberadora de Tirotrófina (TRH)

La secreción de TRH está regulada por la noradrenalina, la dopamina e inhibida por la somatostatina (2, 6, 34).

El test de estimulación de TRH, consiste en administrar 200-500 ug de TRH de manera intravenosa por la mañana, luego de obtenerse el valor basal de Tirotrófina (TSH) de paciente. Posteriormente, se extraen muestras sanguíneas, cada 30 minutos por espacio de 2-3 hs; o se realiza una determinación nocturna, a las 23 hs., y se calculan las diferencias respecto al valor basal de TSH. La prueba se considera normal, cuando las diferencias son menores a 5-7 uU/ml; disminuida (hiporrespuesta o curva aplanada), cuando son mayores a 5-7 uU/ml; y aumentada con cifras mayores a 15 uU/ml.

De esta manera se pueden diferenciar 2 tipos de respuestas:

- 1) la del hipertiroidismo precoz y la de la depresión mayor (25-30 %) donde aparece una curva aplanada, y
- 2) la del hipotiroidismo primario y la de algunos casos de depresión mayor (menos del 15 %), donde los valores de TSH aparecen aumentados. En este último caso, es conveniente investigar la posibilidad de un hipotiroidismo subclínico, debido a tiroiditis asintomáticas (cuadro 18).

El hipertiroidismo raramente se confunde con una enfermedad psiquiátrica, ya que los

diagnósticos diferenciales son la ansiedad y el pánico. Excepcionalmente, el hipertiroidismo puede confundirse con la fase hipomaniaca de un trastorno Bipolar I o II.

La hipersecreción de la hormona liberadora de TSH (TRH) en la depresión mayor, produce una regulación descendente ("down regulation") de los receptores a TRH en la hipófisis anterior, lo que ocasiona la hiporrespuesta de la hormona Tirotrófica (TSH). Este aumento de la TRH se pudo comprobar en el LCR de pacientes depresivos. Otras hipótesis, que justifiquen la inhibición de la secreción de la Tirotrófica (TSH), como son la hipercortisolemia o la secreción aumentada de somatostatina, no han podido demostrarse.

Los pacientes hipotiroideos pueden confundirse con depresivos y ser tratados erróneamente con antidepresivos. Entre un 8 y 14 % de pacientes deprimidos tienen hipotiroidismo de grado III, llegando hasta el 20 % en depresiones resistentes, es por ello, que actualmente el eje tiroideo debe ser evaluado de manera rutinaria en los pacientes depresivos y obviamente en forma seriada en los que están medicados con litio (cuadro 19).

Algunos investigadores sostienen que se pueden determinar los niveles sanguíneos de la hormona Tirotrófica (TSH), por el método ultrasensible de radioinmunoanálisis (IRMA, Improvement Radioimmunological Assay), siendo el mismo suficientemente sensible, como para no ser necesaria la prueba de estimulación de la TRH.

Por consiguiente las alteraciones más comunes en este eje en la depresión mayor (cuadro 20) son:

- 1) Una prueba de estimulación con la Hormona Liberadora de Tirotrófina (TRH) anormal.
- 2) Una incidencia aumentada de tiroiditis (presencia 4 veces mayor, de anticuerpos antitiroglobulínicos).
- 3) Un aumento de la TRH en líquido cefalorraquídeo.
- 4) Una disminución de la Hormona Tirotrófica (TSH) por la noche.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroimmunooncología / 2-4. Eje
hipotálamo-hipófiso-tiroideo / Potenciación del tratamiento antidepresivo con
hormonas tiroideas**

*Potenciación del tratamiento antidepresivo
con hormonas tiroideas*

Desde que en 1969, Goodwin y Prange utilizaron la T3 para acelerar la respuesta a la imipramina, numerosos estudios, sobre todo en mujeres, se sucedieron con eficacias

terapéuticas diversas, que oscilaron entre el 25 % y 91 %.

Potenciación del tratamiento antidepresivo por Triiodotironina (T3)

Estudio	Antidepresivo	T3:dosis (mg)	Estudio (n)	Mejorías(%)
Earle,1970	Imipramina	25	Abierto	56
Banki, 1975	Varios	20-40	Abierto)	75
Banki, 1977	Amitriptilina	20	Controlado	70
Ogura, 1974	Varios	20-30	Abierto	66
Tsutsui, 1979	Varios	5-25	Abierto	91
Goodwin, 1982	Varios	25-50	Doble ciego	67
Schwarcz,1984	Desimipramina	25-50	Abierto	50
Thase, 1985	Imipramina	25	Controlado	25
Gitlin, 1986	Imipramina	25	Doble ciego (c/placebo)	Sin diferencias

PSIKOLIBRO

El tiempo de tratamiento necesario con hormonas tiroideas, para probar si existe potenciación de los antidepresivos, en pacientes con depresión resistente sin alteraciones tiroideas, oscila entre las 2 y 4 semanas, debiendo realizarse la suspensión de las mismas, de manera paulatina con dosis decrecientes.

La utilización de la sal sódica de la triiodotironina (T3), denominada liotironina, en dosis de 25 a 50 microgramos por día, parece ser más efectiva que la de la levotiroxina (T4), usada de 50 a 100 microgramos por día. La T3, sin embargo, puede producir una mayor desinhibición e irritabilidad que la T4.

En el clásico estudio de Joffe en donde se estudiaron 38 pacientes con depresión resistente que no obtuvieron respuestas efectivas con antidepresivos convencionales, los

decrementos de los puntajes de la escala de Hamilton fueron significativamente mayores, con T3 (53 %) que con T4 (19 %) (28).

Se cree que podría haber una relación entre anomalías tiroideas y ciclizadores rápidos, ya que se ha comprobado, que las mismas son de utilidad en el tratamiento del trastorno bipolar con ciclización rápida. No está dilucidado si esta mejoría podría deberse al efecto de la T3 o T4 o a la concomitancia del trastorno con hipotiroidismos subclínicos, no investigados en este tipo de pacientes.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-4. Eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo / Anorexia nerviosa

Anorexia nerviosa

El eje tiroideo, y en particular la tiroides, no se alteran por el hambre o la desnutrición. Lo que se produce es una abrupta disminución periférica de la conversión de Tiroxina (T4) en Triiodotironina (T3), ya que normalmente entre el 80-90 % de la T3, se forma por la desiodización periférica de la T4.

Cuando existe privación importante de carbohidratos se forma una T3 inactiva, lográndose así una notable baja de consumo de oxígeno o metabolismo, que remedian a los síntomas hipotiroideos (piel y pelo seco, constipación, bradicardia, intolerancia al frío, hipercolesterolemia e hiperlipoproteinemia).

A diferencia del hipotiroidismo, que aparece con una disminución de la T3 con aumento de la hormona tirotrófica (TSH), en la anorexia nerviosa los valores de T3, T4 y TSH son normales.

El eutiroidismo permite conservar, como en enfermedades comunes de origen no tiroideo, la masa muscular durante los períodos de hiponutrición de la anorexia nerviosa, por lo que estas alteraciones se han denominado "síndrome de enfermedad eutiroides".

No es conveniente en estos casos la administración de T3, pues lo único que se conseguirá será un aumento del catabolismo proteico. En los períodos de mejoría, con ganancia de peso corporal, pueden aparecer picos elevados de T3 y una prueba de estimulación a la Hormona Liberadora de Tirotrófina (TRH) con respuesta aumentada de la Tirotrófica (TSH).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-4. Eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo / Efectos adversos del litio

Efectos adversos del litio

El tratamiento con sales de litio en los pacientes tratados por largos períodos de tiempo, puede llegar a ocasionar un ligero bocio, eutiroides, ya que al impedirse la liberación de la tiroxina por la glándula tiroides, debido a un bloqueo del AMPc-dependiente, se produce un incremento de la liberación de TSH hipofisaria. El litio puede también impedir la captación de yodo por la glándula tiroides y la iodización periférica de la T3.

Además de la evaluación previa a la instauración del tratamiento con litio, que incluye las determinaciones de T3, T4, T4 libre, TSH y anticuerpos antitiroides, se recomienda monitorear cada 6 a 12 meses los niveles de TSH de ser posible por el método ultrasensible, a fin de poder detectar hipotiroidismos subclínicos y realizar el tratamiento apropiado con hormonas tiroideas.

Cuando se administra litio, la glándula tiroides, sigue respondiendo, pero con menor intensidad. Sólo en tratamientos de más de 5 a 10 años de duración, se pueden observar alteraciones tiroideas. La alteración más común es la hipersecreción de TSH en mujeres mayores de 40 años. Los valores más altos de TSH los presentan los pacientes bipolares del tipo ciclizadores rápidos. La corrección del hipotiroidismo no implica un mejoramiento del fenómeno de ciclización.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-5. Eje hipotálamo-hipófiso-somatotrófico

2-5. Eje hipotálamo-hipófiso-somatotrófico

La hormona de crecimiento está disminuida en mujeres con depresión mayor.

Se ha observado que pacientes adultos, deficientes en Hormona de Crecimiento (HC),

(GH, Growth Hormone), presentan una disminución del bienestar psíquico, que llega a afectar su calidad de vida produciendo aislamiento social, inestabilidad emocional y disturbios en su vida sexual, síntomas que son comunes a los observados en la depresión.

La secreción de HC está estimulada por la noradrenalina, la dopamina, la serotonina y es influenciada por otros factores, tales como el estrés, el ejercicio, la hipoglucemia, los estrógenos, los glucocorticoides y las hormonas tiroideas. Por el contrario es inhibida por la acetilcolina, la somatomedina y la somatostatina.

Es difícil responder, si el impacto psicológico que genera la baja estatura -en una sociedad que prefiere a los altos-, altera la regulación hipotalámica por una sobrecarga emocional de sobreexigencia permanente con descargas noradrenérgicas, o por el contrario la deficiencia genética de HC altera la homeostasis psicológica, como es la normalidad en las reacciones de alerta, vigilancia y ansiedad.

En la evaluación de niños normales que habían tenido baja estatura (pero sin historia de desnutrición ni expuestos a traumas psicológicos y/o físicos, en que la HC esta disminuida), se comprobó que los padres habían sido tratados por ansiedad, pánico o fobia social.

En perros pointers alimentados normalmente, pero expuestos "a tareas que producen nerviosismo" en comparación con controles, desarrollaron niveles bajos de HC y la relación entre las mediciones de la masa craneana y el resto del cuerpo estaba disminuida.

En ratas el bloqueo de la HC incrementa la reacción al miedo y disminuye el crecimiento en comparación con los controles.

En un estudio realizado con 10 pacientes, que en su infancia recibieron HC, por déficit de estatura padecieron en su adultez de trastornos de pánico, ansiedad o fobia social. En cambio en niños con ansiedad, a los que se le administró HC por déficit de talla los síntomas de ansiedad y agitación mejoraron, y luego de la suspensión de la de HC empeoraron.

Parece ser, entonces que determinados cambios en la ansiedad están asociados con variaciones de los niveles de HC y que los mismos dependen de la regulación de neurotransmisores a nivel hipotalámico.

Ya es conocido que niños expuestos a traumas psicológicos y/o físicos pueden desarrollar estaturas por debajo del promedio. Similares hallazgos aparecen en niños con severos trastornos de ansiedad. Estos pacientes mejoran la sintomatología luego del tratamiento con HC.

El eje hipotálamo-hipofiso-somatotrófico ha sido estudiado en forma basal y dinámica, y fueron descriptas alteraciones en la respuesta de la HC a la hipoglucemia insulínica, l-dopa, clonidina y otros neuropéptidos hipotalámicos como son las hormonas liberadoras de tirotrófina (TRH), de hormona de crecimiento (GHRH) y de hormona luteinizante (LHRH). Si bien los niveles basales de HC son normales algunos estudios han descripto

diferentes alteraciones en el perfil secretorio en 24 hs.

Mendlewicz describió la presencia de hipersecreción diurna sin modificaciones en la cantidad de HC secretada durante la noche, mientras que Rubin en 1990 no encontró diferencias significativas en los perfiles secretorios en 24 hs. Otros autores evaluaron solamente el período nocturno coincidiendo en que habría una menor secreción de HC durante este período.

A raíz de estos resultados contradictorios realizamos un estudio que consistió en la medición de la secreción diurna y nocturna de GH en 10 mujeres perimenopáusicas que presentaban depresión mayor según el DSM-IV, todas ellas de peso normal y libres de enfermedades sistémicas y controles en 4 mujeres de igual edad.

Cinco de ellas nunca habían recibido medicación antidepresiva y las cinco restantes fueron estudiadas, luego de un período de 30 días libre de medicación. 8 pacientes fueron catalogadas como unipolares y 2 como bipolares. La edad promedio de las pacientes fue de 50 y la de las controles de 49.5 años.

Para la evaluación de la GH las pacientes ingresaron al laboratorio a las 8 hs. del día e que se realizó la prueba. En una vena superficial del antebrazo se colocó un catéter estéreo que se conectó a una bomba de extracción continua para la determinación de concentraciones integradas. Las muestras fueron luego recolectadas cada 30 min. Las pacientes guardaron reposo relativo durante las horas diurnas y su alimentación fue a libre demanda.

Se estudiaron, además de los pulsos de HC, los ejes tiroideo, suprarrenal y el ritmo circadiano de cortisol. La prueba a la dexametasona fue normal en nueve de las 10 pacientes estudiadas. No encontramos diferencias significativas en los niveles de cortisol luego de la prueba de dexametasona entre depresivos y controles, excepto en un paciente que se encontró elevada la TSH, en las demás fue normal.

Las pacientes depresivas secretaron menos HC en 24 hs. que las controles. Al analizar la producción diaria de HC se observa que las pacientes depresivas presentan una disminución estadísticamente significativa de la producción hormonal durante las 24 hs. Este descenso de la HC total, se produjo principalmente a expensas de la HC nocturna, es decir las mediciones de todos los pulsos entre las 22 y 10 de la mañana. La secreción diurna de los pulsos, entre las 10 y 22 hs., también mostró tendencia a la disminución, pero no alcanzó niveles estadísticamente significativos al compararlas con el grupo control. No encontramos, que las pacientes bipolares incluidas en nuestro estudio, presentaran un perfil secretorio que las diferencie del resto del grupo.

Como se observa en los valores individuales de las 10 pacientes los valores son muy inferiores a las de del grupo control.

Se concluye que en las condiciones de esta investigación:

- las pacientes con trastorno depresivo mayor, presentan una disminución de la secreción total de HC, fundamentalmente a expensas del período nocturno.

- Y que la modificación del patrón secretorio, podría deberse a cambios en los neurotransmisores que se encontrarían involucrados en la depresión, como son la adrenalina y serotonina, que son estimulantes de la secreción de HC.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-5. Eje hipotálamo-hipófiso-somatotrófico / Prueba de la clonidina

Prueba de la clonidina

De las pruebas psiconeuroendocrinológicas, que se han intentado realizar para conocer el estado funcional de los receptores en el eje hipotálamohipofiso-somatotrófico, se destaca netamente la de la estimulación con clonidina, con la medición de la hormona de crecimiento antes y después de la misma.

La respuesta de la HC a la estimulación por clonidina es un índice indirecto de la actividad del receptor alfa 2-adrenérgico del sistema de neurotransmisión catecolaminérgico del hipotálamo.

La ansiedad incrementa los disparos de noradrenalina (NA) del locus coeruleus, que localizado en la protuberancia controla con sus fibras aferentes la corteza cerebral, el sistema límbico, el hipotálamo, el cerebelo y la médula espinal. En condiciones normales, el descenso de los niveles de NA está asociado al aumento de los receptores alfa 2. Por el contrario, un aumento de los niveles de NA disminuirá la cantidad de los receptores alfa 2.

La estimulación permanente que realiza la NA, a nivel del hipotálamo, en las condiciones de pánico o depresión, produce una regulación descendente ("down regulation") con disminución de los receptores alfa 2 postsinápticos.

Cuando se estimulan los receptores con un agonista, como es la clonidina, en dosis de 2 (g/kg. por vía IV (alrededor de 150 (g en alrededor de 10 minutos), a pacientes con depresión o pánico, habrá menor cantidad de receptores disponibles para ser estimulados, de esta manera se excreta menor cantidad de hormona liberadora de HC hipotalámica, por consiguiente la adenohipófisis liberará una menor cantidad de Hormona de Crecimiento. Se dice entonces que existe una hiporrespuesta o un aplanamiento de la curva de HC. El valor máximo de HC aparece entre los 30 y 60 minutos, y se considera una hiporrespuesta cuando el pico es inferior a 5 mg/ml.

El modelo del pánico será similar al de la depresión: un aumento de los niveles de NA con un descenso de los receptores alfa 2. La prueba no es totalmente específica, ya que

aparece también aplanada en el desorden de pánico, en algunos casos de fobia social y en el trastorno obsesivo-compulsivo.

La característica de persistir alterada la respuesta, a pesar de la mejoría de la depresión, la convierte en un "marcador de vulnerabilidad". En cambio, la prueba de inhibición a la dexametasona, aparece como un "marcador de estado", ya que se normaliza con la mejoría de los síntomas depresivos.

Existe una relación directa entre la HC y la ACTH, a través del estrés que presentan los individuos a partir del nacimiento. Los valores disminuidos de la HC predisponen a los trastornos por ansiedad

Habría que realizar la prueba de la clonidina en pacientes que presenten vergüenza, rubicundez, hipersudoración, o mutismo selectivo, ya que estos síntomas podrían interpretarse como grados leves de fobia social o de pánico.

Una respuesta normal de HC, a la estimulación por clonidina, de un paciente depresivo constituye un buen índice de elección de un antidepresivo de tipo inhibidor de la recaptación serotoninérgica (ej. IRSS), en tanto que una respuesta anormal de la prueba no indica la elección de un antidepresivo inhibidor de la recaptación noradrenérgica (ej. desimipramina).

Se ha observado aumento de HC luego de la administración de desimipramina en sujetos normales. Ello se puede atribuir al mejoramiento de la transmisión noradrenérgica. Con el tratamiento antidepresivo se permitiría la normalización de la respuesta de la HC, debido a la sensibilización del receptor alfa 2-adrenérgico.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-5. Eje hipotálamo-hipófiso-somatotrófico / Anorexia Nerviosa

Anorexia Nerviosa

La desnutrición y el hambre estimulan la liberación de la FH, que se normaliza rápidamente con la ingesta de carbohidratos. La presencia de niveles elevados de HC y cortisol, diferencian la anorexia nerviosa del hipopituitarismo, ya que en este último ambos están disminuidos.

Con la administración de glucosa, se puede observar un aumento paradójico de HC y de TRH. En realidad éstos son mecanismos de contrarregulación de neoglucogénesis, frente al peligro que entraña la hipoglucemia por desnutrición. Por otra parte la HC y la somatomedina estimulan la movilización de los ácidos grasos en forma sinérgica con los esteroides sexuales en la pubertad.

Resumiendo, las alteraciones que presenta en la depresión mayor en el eje hipotálamo-somatotrófico son las siguientes:

- 1) Disminución de los pulsos nocturnos de HC
- 2) Aumento de los pulsos diurnos de HC
- 3) Hiporrespuesta de la HC, a la estimulación por clonidina
- 4) Disminución de la Somatostatina en LCR
- 5) Hiporrespuesta de la HC, a la estimulación por hormona liberadora de HC

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroimmunooncología / 2-6- Eje
hipotálamo-hipófiso-gonadal**
2-6- Eje hipotálamo-hipófiso-gonada

Hay una estrecha relación entre el eje con los trastornos premenstruales y de la alimentación, ya que ambos mejoran con la administración de antidepresivos.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroimmunooncología / 2-6- Eje
hipotálamo-hipófiso-gonadal / Anorexia nerviosa**
Anorexia nerviosa
(para tratamiento ver cap. 10)

Para lograr una eclosión menstrual adecuada en la pubertad es necesario un tejido adiposo y nutrición adecuadas. La amenorrea secundaria en las mujeres y la impotencia en los hombres es considerada dentro del diagnóstico de la anorexia nerviosa. La amenorrea está asociada a una marcada reducción de los niveles de estradiol y a la ausencia de progesterona plasmática.

La secreción de LH cambia su patrón de liberación, según sea la pérdida de peso. Cuando se llega a perder el 45 % del peso corporal, los pulsos de la hormona luteinizante pasan a ser continuos -del tipo puberal o prepuberal en lugar de los habituales pulsos diurnos y nocturnos de la mujer adulta. La respuesta a la estimulación por LHRH es de tipo

aplanada para la LH y FSH, demostrando así el origen hipotalámico o suprahipotalámico de la anorexia.

La disminución del estradiol se asocia a una disminución del calcio óseo, con una desviación del estradiol a estrona en lugar de estriol. La 2 hidroxiestrona (que aparece también en el hipotiroidismo) produce:

- a) una ligazón a los receptores estrogénicos, pero sin ejercer la función biológica del estriol;
- b) inhibe la tirosina-hidroxilasa y la catecol-co-metil-transferasa (COMT) que son de fundamental importancia en el proceso de neurotransmisión noradrenérgica.

Recién cuando se logra recuperar el 70 % del peso corporal, se observan picos de LH por arriba de lo normal, con la estimulación de las hormonas liberadoras gonadotróficas (semejanza de lo que ocurre durante la pubertad).

Cuando se logra restituir en un 80-90 % el peso corporal, se obtiene un patrón de respuesta adecuada y deberán pasar aun años, hasta conseguir una normalización de los periodos menstruales.

Dado que la administración de naloxano, que es un bloqueante de endorfinas, permite restablecer los pulsos de LH, se presume que la hipoactividad LHRH se debe en realidad a una hiperactividad de los sistemas endorfinicos, los cuales son potenciados por la melatonina, ya que alimenta su secreción diurna y nocturna.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroimmunooncología / 2-6- Eje
hipotálamo-hipófiso-gonadal / Síndrome de tensión premenstrual (trastorno
disfórico premenstrual)**
Síndrome de tensión premenstrual
(trastorno disfórico premenstrual)

El síndrome de tensión premenstrual es un trastorno caracterizado por un conjunto de síntomas emocionales, conductales y somáticos, que aparecen sobre la terminación de la fase lútea del ciclo menstrual y desaparecen después del comienzo de la menstruación. Es necesario que la fase folicular no presente síntomas para poder hacer el diagnóstico.

El DSM-IV diferencia el "síndrome de tensión premenstrual" [exacerbado por un trastorno mental, o por una enfermedad médica asociada (hipotiroidismo, cáncer, etc.) del "trastorno disfórico premenstrual", en base a la gravedad sintomática y a la incapacidad mayor de este último, ya que ambos comparten los mismos criterios diagnósticos, denominándose

"disforia" a un estado de ánimo desagradable (con tristeza, ansiedad o irritabilidad).

Por ahora, las mujeres que completan los criterios diagnósticos del "trastorno disfórico premenstrual" se catalogan como un "trastorno depresivo no especificado", lo cual significa un listado sintomático incompleto de los criterios para el "episodio depresivo mayor" del DSM-IV, ya que el comité de expertos afirma que " [...] todavía no se dispone de suficiente información, como para avalar la inclusión de la propuesta como categoría oficial o eje del DSM-IV.

Si bien es cierto, que aún no se puede afirmar, que el trastorno se deba específicamente a un desbalance endocrinológico puro, lo cierto es que el mismo Manual informa que el 75 % de las mujeres describen cambios emocionales durante el período premenstrual, que el síndrome abarca entre el 20 y el 50 % de la población normal (promedio: mujeres de 30 años) y que de un 3 a un 5 % cumplen con los criterios para el "trastorno disfórico premenstrual".

El estado de ánimo depresivo, la letargia con hipersomnia y los cambios del apetito (en especial, los atracones, con afinidad por los glúcidos) ponen a este trastorno muy cerca de la "depresión atípica ", aunque se exige que los síntomas afectivos deben ser acompañados por alteraciones somáticas (tensión mamaria, cefalea, edema de extremidades, etc.) y presentarse, de manera regular, durante varios períodos menstruales, con el comienzo en la fase lútea y desaparición después del inicio de la menstruación (ver cap. 17, 17-2).

La supresión de la ovulación produce alivio de los síntomas premenstruales ya que si se administra un análogo de la hormona LHRH, como es el leuprolide, que suprime el ciclo ovulatorio, las pacientes que no presentaron menstruaciones por el bloqueo del ciclo ovulatorio, mejoraron los síntomas de sofocónes, turgencia mamaria, depresión, ansiedad y nerviosismo, en cambio en las que presentaban depresión mayor, no hubo alivio sintomático. Ello demostraría que en las pacientes depresivas mayores la tensión premenstrual no depende del componente estrogénico, ya que el bloqueo de la LHRH no impide que persistan los síntomas de la tensión premenstrual, a diferencia del grupo control con tensión premenstrual que sí se alivia con el bloqueo de la LHRH.

Se han ensayado numerosos tratamientos; de todos ellos, los más documentados son los que abarcan drogas para la supresión de la ovulación (estrógenos, progestágenos, análogos de LHRH) y psicofármacos para ser usados durante todo el ciclo (antidepresivos, alprazolam, buspirona). De los antidepresivos usados con mayor éxito se destacan los IRSS (ver cap. 17, 17-3).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-7. Efectos neuroendócrinos por la administración de psicofármacos
2-7. Efectos neuroendócrinos por la administración de psicofármacos

Es importante el control de los efectos secundarios producidos por los psicofármacos sobre los ejes endocrinos, dado que su administración, en la mayoría de los casos, no implica la suspensión, sino el control adecuado de los mismos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-7. Efectos neuroendócrinos por la administración de psicofármacos / Antipsicóticos
Antipsicóticos

El efecto más comúnmente observado durante el tratamiento con neurolepticos es el aumento de la excreción de la prolactina hipofisaria, debido a que la dopamina, al ser bloqueada por el antipsicótico, no puede producir la inhibición tónica que realiza sobre la hormona. Participan de este bloqueo los sistemas:

- a) el nigroestriado, que produce los síntomas extrapiramidales,
- b) el mesocorticolímbico, que con sus proyecciones al núcleo accumbens y a la corteza regula el ánimo, los impulsos y las funciones cognitivas, y
- c) el túbero-infundibular, que actúa sobre el hipotálamo y la hipófisis.

Además disminuyen los niveles de las hormonas Luteinizante y de la Foliculo-estimulante, con la consiguiente producción de amenorrea en las mujeres e inhibición del orgasmo en ambos sexos.

Los grupos fenotiazínico, butirofenónico y benzamídico bloquean el receptor dopamínico con mayor intensidad que el grupo dibenzodiazepínicos (cuyo exponente es la clozapina) y el de los antidepresivos tricíclicos. (ver capítulo 5)

Cuadro 28. Efectos neuroendócrinos por psicofármacos

P S I K O L I B R O

Hiperprolactinemia	Síntomas
Por antipsicóticos	Galactorrea
Por antidepresivos tricíclicos	Amenorrea
	de LHRH y Testosterona
	Ginecomastia
	Tr. Sexuales
	Osteoporosis
	Aumento de peso

Tradicionalmente se concibe al receptor D2 como ubicado en el nivel postsináptico, dado que los fármacos antiparkinsonianos de reconocida eficacia terapéutica (agonistas dopaminérgicos) tienen todos una acción agonista D2, pudiendo combinar tanto un efecto agonista como antagonista sobre el receptor D1.

Se desprende de todo esto que existe una estrecha relación entre el perfil farmacológico in vitro de los distintos agonistas y su efecto sobre la actividad motora extrapiramidal. Esta diferente respuesta estaría condicionada por la relación entre la capacidad agonista o antagonista D1 y el efecto estimulador del receptor D2. Un adecuado equilibrio entre estos diferentes efectos sería fundamental para lograr una respuesta terapéutica cercana a la fisiológica.

Por último, y como perspectiva futura, se vislumbra a corto plazo la posibilidad de utilizar agonistas selectivos D1 o D2 e intervenir, mediante el uso de análogos peptídicos sintéticos (colecistoquinina), en la modulación de la actividad dopaminérgica en el nivel sináptico.

Los neurolépticos inhiben otros NT, en especial la noradrenalina (NA), la serotonina (ST) y la colecistoquinina (que es un mediador existente en todas las terminales dopaminérgicas).

No hay demostración de que el tratamiento crónico con neurolépticos pueda provocar cáncer de mama o adenomas hipofisarios lactotropos. Cifras de prolactinemia de 3 dígitos tendrán que ser observadas para descartar la presencia de hipertrofias o adenomas prolactínicos.

Las hiperprolactinemias prolongadas pueden producir osteoporosis, por lo que se deberá evaluar, en las mujeres menopáusicas la administración combinada de estrógenos, calcio y vitamina D.

El efecto antipsicótico crónico depende del bloqueo de la DA en el sistema límbico. La elevación crónica de la prolactina (en especial en la mujeres), con antipsicóticos comunes

o los de acción prolongada, provocan un aumento del turn-over de DA en las neuronas túbero-infundibulares, luego de 12 a 24 horas de haberse producido las elevaciones de la prolactinasérica.

Existe un nivel de tolerancia muy amplio para los efectos extrapiramidales y el aumento de la prolactina dependen de la dosis, sexo, duración y forma de administración de los antipsicóticos usados. La respuesta de prolactina a la TRH fue normal en pacientes que recibieron neurolépticos durante 5 a 25 años.

Resumiendo, la determinación de prolactina es útil:

- 1) para diferenciar los antipsicóticos típicos de los atípicos (éstos no aumentan la prolactina),
- 2) para predecir el tipo de respuesta con una dosis única de antipsicóticos,
- 3) para correlacionar los niveles plasmáticos de antipsicóticos durante su administración crónica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-7. Efectos neuroendócrinos por la administración de psicofármacos / Agonistas dopaminérgicos

Agonistas dopaminérgicos

Para que el neuroléptico ejerza su acción es necesario que atraviese la barrera hematoencefálica. La domperidona, usada como antiemético, es un bloqueador dopaminérgico periférico, por lo tanto no tiene acción sobre la prolactina. Es importante conocer estas diferencias, ya que existen en el mercado farmacéutico numerosas combinaciones con neurolépticos y domperidona, que pueden actuar sobre la prolactina.

Los pacientes con hiperprolactinemia, y que igualmente necesitan ser medicados con antipsicóticos, deberá evaluarse corregirla, siempre y cuando los síntomas de la misma sean molestos e interfieran con la vida habitual del paciente.

La levodopa es un precursor de la dopamina. Seguramente también produce noradrenalina, ya que luego de su administración aumentan los niveles de HVA y de MOPEG. La levodopa es capaz de desencadenar episodios maníacos en enfermos con

depresiones de tipo bipolar, así como crisis psicóticas con alucinaciones, descritas en los pacientes con enfermedad de Parkinson. El paciente "convive" con las alucinaciones -ya que la administración de levodopa es de por vida-, en general con poca angustia y buena distancia afectiva de ellas. A veces es necesario continuar su administración; entonces será imprescindible el empleo de antipsicóticos (clozapina). La levodopa no produce efectos antidepresivos útiles, y puede tener, según algunos autores, un efecto sobre el retraso psicomotor en pacientes con ácido homovanílico disminuido.

La bromocriptina fue el primer agonista que se utilizó como inhibidor de la secreción de prolactina. Partiendo de la hipótesis de que involucra a la dopamina en la enfermedad bipolar, se la ha ensayado en dosis de 2,5 a 10 mg/día también en las depresiones bipolares. Los resultados han sido contradictorios, y una revisión reciente de la literatura al respecto, sigue consignando que la utilidad antidepresiva de la bromocriptina debe ser aún demostrada. Se debe comenzar con dosis bajas de 1,25 mg/d de bromocriptina y los incrementos semanales deben ser de alrededor de 1,25 mg/día.

El pergolide tiene una mayor vida media plasmática (de 15 a 40 hs.), en comparación con la de la bromocriptina que es de 6 hs. y del lisuride que es de 2 hs.

Para su administración se debe tener en cuenta la vida media y los efectos adversos como son las náuseas, vómitos y la hipotensión ortostática. La somnolencia es mayor con el lisuride y la probabilidad de extrasistolias ventriculares están descritas con el pergolide (ver cap. 19, 19-7)

Resumiendo, la determinación de prolactina es útil*

- 1) para diferenciar los antipsicóticos típicos de los atípicos (éstos no aumentan la prolactina),
- 2) para predecir el tipo de respuesta con una dosis única de antipsicóticos,
- 3) para correlacionar los niveles plasmáticos de antipsicóticos durante su administración crónica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-7. Efectos neuroendócrinos por la administración de psicofármacos / Antidepresivos Antidepresivos

Casi todos ellos alteran los niveles basales de prolactina, hormona de crecimiento y cortisol ya que actúan sobre mecanismos serotoninérgicos, noradrenérgicos,

histaminérgicos y dopaminérgicos de manera preferencial, por lo cual el tratamiento prolongado pueden alterar algunas de las respuestas hipotálamo-hipofisarias.

Los antidepresivos heterocíclicos pueden en forma aguda aumentar los niveles de prolactina en sujetos normales y en pacientes depresivos.

La cloimipramina es 5 a 10 veces más potente que la desimipramina. Este efecto más potente sobre la prolactina se debería al mecanismo inhibitorio sobre la recaptación intersináptica de serotonina. Por el contrario el aumento de serotonina produce hiperprolactinemia.

El triptófano produce hiperprolactinemia por este último mecanismo. Por el contrario, el trazodone, de acción predominante antiscrotoninérgica, disminuye los niveles de prolactina.

El bupropion (Wellbutrin, EE.UU.), libera DA de las células túbero-infundibulare: inhibiendo así la secreción de prolactina y de esta forma sostiene, su tan bien propaganda carencia de efectos adversos en la esfera sexual (aunque se recomienda su uso con precaución ya que dosis altas pueden disminuir el umbral epiléptico).

Los antidepresivos administrados de forma crónica, pueden aumentar los niveles de prolactina, pero nunca llegar a los niveles que lo hacen los neurolépticos.

Los IMAO elevan la prolactina en el humano y la inhiben en las ratas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-7. Efectos neuroendócrinos por la administración de psicofármacos / Disfunciones sexuales por antidepresivos

Disfunciones sexuales por antidepresivos

Los nuevos antidepresivos trajeron gran alivio sintomático, al no presentar los molestos efectos adversos anticolinérgicos de los antiguos tricíclicos, pero lamentablemente, los IRSS en especial presentan efectos secundarios sobre la sexualidad, especialmente trastornos del orgasmo y de la eyaculación, que recién se evidenciaron con su uso en el transcurso de tiempo. Así, por ejemplo, el prospecto original de la fluoxetina presentaba alrededor del 8 %, en comparación con placebo. Hoy esta cifra trepa al 36 % de disfunciones sexuales en dosis terapéuticas y seguramente el porcentaje se eleva aún más, en pacientes de edad y con medicaciones o enfermedades asociadas.

Sin embargo ya era conocido este efecto de los inhibidores de la recaptación serotoninérgica, ya que en 1987 en un estudio con cloimipramina en pacientes

obsesivo-compulsivos, se describe que, el 96 % de los pacientes presentaron alguna alteración en el área sexual.

Se desconoce la incidencia exacta de los trastornos sexuales por antidepresivos, a pesar de ser una realidad clínica de reconocimiento relativamente frecuente. Su reconocimiento es importante si se quiere mejorar la adherencia al régimen terapéutico. Esto es crítico para personalidades paranoides o bien en personas susceptibles a este tipo de efectos. Se han comunicado variadas alteraciones sexuales: disminución de la libido, dificultades en la erección, anorgasmia y retardo de la eyaculación, entre las más frecuentes. También pocos casos de anestesia peniana, eyaculación dolorosa y hasta orgasmos espontáneos o aumento de la sexualidad. Se sabe que las funciones adrenérgica y dopaminérgica resultan esenciales para la erección, y que el sistema alfa I-adrenérgico es mediador de la eyaculación así como el serotoninérgico inhibitorio, pero las interrelaciones son múltiples, complejas y poco conocidas.

Se tiene noción de que un fármaco dopaminérgico, el bupropión, no se asocia a quejas de disfunciones sexuales, así como también el nefazodone (Serzoneo, EE.UU.) La anorgasmia sería más común con serotoninérgicos y las dificultades en la erección con anticolinérgicos o noradrenérgicos, apareciendo priapismo con trazodone.

Corno antídotos se han ensayado varios fármacos con éxito relativo, todos ellos en condiciones no ciegas. Los fármacos colinérgicos, como la neostigmina y el betanecol, sólo ocasionalmente han resultado útiles en disfunciones de la erección.

La ciproheptadina, antagonista serotoninérgico e histamínico-1, revirtió anorgasmias en pacientes que tomaban fluoxetina, imipramina, nortriptilina, fenelzina y otros. Se utiliza en dosis de 4 a 12 mg una hora y media antes de la relación sexual. También se obtuvieron éxitos con yohimbina en la disminución de la libido inducida por fluoxetina o clorimipramina, ilustrando la complejidad del mecanismo.

La amantadina -agonista dopaminérgico- ha mostrado asimismo alguna utilidad.

Sin embargo estas alteraciones no dependen exclusivamente de las hormonas en juego, sino más bien de los neurotransmisores involucrados.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-7. Efectos neuroendócrinos por la administración de psicofármacos / Hormona antidiurética (HAD) (Arginina-Vasopresina)

*Hormona antidiurética (HAD)
(Arginina-Vasopresina)*

Las células que producen HAD se encuentran en el hipotálamo y su neurosecreción es transportada, a través de la eminencia media del lóbulo posterior de la hipófisis.

Su regulación depende de los osmorreceptores del órgano vascular de la lámina terminal subfórnica y subcomisural, que están continuamente censando la osmolaridad del líquido cefalorraquídeo, que refleja el estado de hidratación del organismo.

En caso de hiperosmolaridad, la HAD aumenta, para poder reabsorber más agua por el riñón y mejorar la concentración sanguínea de sales.

Los fármacos que afectan su secreción son la carbamazepina, las fenotiazinas, los IMAO, los barbitúricos y los opiáceos.

En cambio el litio (en forma similar al sodio), puede actuar en diferentes formas:

- 1) disminuyendo la sensibilidad del riñón a la HAD por inhibición de la adenilciclasa tubular renal,
- 2) produciendo tina diabetes insípida de causa nefrogénica,
- 3) aumentando la aldosterona y la renina, no pudiéndose descartar una acción central inhibitoria sobre la HAD.

Los síntomas que produce este exceso de excreción son la retención de agua, la bioponotremia y las alteraciones cognitivas concomitantes siendo el tratamiento la privación de agua.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-8. Psiconeuroinmunooncología

La ayuda psicofarmacológica deberá integrarse a un plan terapéutico global del paciente oncológico, ya que deberá ayudar al mejoramiento de la calidad de vida, a través de la psicoterapia y del tratamiento específico, para no interactuar, a nivel neuroquímico, con factores de la proliferación o mutación celular.

El concepto de comunicación bidireccional establece que las modificaciones en el estado de la mente inducirían cambios neurobiológicos en el cerebro y a su vez estos cambios generarían múltiples alteraciones en el sistema inmunitario. E inversamente las modificaciones o alteraciones del sistema inmune afectarían al SNC, cerrándose así el arco de la comunicación bidireccional (psiconeuroendocrinoinmunología).

Frecuentemente se sostiene que el estrés estaría relacionado con el ulterior aumento de la posibilidad de desarrollos neoplásicos. Sin embargo esta hipótesis, fuertemente sostenida tanto a nivel de divulgación popular como científica, no pudo aún ser demostrada fehacientemente.

Durante los últimos veinte años se han publicado numerosos trabajos que sostienen que el estrés podría ser casi directamente asociado al desarrollo de enfermedades tumorales. Una revisión adecuada y exhaustiva de los mismos ha demostrado fallas metodológicas graves que invalidan su resultado. Algunos de ellas son: falta de grupos controles, adecuados seguimientos clínicos, escasos números de sujetos investigados, escasos entrecruzamientos de relaciones causales, pseudo ponderaciones estadísticas, tomadas como resultados significativos, etc.

Sin embargo, si se quiere hablar de estrés y cáncer habría que establecer un muy adecuado criterio de descripción para evaluar qué tipo de estímulo estresante podría relacionarse con una modificación de las células NK (natural killers), de los linfocitos T, de los linfocitos T-helpers con la producción tumoral.

Es conocido que las fibras simpáticas originadas en el SNC inervan directamente órganos linfoideos como el bazo, el timo y la médula ósea.

La respuesta linfocitaria defensiva no depende sólo del antígeno sino de la respuesta inmunitaria mediada por moléculas como las citoquinas y de cambios conductuales que altera el eje neuroendocrino con la activación de los ejes hipofiso-córtico-suprarrenal, tirotrófico, prolactínico, etc.

Las células del sistema inmunitario (SI) contienen en su superficie un conjunto de receptores especializados para diferentes neurotransmisores, neurohormonas y neuropéptidos, producen mensajeros químicos llamados citoquinas (monoquinas; interferón; interleuquinas 1,2, etc.). Ello es necesario para poder reconocer lo que es propio, de lo que no lo es.

Este tipo de acción está mediada por los linfocitos B y T, que tienen receptores proteicos de reconocimiento ligados a la superficie o membrana celular: los linfocitos B que producen una respuesta inmunitaria de tipo humoral con la secreción de las inmunoglobulinas (IgA, IgD, IgM, etc.) y los linfocitos T (que nacen en la médula ósea y completan su desarrollo en el timo) son los encargados de interactuar con los macrófagos y reconocer sustancias antigénicas para inducir la producción de la interleuquina-1 y actuando sobre la subpoblación de los linfocitos Thelper o CD4+ inducen la producción de otras citoquinas (interleuquina-2, 4; y-interferón) que activan la proliferación de linfocitos T ya que los T-helpers no tienen capacidad de destrucción antigénica.

Las lesiones en la región hipotalámica anterior, inducen un decremento de las respuestas inmunitarias caracterizada por la disminución de la proliferación de linfocitos T y de los NK, por lo que se puede afirmar que este tipo de acciones podrían estar mediadas por los neuropéptidos originados en esta región.

La interleuquina-1 (IL-1), produce fiebre por acción directa sobre el hipotálamo (efecto secundario frecuente en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia con interleuquina); liberación de hormona liberadora de corticotrofina (CRH) y acciones sobre la citoarquitectura del sueño.

La interleuquina II (IL-2) produce como respuesta autócrina, a la señal de calcio y proteinoquinasa, la mitogénesis de los linfocitos T y NK determinando de esta forma una respuesta proliferativa específica. También se especula que el AMP cíclico desempeñaría un papel de segundo mensajero en la IL-2 en estrecha relación con las acciones en el SNC.

Los estímulos psicológicos actúan directamente sobre el SNC, a través de la vía hipotalámica, de las modificaciones hormonales, de los neurotransmisores y de los inmunoneuropéptidos (llamados así porque también los producen las células del SI) modifican la capacidad/ calidad de la respuesta del sistema inmunitario frente a un agente agresor. El concepto de comunicación bidireccional se explicaría por este tipo de acciones combinadas y directas de las citoquinas sobre el SNC.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-8. Psiconeuroinmunooncología / Acciones de los neurotransmisores sobre el sistema inmunitario

*Acciones de los neurotransmisores
sobre el sistema inmunitario*

En relación a los neurotransmisores, se han encontrado receptores beta-2 adrenérgicos en linfocitos B, T-helpers y en T-supresores, en macrófagos y en neutrófilos. Debido a esta gran cantidad de receptores adrenérgicos las catecolaminas actuarían como reguladores del SI, en tanto que las citoquinas y otros neurotransmisores lo harían sobre el segundo mensajero como es el AMPc

Si bien hacen falta más estudios, se presume que fármacos que actúen sobre la inhibición de recaptación de noradrenalina, podrían relacionarse con la producción de anticuerpos.

Un estudio en humanos demostró que la inyección de noradrenalina, produjo un transitorio incremento en la circulación sanguínea de linfocitos, monocitos y un decremento

en la proliferación de células T, CD4+ y T-helpers. Las diferentes respuestas que se obtienen a la estimulación de noradrenalina, dependen del tipo de célula inmune y de la sensibilidad de su receptor, pudiendo entonces caracterizarse por un aumento o inhibición de la reacción inmunológica.

El fosfatidil-inositol (IP), que induce a la hidrólisis para la formación de inositol trifosfato (IP3), que a su vez incrementan los valores de calcio y de diacilglicerol (DAG) cumpliría un papel muy importante en la activación de linfocitos B y T, por vía de receptores propios para antígenos.

La serotonina puede estimular o inhibir al SI. Existen estudios que demuestran que la serotonina aumenta la mitogénesis por estimulación, mientras que otros trabajos afirman un decremento de los anticuerpos. Tal vez lo más interesante, es volver a destacar que la serotonina tiene efectos positivos y negativos sobre la reacción inmunológica.

Existen investigaciones donde se comprobó un feedback negativo, entre las concentraciones de interferón y serotonina: la fagocitosis, que depende de la serotonina, aumenta a concentraciones menores que a mayores de interferón. El aumento de serotonina endógena puede disminuir la síntesis de interferón

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroimmunooncología / 2-8. Psiconeuroimmunooncología / Acciones del sistema endocrino sobre el sistema inmunitario

*Acciones del sistema endocrino
sobre el sistema inmunitario*

La hormona liberadora de corticotrofina (CRH) se produce por neurosecreción en el núcleo paraventricular del hipotálamo, en la corteza cerebral y en tejidos periféricos. La interleuquina-1 produce liberación de CRH, cuyo objetivo inmediato sería la inmunosupresión a un nivel fisiológico. Durante el estrés, con el aumento del cortisol plasmático se corre el riesgo de suprimir en forma indefinida los mecanismos de defensa.

La inyección intraventricular de CRH produce una elevación periférica de las catecolaminas dando por resultado un decremento en la actividad de los NK (de gran importancia en su antagonismo contra el factor de crecimiento tumoral).

Los corticoesteroides se asocian al aumento del estrés. Desde el punto de vista inmunológico, están relacionados con el SI, tanto con la inmunosupresión (disminuyendo las respuestas), como con la estimulación del sistema, por tener un efecto directo sobre la secreción de inmunoglobulinas.

Mientras algunos estudios demuestran efectos inhibitorios de los corticoesteroides sobre la IL-1, otros indican que la administración de glucocorticoides serían nocivos para el sistema inmunológico, ya que reducirían el número de linfocitos en el timo, en el bazo y en la sangre periférica. Asimismo concentraciones elevadas de glucocorticoides, inducirían a la muerte celular de los linfocitos T.

Es conocido que los glucocorticoides en dosis terapéuticas altas producen inmunosupresión, mientras que en niveles fisiológicos, inmunostimulación.

Otros estudios señalan que la ACTH puede disminuir la expresión de los linfocitos, la producción de anticuerpos, alterar la función de los linfocitos B y la producción de interferón, sugiriendo esto un factor complejo para la actividad antitumoral.

En relación a los inmunoneuropéptidos, existe sustancia P, calcitonina, neuropéptidos Y, colecistoquinina, neurotensina (sustancias normalmente contenidas en las neuronas), en el tejido linfoide de muchas especies, incluido el hombre.

La sustancia P, cuyo desorden metabólico a nivel neurobiológico, está relacionado con diferentes enfermedades psiquiátricas, participa como mediador en la liberación de la "mast-cell" en los procesos de inflamación.

En relación a la hormona de crecimiento, se ha visto que las alteraciones de la misma podrían determinar una disminución de la reacción inmunológica. Se observó que la hipofisectomía disminuye la respuesta inmune en animales y que la estimulación posterior con hormona de crecimiento y prolactina, aumenta la reacción de la proliferación de las células así como también de la producción de IL-2, medida por el test de estimulación a la sustancia mitogénica concavalina-A.

Concomitantemente con el mejoramiento de la hormona de crecimiento, se produce un aumento de la generación y actividad de linfocitos T, y macrófagos productores de interferón- γ .

La prolactina, ha sido identificada en macrófagos y en linfocitos B y T. La inhibición de la secreción de prolactina por parte de la hipófisis, produce un efecto de disminución de la respuesta inmunológica. El tratamiento con fármacos dopaminérgicos, que inhiban la secreción de prolactina como es la bromocriptina, aumenta el número de muertes seguidas por infección, estando ello determinado por la disminución de los macrófagos y la producción de interferón.

La prolactina es necesaria para la producción de IL-2 y células T. Los anticuerpos antiprolactina, inhiben la proliferación de linfocitos B y T. Los linfocitos son una fuente extrahipofisaria de prolactina conocida como "prolactina-like" (de iguales características a la hormona original) como de utilidad para que el SI aumente la reproducción de células inmunitarias.

La prolactina se contrapone a los efectos inmunosupresores de los corticoides, estando disminuida en el estrés.

La ciclosporina (utilizada en procesos infecciosos), podría producir una regulación descendente de los receptores de prolactina en los linfocitos. En tanto que los efectos de la inmunosupresión de la ciclosporina, son bloqueados por la acción de prolactina.

Los péptidos opioides están presentes en la hipófisis, cerebro y médula suprarrenal. El estrés aumenta las beta-endorfinas y el ACTH produciendo disminución de las células NK. En pacientes oncológicos el estrés es un factor que debiera evitarse, ya que puede aumentar el factor de crecimiento tumoral por falta del control inmunológico del mismo, por la disminución de las células NK. Esta disminución, que provoca un aumento de ACTH y la liberación de péptidos opioides, puede ser bloqueada con el uso de naloxona.

La melatonina se relaciona con el SI a través de la regulación de los ritmos circadianos. La inhibición de la síntesis de melatonina, producida por el aumento de los ciclos de oscuridad o farmacológicamente por los (P-bloqueantes, disminuye la respuesta inmunológica y la producción de anticuerpos. La melatonina durante la noche, aumenta la producción de anticuerpos, estimula la actividad de los linfocitos T-helpers y la síntesis y liberación de péptidos opioides específicos.

La melatonina desempeñaría un papel importante en la defensa contra los factores de estrés ambiental. El aumento de glucocorticoides exógenos o por la acción aguda del estrés, tiene efectos negativos sobre el SI. Estos efectos de los glucocorticoides pudieron ser bloqueados por la administración de melatonina.

De esta forma se comprueba que la glándula pineal, a través de la secreción de melatonina, antagoniza los efectos inmunosupresores del estrés agudo estimulando los péptidos opioides, siendo la melatonina la que aumentaría la afinidad de los receptores opioides para sus ligandos. La activación de los receptores opioides podría aumentar la actividad linfocitaria.

Los bloqueantes opioides, como por ejemplo la naltrexona, son antagonistas de la melatonina, por lo cual existiría un sistema de comunicación bidireccional entre el sistema opioide y la glándula pineal para mantener regulado el SI.

Son interesantes las investigaciones sobre la localización de un agente genético supresor asociado a la progresión del cáncer como son las terapias de contratranscripción genética sobre células tumorales, para aquellas células que son resistentes a la quimioterapia y a la terapia radiante. Esta terapia genética es una buena aproximación, para lograr el "suicidio" genético, de las células tumorales que han cambiado su transcripción. Ello es un intento de modificación de la fuente de expresión genética, a través de metabolitos proteicos o enzimas de conversión, que intentarían modificar la alteración y el atipismo de las células tumorales.

Existen un grupo de oncogenes implicados con la carcinogénesis (con el factor de crecimiento tumoral y la alteración en la expresión génica). Los oncogenes podrían haber sido activados por diferentes mecanismos y la persistencia del estímulo estresante o modificador de la expresión normal de los genes inmediatos (Immediately early gens), se los relaciona al cáncer de colon y al gástrico. (ver cap. 1, 1-13).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroinmunooncología / 2-8. Psiconeuroinmunooncología / Relaciones entre el estrés y los procesos neoplásicos

*Relaciones entre el estrés y
los procesos neoplásicos*

Sólo el estrés crónico o con el de característica "inescapable" sería el único que estaría asociado a una modificación neurobiológica, que irrumpiría en la promoción inadecuada del aumento de estimulación aberrante del citosol hacia el núcleo, cambiando así la expresión génica con ulterior alteración SI.

Existen estímulos precisos y específicos para desencadenar estrés, según la especie y la tipología. El estrés es en general, pero no de manera uniforme, inmunosupresor. Sería el estrés inescapable el que puede provocar una supresión de la mitogénesis de la linfoproliferación.

Diferentes estudios pudieron comprobar que los sucesos cotidianos del ciclo vital (life events) pueden desencadenar respuestas sobre el SI. Así por ejemplo: la pérdida de cónyuge, la disrupción marital y la mala relación de los vínculos matrimoniales, decrecen la respuesta inmunológica antigénica, producen hipercortisolemia, disminuyen de manera significativa la proliferación de los NK (como respuesta a la prueba de estimulación por el mitógeno concanavalina-A) y se asocian a significativos decrementos de linfocitos T-helpers.

Algunos investigadores relacionan el aumento de incidencia del cáncer de mama en mujeres, con vida matrimonial conflictiva, si bien ello es controversial, ya que en los últimos diez años la progresión del mismo es muy alta y los motivos aún permanecen inciertos (una de cada ocho a nueve mujeres padecerá la enfermedad).

La aflicción permanente es reconocida como una causa significativa estresante y se la ha descrito como un factor de riesgo de inicio y de progresión del cáncer. Existe en estos pacientes una alteración de la inmunidad con reducción de la actividad de los NK, linfocitos T y T-helper. Asimismo, se relacionó el alto puntaje en la escala de depresión de Hamilton, con la disminución de los linfocitos T y de los T-helper en estos pacientes.

La aflicción permanente abarca diferentes poblaciones como la de las perturbaciones en los vínculos de pareja, el de los cuidadores de pacientes terminales con enfermedad de Alzheimer, la población de personas desocupadas, etc.

En lo que respecta al grupo de sujetos con parejas en crisis se desprendería que, los

sujetos con buenos vínculos en su vida marital, tendrían menor riesgo de contraer cáncer que los de vínculos conflictivos. Este último grupo presenta un mayor riesgo en hombres y mujeres con edades superiores a los 75 años. En las investigaciones se efectuaron mediciones sobre las células NK el cortisol plasmático, el test de respuesta proliferativa al mitógeno concavalina-A o a la fitohemaglutinina. Sin embargo sólo se pudo comprobar las alteraciones del SI, en especial la disminución de las NK, en aquellos sujetos estresados, que presentaban importantes niveles de aflicción y abatimiento, demostrando así una vulnerabilidad recíproca psicoimmunológica. Aún con todo lo señalado, no se debería realizar una lectura directa de inmunodeficiencia y comienzo de actividad neoplásica, ya que un sistema inmunológico disminuido por el estrés permanente o inescapable no implica el comienzo de una enfermedad proliferativa.

En relación a la depresión como factor de riesgo para contraer cáncer, ocurre algo similar que con el estrés. El tema es controversial, ya que hay estudios que afirman esta relación y otros que, en cambio, sostienen lo contrario.

Se conoce que los pacientes con diagnóstico de depresión mayor presentan:

- 1) Mayor sensibilidad de los receptores P-adrenérgicos en los linfocitos.
- 2) Un decremento del porcentaje de células T y Thelper.
- 3) Un decremento de la mitogénesis linfocitaria, comprobada por los tests de estimulación proliferativa.

Sin embargo, datos recientes tomados en una población de casi 10.000 mujeres, seguidas por un período de 14 años, no han podido encontrar ninguna asociación entre el MMPI, en la subescala de depresión, con el cáncer de mama. Asimismo, otro investigador que evaluaron poblaciones con más de 500 sujetos durante 5 años, con escalas de autoadministración de síntomas depresivos, tampoco han podido de establecer coincidencias.

En cambio otros autores en poblaciones más pequeñas, que no llegan a los 50 individuos, encontraron correlaciones entre síntomas depresivos y cáncer pero en depresivos graves con decrementos de la respuesta inmunológica asociada a disregulaciones de la hormona de crecimiento, la hormona luteinizante y los cambios en el eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo.

Sin embargo, se señala que los pacientes con más riesgo de decremento de linfocitos y aumento patológico del cortisol, serían los depresivos hospitalizados por largos períodos aunque estas alteraciones también podrían deberse a la hospitalización.

Por consiguiente, la población que presentaría deficiencia inmunológica y que habría que controlar con mayor cuidado serían los pacientes con:

- a) depresión severa,

- b) con depresión primaria de comienzo tardío, y
- c) con períodos de largo tiempo de hospitalización.

Estos tres criterios son los únicos en los cuales puede documentarse fehacientemente una relación entre depresión y decremento de la respuesta inmunológica, ya que en sujetos sanos no se puede afirmar que la depresión aumente el riesgo de cáncer.

Otro problema es la depresión, en el paciente con enfermedad neoplásica, ya que en estos pacientes la depresión moderada o severa, a cualquier edad, puede afectar la respuesta al tratamiento quimioterápico, psicooncológico e inmuo-oncológico.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicoimmunoendocrinología. Psiconeuroimmunooncología / 2-9. El paciente oncológico

2-9. El paciente oncológico

El abordaje psicofarmacológico y psicoterapéutico en los pacientes oncológicos tiene efectos directos sobre la calidad de vida y efectos indirectos sobre el tiempo de supervivencia.

Se deben distinguir dos campos precisos y delimitados en los estudios de los pacientes con cáncer:

- a) los que abarcan la génesis, y
- b) los que se refieren al paciente oncológico.

En el primer grupo se estudia a los sujetos no enfermos, pero con riesgo de contraer la enfermedad. En el segundo el sujeto ya es paciente, dado que ha contraído la enfermedad.

Existen numerosos estudios que indican que el estrés y la depresión de estos pacientes están directamente asociados al pronóstico y evolución de la enfermedad y a la respuesta del tratamiento y cantidad de tiempo de supervivencia.

En forma similar a lo que sucede con los estudios, que investigan la relación es y la génesis del cáncer, existen aquí también pocos estudios con rigurosidad metodológica

para tomar sus resultados en cuenta, ya que la bibliografía es superabundante, pero notablemente controversia].

Así por ejemplo pacientes con cáncer de mama que presentan un espíritu combativo de lucha, demuestran mayor sobrevida que aquellas pacientes desesperadas o con sensación de indefensión. Sin embargo otro estudio presenta resultados contrapuestos ya que se comprobó que pacientes depresivos y ansiosos, que recibieron terapia radiante, no mostraron mayor mortalidad que el grupo con menores síntomas de depresión y ansiedad, en un seguimiento realizado durante tres años.

Bajos niveles de adecuación, de continencia social y de fatiga, asociados a de depresión, fueron considerados por otro investigador, como predictores de mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama. Se demostró que existiría una correlación entre los factores de estrés y depresión, con presencia de 3 de los ítems, ya que se encontró un 30 % de disminución de la activación de las células NK y linfocitos T. En este grupo aparecen con mayor frecuencia metástasis, que en otro grupo, con el mismo estado de enfermedad, pero sin los ítems descritos anteriormente.

Otros investigadores encontraron que altos niveles de estrés y baja continencia socio-familiar disminuyen la actividad de las células NK y el pronóstico empeoró en mujeres con cáncer de mama.

Los estudios practicados en animales de experimentación demuestran que el estrés aumenta la velocidad de mutación y el potencial carcinogénico.

Existen diferentes mecanismos inmuno-antitumorales relacionados con el factor de necrosis tumoral (TFN) y con el factor de crecimiento tumoral (TGF):

- 1) macrófagos, relacionados en el control del desarrollo tumoral;
- 2) citoquinas, interconectadas y relacionadas con la regulación celular, la inflamación, la reparación de tejidos, la inmunorrespuesta y que pueden producir anti-proliferación o pro-proliferación de diferentes células tumorales;
- 3) Interleuquinas: la activación de macrófagos y monocitos con la interacción de los linfocitos T producen la interleuquina 1, que al actuar sobre los Thelper induce la producción de la IL 1 y 4 e interferón (IFN). Los linfocitos helpers, pueden producir IL-2 e IFN (Th-1 y 2), IL- 4 y 5. Las IL-1 y 2 están relacionadas con la proliferación antitumoral, la IL-4 con la activación de las células T y NK, la IL-6 con los factores de crecimiento de las células B y T, las IL-7, 10 y 12 con el factor de crecimiento de células T e inducción de las NK (Lymphokine activated killer, LAK). Por el momento sólo la IL-1, 2 y 4 están relacionadas con el tratamiento.

La IL-2 lleva la señal mitogénica para activar la proliferación de los linfocitos T. La LAK es activada por la proliferación celular después de un tratamiento con IL-2 y fue relacionada con remisiones en pacientes con melanoma y cáncer renal.

Existe un concepto fuertemente sostenido en ámbitos preferentemente de investigación

psicológica, que la psicoterapia individual o grupal (en combinación o no con psicofármacos), estaría directamente asociada a la evolución del paciente oncológico y al tiempo de sobrevida.

Los estudios realizados en diferentes poblaciones con variedad de neoplasias (mama, colon, melanoma, próstata, anexiales, colo-rectales, pulmonar, estomacal, pancreático y metastásicas) con diferentes tipos de psicoterapias (dinámicas individuales o grupales, individual estructurada, comportamental especializada en oncología, entrenamiento en resolución de conflictos, estructurada educativa, no estructurada psicoanalítica, familiares, entrenamiento asertivo, anti-pensamientos invasivos, desensibilización, soporte expresivo, sofrología, psicoanalítica grupal) que utilizaron una muestra de 1.810 pacientes, no han podido documentar que la psicoterapia sola o en combinación con psicofármacos, haya tenido incidencia directa en la sobrevida del paciente.

Por el contrario, no hubo diferencias en términos generales en la cantidad de tiempo de sobrevida del grupo que recibió psicoterapia comparativamente con aquél que no la recibió (26b, 33a).

En cambio sí se demostró que el efecto de la psicoterapia mejoró notablemente la calidad de vida, con respecto del grupo control que no recibía psicoterapia.

En el grupo que recibió psicoterapia se reportó:

- disminución de pensamientos intrusivos,
- disminución de la ansiedad,
- actividad sexual aun durante la enfermedad,
- menores problemas con la inducción de náuseas por la quimioterapia,
- decrecimiento del vómito anticipatorio a la quimioterapia,
- decrecimiento de la fatiga y de la fobia,
- mejor respuesta para enfrentar problemas.

Un solo estudio demostró un aumento del tiempo de sobrevida en mujeres con cáncer de mama. El grupo que recibió psicoterapia tuvo un promedio de sobrevida de 1.104 días (36,8 meses), mientras que el grupo que no recibió psicoterapia -que partió del mismo estado-, tuvo un promedio de sobrevida de 558 días (18,3 meses).

En la actualidad los nuevos psicofármacos que aparecen en el mercado son estudiados experimentalmente desde el punto de vista de la carcinogénesis, de la mutagénesis y sobre la fertilidad. Estas investigaciones, realizadas en diferentes especies constan en los prospectos e información al médico, realizados por las empresas farmacéuticas.

Se deberían tomar en cuenta criterios de selección muy especializados para el abordaje psicofarmacológico del paciente con cáncer, ya que se ha demostrado que el uso por tiempo prolongado de antidepresivos, benzodiazepinas y/o neurolépticos, puede alterar la función inmunológica y desarrollar tanto efectos antiproliferación de células tumorales,

como efectos de pro-proliferación de éstas, al aumentar el factor TGE

Algunos autores sostienen que el uso de antidepresivos y tranquilizantes durante tiempo prolongado podría aumentar un tipo de cáncer epitelial de ovario y el decremento de la función inmune.

Si se toma en cuenta que en el tratamiento oncológico una de las vías de inactivación tumoral, puede ser la inmunodefensa o el desarrollo de factores inmuno-antitumorales, se comprenderá la contradicción de medicar durante largo tiempo a estos pacientes con psicofármacos, sin embargo el efecto antiemético de algunos neurolépticos así como también de la metoclopramida es bien conocido.

Sin embargo, esta forma de uso esta contraindicada para prevenir los vómitos inducidos por quimioterapia en pacientes pediátricos, por la posibilidad de la producción de reacciones extrapiramidales. Es por ello que se aconsejan inhibidores selectivos 5-HT₃

El uso de antidepresivos en pacientes con cáncer es frecuente. Sus indicaciones, no sólo están referidas al tratamiento de la depresión, sino también al tratamiento del dolor. Los tricíclicos son frecuentemente utilizados. El aumento de la noradrenalina modifica la transmisión de los ganglios espinales (vía de] dolor) y además el uso de tricíclicos, asociados a la morfina, aumenta la concentración plasmática de esta última.

También es común la asociación de anticonvulsivantes, antidepresivos tricíclicos y opiáceos. Esta combinación produce una disminución del dolor agudo. El tiempo de analgesia se logra recién a las 48 horas, aunque, sus mejores efectos aparecen al finalizar la primera semana.

De la revisión bibliográfica de los últimos años sobre la utilidad de los antidepresivos sobre la promoción o inhibición del cáncer, sólo aparece una correlación positiva de la amitriptilina con el aumento de la frecuencia del cáncer de mama y de hígado. Específicamente la amitriptilina, fue selectivamente asociada como promotora del factor de crecimiento tumoral (TGF).

La fluoxetina y la cloimipramina pueden actuar aumentando la proliferación tumoral de ciertas neoplasias, así como también como agentes antineoplásicos de otros tipos de cáncer.

Los antidepresivos más recomendados en el tratamiento del paciente oncológico son la imipramina y el citalopram, ya que ambos demuestran tener propiedades antineoplásicas.

Un abordaje especializado, realizado por un equipo con entrenamiento específico en psicobiooncología, podría mejorar el estado psicoinmunológico del paciente y producir a través de esta vía indirecta una mejor respuesta al tratamiento general, una mejor performance inmunoantitumoral y fundamentalmente una mayor adherencia al tratamiento oncológico específico, factores que de ninguna forma hay que desdeñar, pero que distan mucho del falso concepto de que la psicoterapia tiene efectos directos sobre la sobrevida del paciente oncológico.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos

Psicofármacos Antipsicóticos

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-1. Esquizofrenia

3-1. Esquizofrenia

En la psicofarmacoterapia de la esquizofrenia, es recomendable considerar diferentes criterios psico-neuro-biológicos, con el fin de no abrir expectativas mágicas, sino las más adecuadas para cada paciente en particular.

Desde 1900, época en la que Kraepelin describió por primera vez la clínica de la demencia precoz, hasta el día de hoy, en que Crow establece las diferencias sintomatológicas y neuroquímicas de las esquizofrenias I y II, sigue siendo difícil su diagnóstico.

El enunciado propuesto por el DSM IV no alcanza para definir pronósticos ni conflictos intrapsíquicos, pese a que contribuyó a sistematizar la enfermedad.

El diagnóstico actual debería incluir los criterios:

- 1) fenomenológico o sintomático
- 2) conflictos intrapsíquicos
- 3) estructural
- 4) bioeléctrico
- 5) neuroquímico
- 6) psicofarmacoterapéutico

importantes para poder tratar adecuadamente a los pacientes psicóticos, ya que el criterio farmacológico variará según los síntomas sean en más (productivos), en menos (interfieran en la sociabilidad y/o los déficit ocupacionales), agudos (crisis), crónicos (profilaxis), etc.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-1. Esquizofrenia / Aspectos sintomatológicos

Aspectos sintomatológicos

Eugen Bleuler (1857-1939) estableció, al igual que Kraepelin, el diagnóstico de esquizofrenia basado en los signos deficitarios y no en los síntomas productivos, o positivos de la actual nomenclatura. Así, los síntomas patognomónicos fueron alteraciones en:

- 1) las asociaciones
- 2) los afectos
- 3) el fenómeno del autismo, y
- 4) la ambivalencia afectiva

Todos ellos contribuyen a una escisión mental que separa al enfermo de la realidad.

El hijo de Bleuler, Manfred, agregó a los síntomas anteriores otros dos:

- 5) la carga genética por sí sola no es patológica, siendo necesaria la aparición de factores estresantes para desencadenar la enfermedad, y
- 6) el paciente es quien "toma la decisión" de aislarse del mundo social.

Fue Kurt Schneider, en 1930, época que hacía referencia a los diferentes tipos de personalidad, quien remarcó la importancia de los síntomas positivos (alucinaciones y delirios) para el diagnóstico de esquizofrenia.

Estas categorías diagnósticas fueron luego incluidas en el DSM II y III. De esta forma, el diagnóstico de esquizofrenia y no de síndrome -como fue el de Bleuler- incluyó, para la escuela norteamericana, seis grupos de ítems, de los cuales cinco corresponden a síntomas positivos y uno solo a trastornos del pensamiento.

Fue Crow, a partir de 1980, quien correlacionó las características de los síntomas positivos con la estructura y neuroquímica cerebral.

Cuadro 1. Correlaciones clínicas y neuropatológicas de las esquizofrenias tipos I y II.

(Modificado de Crow)

	Tipo I Positiva	Tipo II Negativa
Historia familiar	Sociopatía	Psicosis mayores (excluidas psicosis afectivas)
Historia demográfica	Mayor número de internaciones y uso de psicofármacos	Hombres mayores
Estado premórbido	Labilidad afectiva Ira Ansiedad	Empobrecimiento afectivo Retardo motor Déficit cognitivos
Forma de comienzo	Agudo	Crónico tardío
Respuesta a los neurolépticos	Buena	Regular o mala
Daño cerebral	Químico: Dopamina alta	Estructural: ¿Daño neuronal irreversible?
Predicción crónica TC, RMN, PET, FPC, MCC	Déficit social ¿Normal?	Déficit ocupacional ¿Alterada

Las recientes investigaciones neurofisiológicas sobre esquizofrenia tienden a dar, a la diferenciación hecha por Bleuler, un renovado interés. La modificación de que los síntomas

primarios podrían ser entendidos como un trastorno básico del proceso de información y de integración cognitiva-funcional. Por lo tanto los delirios y las ideas paranoides podrían considerarse disfunciones cognitivas.

El delirio es esencialmente una equivocada e ilógica manera de pensar, y las ideas paranoides podrían entenderse como el resultado de focalizar la atención en donde otros verían aspectos intrascendentes.

Aún la alucinación ha sido entendida desde la teoría del procesamiento de la información.

Ultimamente se ha centralizado el estudio de la esquizofrenia en estos dos aspectos deficitarios: atención y procesamiento de la información. También estas disfunciones se interrelacionarían con otros centros que coordinan la atención, según la localización del estímulo visual y el lenguaje.

Se acepta que para una normal cognición se requiere una adecuada interacción entre el procesamiento del estímulo actual y la memoria almacenada de estímulos previos: información contextual (espacial y temporal), activación controlada y apropiada del material almacenado, variabilidad de respuesta, etc.

La función del hipocampo parece particularmente relevante para el modelo de cognición, ya que contribuirá al establecimiento de relaciones entre estímulos: espacio-tiempo, adentro-afuera, actual-pasado, etc.

Una implicancia terapéutica de estas conclusiones sería la siguiente:

Si el delirio esquizofrénico es secundario a un trastorno básico del proceso de información es posible encontrar drogas que corrijan el delirio sin influir sobre el trastorno básico. Desde que el efecto antidelirante de los antipsicóticos es correlativo al bloqueo de D2, es pertinente afirmar que la hiperactividad dopaminérgica está asociada al delirio, pero no al trastorno básico del proceso de información.

Sería interesante, entonces, buscar un tratamiento que actuara en ambos niveles y que corrigiera ambas situaciones, primaria y secundaria.

Se ha dicho que la esquizofrenia no debe ser entendida como una entidad homogénea, sino como un síndrome que puede incluir complejos variables en cuanto a su etiología y fisiopatología.

Ningún factor etiológico aislado pudo ser considerado como necesario y/ o suficiente.

El factor hereditario es un ejemplo. Nadie duda que existen factores genéticos que contribuyan en la producción esquizofrénica, pero este factor no está presente en todos los casos; aún más, si el rasgo de concordancia para esquizofrénicos en gemelos homocigotas es más alto que en gemelos heterocigotas, no llega a ser del 100 %. Esto parece indicar que el factor genético puede a veces ser un factor etiológico suficiente, mientras que en otros casos sólo es un factor contribuyente, y aunque las anomalías

cromosómicas existen, probablemente no sean relevantes en una razonable cantidad de pacientes.

Hay muchas discrepancias y hallazgos controvertidos en esta área.

Existen muchos hallazgos anatómicos y morfológicos relacionados o que se han relacionado con esta enfermedad:

- 1) Reducción del volumen craneal total.
- 2) Reducción de los lóbulos temporales, frontales, cerebelo (especialmente el Vermis).
- 3) Atrofia de los ventrículos (3' y laterales), a veces en la fase temprana de la enfermedad (en especial en el tipo II).
- 4) Atrofia de áreas corticales, frontales y/o temporales.
- 5) Asimetría cerebral total o parcial (normalmente el lóbulo frontal derecho y el frontal izquierdo son más grandes).
- 6) El lóbulo izquierdo aparece más afectado que el derecho.
- 7) Anormalidades neuronales:
 - a) densidad reducida en zonas corticales, compensada por un aumento de la glia, y
 - b) alteraciones a nivel de la de las células piramidales del hipocampo.

Estas alteraciones se atribuyen al trastorno del desarrollo, más que a lesiones degenerativas. Las mismas se producirían entre el segundo y tercer mes de gestación, por trastornos migratorios desde las capas profundas corticales.

Todas estas alteraciones no se encuentran en todos los pacientes y en algunos de ellas ninguna de éstas está presente. La evidencia más clara parece ahora centrarse en el hecho de que muchos pacientes esquizofrénicos sufren de un defecto en el desarrollo cerebral, lo cual puede deberse a un solo factor, el genético, por ejemplo, o quizás más frecuentemente a una combinación o a una interacción entre factores genéticos y ambientales.

Las anomalías morfológicas son más frecuentemente observadas en las formas simple, hebefrénica o desorganizada. Éstos son subtipos de enfermedad esquizofrénica caracterizados por un pobre funcionamiento premórbido, comienzo precoz, síntomas negativos y respuesta antipsicótica insatisfactoria (tipo II). Las anomalías morfológicas son menos frecuentes de encontrar en la forma paranoide, con mejor funcionalidad premórbida (tipo I).

¿Qué implicancias tienen estas alteraciones morfológicas en relación con el tratamiento, y en el posterior curso de la enfermedad esquizofrénica?

Probablemente la implicancia más obvia sea el signo negativo. Por el momento no existen medios de recomponer defectos innatos en el número de neuronas y/o sus conexiones.

Estas alteraciones ponen un límite a las posibilidades de mejoría funcional, que se puede obtener con medidas farmacológicas u otros tipos de tratamientos biológicos o psicosociales. Este techo, que representa groseramente el funcionamiento premórbido del paciente, puede progresar en distintas direcciones, teniendo en cuenta otros factores concomitantes que influyen sobre él.

La educación, el entrenamiento asertivo, el abordaje psicoterapéutico, etc., pueden compensar, en cierta medida durante bastante tiempo, lo que por otro lado no podemos ignorar: que en muchos casos, tal vez la mayoría, el defecto es progresivo llevando a la atrofia cortical.

Sabiendo que un adecuado abordaje de la enfermedad puede retardar o detener el efecto progresivo es muy importante instituir el tratamiento tan pronto como sea posible. Hay indicadores que demuestran que el tratamiento iniciado precozmente se asocia a una mejor respuesta aguda y a un mejor pronóstico a largo plazo.

Sin embargo, este hecho tampoco es inequívoco: hay pacientes con comienzo insidioso, progresivo deterioro e inherente mal pronóstico, que pueden responder favorablemente al tratamiento en el largo plazo, mucho más que pacientes con comienzo agudo, dramático en lo que esperaríamos mejor pronóstico.

Existe otro aspecto importante referido a la progresión de la esquizofrenia:

¿podríamos prevenir la progresión del defecto primario actuando terapéuticamente en el período comprendido entre el nacimiento y la maduración cerebral?.

La evidencia señala que una adecuada estimulación temprana puede modificar estructura y función. Hay una positiva correlación entre la riqueza y la complejidad del ambiente en el primer período de vida y la capacidad final del complejo desarrollo cerebral, no sólo funcionalmente sino también morfológicamente.

Entonces, es razonable asumir que el defecto primario de la estructura y funcionamiento cerebral en los niños pre-esquizofrénicos los lleve a tener una pobre interacción con el ambiente y a una menor estimulación positiva de éste, llevándolos a un círculo vicioso con efecto negativo sobre la maduración cerebral. Esta consecuencia podría prevenirse con un ambiente emocional, cognitivo e intelectualmente rico, antes de que el cerebro alcance su complejo desarrollo; llegado a este punto ya es tarde. Ésta no es una idea novedosa, lo que tal vez sea novedoso es el hecho de que el contexto influya a un nivel más profundo, el morfológico.

Las versiones nuevas del DSM-IV y del ICD-10 incluyen la presencia de síntomas negativos para el diagnóstico de esquizofrenia y en el DSM-IV:

- 1) delirios
- 2) alucinaciones
- 3) desorganización al hablar
- 4) conducta catatónica
- 5) síntomas negativos (embotamiento afectivo, alergia y pérdida volitiva).

El tiempo de duración de los síntomas se acortó a un mes (cuando antes se exigían seis) y aun a menos si los síntomas han sido tratados satisfactoriamente.

Ahora, en el DSM-IV se exigen dos ítemes para hacer el diagnóstico de esquizofrenia, y uno solo si los delirios son bizarros o las alucinaciones auditivas.

Los síntomas positivos, negativos y mixtos pueden agruparse como síndromes, como se observa en los siguientes cuadros (2, 3 y 4):

Cuadro 2. Síntomas positivos de la esquizofrenia tipo I

A) Uno de los siguientes síntomas predomina:
(La severidad se considera según la persistencia, frecuencia y efectos sobre el estilo de vida.)

- 1) Alucinaciones severas dominan el cuadro clínico.
- 2) Delirios severos (persecutorios, hipocondríacos, etc.)
- 3) Alteración marcada de] pensamiento abstracto.
- 4) Conductas bizarras y desorganizadas.

Cuadro 3. Síntomas negativos de la esquizofrenia tipo II

A) Uno de los siguientes síntomas está presente de forma marcada:

- 1) Alogia
(falta de espontaneidad y fluidez en el pensamiento y la conversación).
- 2) Anhedonia
(pérdida del placer, escaso contacto social).
- 3) Embotamiento afectivo
(falta de fluidez para expresar emociones).
- 4) Pérdida volitiva
(pérdida de la habilidad para empezar y terminar las tareas. Apatía, anergia).
- 5) Déficit atencional.

Cuadro 4. Síntomas de la esquizofrenia tipo mixto (Andreasen)

Se incluye en esta categoría a pacientes que:

- 1) no encuadran en los criterios del tipo I o positiva;
- 2) no encuadran en los criterios del tipo II o negativa;
- 3) tienen criterios de ambos tipos.

Las escalas que evalúan los síntomas positivos y negativos han podido demostrar que los pacientes esquizofrénicos poseen mayores puntajes de síntomas positivos y negativos que los enfermos maníacos y que los depresivos. Esto sustenta la hipótesis de que es muy difícil atribuir síntomas específicos a un determinado desorden psicótico. Síntomas delirantes y alucinatorios se presentan en enfermos maníacos y síntomas negativos aparecen en pacientes depresivos (ver escalas en cap. 1, 1-27).

Cuatro años después de haber recibido neurolepticos convencionales, según la diferenciación por las escalas de síntomas negativos y positivos, se concluye que los síntomas positivos disminuyen en un 50 %, en tanto que los síntomas negativos sólo lo hacen en un 21 %.

Existe una gran estabilidad de la dimensión de síntomas negativos comparada con la de síntomas positivos y con el síndrome desorganizativo. El síndrome negativo se ha relacionado con un déficit dopaminérgico, en la corteza prefrontal dorsolateral, con reducido flujo sanguíneo (más del lado izquierdo que del derecho), y evidencias neurológicas de apraxia y otros importantes déficit de tipo motor.

Con RMN se ha evidenciado que el incremento de líquido cefalorraquídeo, se correlaciona más con los síntomas positivos y negativos, que con la desorganización. La reducción de la sustancia gris en hipocampo y amígdala se ha correlacionado con el síndrome desorganizativo, mientras que cambios similares en el giro temporal superior se correlacionan con síntomas positivos.

¿Tienen estas conclusiones importancia para el pronóstico?

¿Se puede advertir, a la luz de estos conocimientos, a los miembros de la familia -de modo temprano- que deberán organizarse para cuidar del enfermo, que tendrá dificultades para obtener trabajo, ganar dinero, ser independiente y relacionarse con amigos?

Si no se aplican las alternativas farmacológicas (ya que las sociales aquí no se tratan), la respuesta es afirmativa, y aun el alivio sintomático en beneficio del enfermo, la familia y la sociedad no implica una garantía de adecuación sociolaboral.

La combinación de trastornos "esquizofrénicos menores" (esquizotípicos: esquizoaffectivos y fronterizos) con patología de los grupos marginales (abusadores de sustancias adictivas, sociopatía de los "sin casa" (homeless) con y sin agresividad) será la regla.

Aún queda sin explicación por qué algunos enfermos no tienen recaídas aunque se les suprime la administración de fármacos antipsicóticos.

Quando se analizaron, sobre un total de 3500 enfermos, 35 estudios de pacientes esquizofrénicos que habían recibido placebo y tratamientos con neurolepticos durante un lapso que osciló desde dos meses hasta dos años, se observó que rebrotó el 57,6 % bajo placebo y solamente el 16,7 % a los cuales se les habían administrado antipsicóticos. Las recaídas también aparecen en el grupo tratado, pero de forma mucho más paulatina a lo largo del tiempo.

Por el contrario, los síntomas negativos de comienzo empeoran de manera gradual, es especial la anhedonia y los correspondientes a la volición.

Son conocidos los estudios que han demostrado alteraciones en el SNC (81) a través de la neuroencefalografía, la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral simple, ecoplanar y espectroscópica (cuadro 1).

Estos hallazgos pudieron confirmarse con RMN en 15 pares de gemelos monocigóticos, de los cuales uno de cada par había desarrollado esquizofrenia. La RMN del hermano sano se tomó como normal o comparativa, y al compararla con la del hermano enfermo se pudieron apreciar alteraciones en el volumen cerebral y ventricular.

Algunos autores atribuyen estas lesiones a un defecto de migración neuronal en las primeras semanas de la gestación por alguna noxa. Factores neuropatológicos desconocidos, durante el transcurso de la vida, incidirían en la aparición de la enfermedad.

Recientemente con la tomografía de emisión positrónica (PET) -permite incorporar por vía intravenosa sustancias radiomarcadas breves, emisoras de positrones cuya colisión con electrones circulantes produce fotones gamma que al ser captados por detectores de centelleo producen una representación tridimensional de la actividad radiactiva- se ha podido aclarar la localización de diferentes neurotransmisores, receptores dopaminérgicos y fármacos que los ligan.

La tomografía por emisión de fotones (SPECT), si bien tiene menor definición para observar las estructuras subcorticales, es más asequible, ya que las sustancias marcadas radiactivamente tienen una vida más larga, y mediante una cámara centellográfica se captan las radiaciones emitidas por un solo fotón.

El defecto del desarrollo cerebral se refleja en los mecanismos cognitivos y en el procesamiento de la información recibida.

Son varias las regiones anatómicas cerebrales involucradas en estos procesos pero la corteza prefrontal es quizás la más importante de la región, pues abarca la tercera parte de toda el área cortical. La gran sofisticación de esta área, especialmente en el hemisferio izquierdo, reside en su relación con el lenguaje y constituye el rasgo de mayor diferenciación del cerebro humano, respecto de otros animales de la escala inferior.

La corteza prefrontal es un área de masivas conexiones y se han descrito distintos hallazgos en pacientes esquizofrénicos:

- a) Metabolismo frontal o prefrontal reducido.
- b) Reducción general del metabolismo cerebral.
- c) Relativo hipermetabolismo izquierdo.
- d) Relativo hipometabolismo de lóbulos temporales.
- e) Anomalías funcionales a nivel de globus pallidus izquierdo.

La corteza prefrontal tiene conexiones recíprocas con todas las áreas del neocórtex (temporales, parietales y occipitales), también con regiones límbicas como el giro cingular y el hipocampo. Estas conexiones reciben todas las modalidades de impulsos: bs sensoriales (auditivos, espaciales y visuales) y los de los centros de la emoción y la atención.

La corteza prefrontal integra la información recibida y provee respuestas, a su vez moduladas por funciones corticales superiores. Recibe información ascendente del tálamo, que a su vez le llega, desde ciertas regiones de los lóbulos temporales.

Se han identificado tres regiones prefrontales especializadas:

1. Dorsolateral: al servicio de funciones cognitivas (abstracción);
2. Orbital: al servicio de funciones de enjuiciamiento y sociabilidad, y
3. Medial. relacionada con la actividad y con la voluntad.

La función de esta zona, mediatizada por neurotransmisores, está relacionada con la posibilidad de monitorear, de comprender, de priorizar y de llevar a cabo otras funciones ejecutivas.

Por el momento, desde una concepción teórica pura, parece difícil seleccionar un correcto abordaje psicofarmacológico. Seguramente haremos abordajes erróneos que deberemos corregir sobre la marcha.

El mapeo cerebral computarizado (MCC) también da información acerca de la bioelectricidad ya que puede mostrar el aumento de las ondas delta, que se puede interpretar como un índice de hiperexcitabilidad cerebral. Esta alteración de "filtro" del tronco cerebral podría ser una alteración de la relación dopamina/acetilcolina en el cerebro de los esquizofrénicos.

En conclusión se puede afirmar que:

- 1) el agrandamiento de los surcos implica una atrofia cortical, que no siempre está asociada a
- 2) dilatación ventricular, que significa una atrofia subcortical.

Con el tiempo, los pacientes con síndrome de tipo I pueden progresar al tipo II, y durante su curso algunos pierden definitivamente los síntomas positivos. Los pacientes con síntomas negativos, en general, se estabilizan en el síndrome una vez que remiten los síntomas positivos, especialmente aquellos que presentaron esquizofrenia hebefrénica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-1. Esquizofrenia / Aspectos neuroquímicos

Aspectos neuroquímicos

En los últimos años se ha visto la inconsistencia de la hipótesis hiperdopaminérgica de la esquizofrenia.

Ello se debe a que:

- 1) las drogas que aumentan la dopamina no producen esquizofrenia, pero empeoran los síntomas en pacientes esquizofrénicos;
- 2) existen pacientes con resistencia al tratamiento neuroléptico, demostrado por:
 - a) la saturación de receptores dopaminérgicos, corroborada por la PET Los

receptores dopaminérgicos se saturan con niveles de 5 a 15 ng/ml de haloperidol plasmático. A partir de los 20 ng/ml la curva de saturación se convierte en asintótica, sin lograrse mayor saturación del receptor dopaminérgico (25);
b) los neurolépticos sólo mejoran en forma parcial los síntomas negativos después de la fase aguda;

- 3) existen en los estudios necrópsicos corticales zonas de hipodopaminergia cortical que pueden correlacionarse con síntomas negativos. Correlativamente se observan zonas de hiperdopaminergia subcortical;
- 4) existe relación entre síntomas negativos y disminución del ácido homovanílico en el LCR y plasma. Este último expresa la alteración del metabolismo dopamínico;
- 5) deben estar involucrados otros sistemas neuroquímicos en el trastorno esquizofrénico:
 - a) en el sistema serotoninérgico (5-HT), dosis altas de triptófano, triptamina o LSD provocan estados comparables a la desintegración esquizofrénica. Existen antagonistas selectivos (5-HT₂), como ketanserina y ritanserina, que inhiben estos síntomas experimentales y clínicos;
 - b) las endorfinas están implicadas en la esquizofrenia.

Se puede producir mejoría de algunos síntomas con la eliminación de endorfinas por hemodiálisis o con un nuevo antagonista opiáceo, nalmefene, similar a la naloxona. También se ha logrado en algunos casos cierta mejoría con el neuropéptido (CCK-8), similar a la colecistoquinina -aislada del tubo digestivo y en el cerebro-, que interactúa con la dopamina.

Se sigue investigando el equilibrio entre endorfinas alfa y gamma, ya que al administrar esta última se pueden mejorar ciertos síntomas esquizofrénicos.

El sistema dopamínico está compuesto por tres subsistemas: nigroestriado, mesolímbico (llamado A9) y mesocorticolímbico (llamado A10). Este último es el más importante desde el punto de vista sintomatológico, ya que comunica el sistema extrapiramidal y el límbico con la corteza frontal.

La administración crónica de neurolépticos produce un bloqueo por despolarización postsináptica en ambos sistemas. Sin embargo, la clozapina bloquea con mayor intensidad el área tegmental ventral, donde se origina la vía mesocorticolímbica. De allí los menores efectos extrapiramidales de este neuroléptico, llamado atípico por esta razón.

El receptor dopamínico, al igual que otros receptores, existiría de dos formas:

- una forma con alta afinidad por los agonistas (DA1) asociada a la adenilciclasa, cuya estimulación produce un aumento del AMP cíclico. Se lo encuentra en la corteza y el sistema límbico (DA1A y DA1B/DA5);

- una forma de alta afinidad por los antagonistas (DA2), que no está asociada a la adenilciclasa y se une al H3-haloperidol. Se lo localiza principalmente en el sistema nigroestriado, con dos subtipos (D3 y D4) de localización corticolímbica.

De reciente descubrimiento son los receptores D1 y D5. El D1 presenta una gran afinidad con la clozapina, y el D5 es similar al D1, pero tiene una alta afinidad con la dopamina.

Lo que interesa es el bloqueo dopamínico de la zona A10 como mecanismo de acción cortical de los antipsicóticos,

Los neurolépticos inhiben clásicamente las acciones de la apomorfina (estimulante directo de los receptores dopamínicos), de la anfetamina (estimulante indirecto), de la cocaína (inhibe la recaptación de la dopamina) y de la cafeína (que es un inhibidor de la fosfodiesterasa que impide la degradación del AMP cíclico estimulado por la dopamina).

La inhibición sobre la apomorfina y la anfetamina es lo que caracteriza químicamente a los neurolépticos típicos.

Cuando existen otras propiedades neurofarmacológicas se los denomina atípicos aunque desde el punto de vista clínico se los llame así porque no ocasionan fenómenos extrapiramidales,

La hipofunción prefrontal en la esquizofrenia está asociada a una baja actividad dopamínica. El aumento del flujo plasmático prefrontal mejora cuando se administran agonistas dopaminérgicos -como la anfetamina y la apomorfina- y se realizan pruebas de sobrecarga psicológica de forma simultánea.

Esta demostración de hipodopaminergia cortical con hiperdopaminergia subcortical da lugar a numerosos interrogantes.

Las lesiones corticales podrían tener como correlato el aumento de dopamina subcortical? Este tipo de alteración se puede observar en estudios experimentales y en pacientes con lesiones prefrontales.

Los síntomas negativos se relacionan con una menor actividad dopamínica frontal. El ácido homovanílico aparece disminuido en el LCR y plasma, y el flujo plasmático prefrontal es menor durante las actividades intelectuales.

Los síntomas positivos están relacionados con altos niveles de dopamina en el área A10. Los niveles de ácido homovanílico son altos y existe una buena respuesta al tratamiento con neurolépticos típicos o convencionales.

Un neurotransmisor interesante es el glutamato que ejerce su acción sobre el receptor NMDA (N-metil-D-Aspartato).

El mecanismo glutamatérgico-aspartérgico ejerce una poderosa influencia excitatoria sobre la vía corticoestriada que a su vez inhibe a la formación reticular y a las vías

talámicas.

Consecuencia de esta inhibición, la información sensorial a través del tálamo sufre un mecanismo de "filtro", antes de arribar a la corteza. Así, el alerta inducido por estímulos, tanto del medio externo, como del propio cuerpo, es minimizado. Si el flujo de información que alcanza la corteza cerebral resulta excesivo, la capacidad interactiva cortical puede fracasar y aparecer síntomas psicóticos como delirios, compulsiones impulsiones u otros.

Existe un balance entre las terminales excitatorias glutamatérgicas y las terminales inhibitorias dopaminérgicas sobre la regulación de la actividad de neuronas gabaérgicas en el cuerpo estriado. Esto tiene una crucial importancia en la función filtro del tálamo que parece ser hipoactivo en la esquizofrenia.

La hiperactividad de la dopamina o la hipoactividad del glutamato pueden reducir la acción del GABA y producir un efecto negativo sobre la función de filtro de la información sensorial, que realiza el tálamo.

La hipoactividad de las neuronas GABA puede mejorarse reduciendo la actividad dopaminérgica o estimulando la actividad glutamatérgica.

Sin embargo, si el defecto primario es la hipoactividad de los receptores NMDA, parecería más racional estimular a los primeros y no inhibir la hiperactividad dopaminérgica.

Una de las razones para implicar a los receptores del sistema NMDA en la esquizofrenia es el efecto símil-esquizofrénico, que produce el bloqueo de receptores NMDA por la sustancia adictiva fenilciclidina (PCP o polvo de ángeles), que induce en pacientes esquizofrénicos un dramático rebrote de la enfermedad.

Estas observaciones hacen suponer que la vía corticoestriada glutamatérgica-aspartérgica, puede estar comprometida en la patogénesis de la esquizofrenia y otras condiciones psicóticas como la manía y los estados confusionales.

Otro antagonista del receptor NMDA, es el MK-801, cuya acción produce una inducción de la motilidad en ratas, que se puede potenciar con el agregado de clonidina (agonista del receptor alfa-2 noradrenérgico). Dicha potenciación ha mostrado ser resistente a los clásicos neurolépticos, pero no a la clozapina.

La eficacia de la clozapina también puede explicarse por la acción antiadrenérgica, que puede potenciar la acción bloqueante del receptor dopamínico.

Otra reciente y notable observación es la habilidad de la clonidina, en combinación con atropina, para inducir la motilidad en ratones deplecionados de dopamina. Esta motilidad difiere de la producida por MK-801: mientras esta última produce locomoción anormal sólo en las patas delanteras del animal, la inducida por clonidina más atropina logra una actividad motora exploratoria normal.

Estas observaciones sugieren que la influencia del sistema glutamatérgico-aspartérgico sobre la actividad psicomotora es selectiva, ya que la dopamina no juega un rol decisivo en

la regulación de dicha actividad.

Ha habido intentos de estimular los receptores NMDA en la esquizofrenia, por ejemplo con glicina, pero no se han obtenido resultados convincentes. Un problema es que la estimulación intensa de los receptores NMDA puede provocar la muerte neuronal por la entrada masiva de iones calcio a la célula.

Actualmente se trata de desarrollar "drogas limpias" selectivas que actúen en sitios específicos, en lo posible sobre un receptor. Hay dos razones para esto: es más fácil evaluar el efecto de una "droga limpia" que el multiefecto de una "droga sucia" y usualmente la "droga limpia" provoca menos efectos secundarios indeseables.

Luego de la droga "sucia" clorpromazina, se desarrollaron bloqueadores dopaminérgicos más selectivos como el haloperidol, la pimozida y otros. Este desarrollo permite usar drogas con menores efectos adversos pero no siempre con tan eficaz efecto terapéutico.

La cuestión es que la combinación produce una óptima mejoría de síntomas positivos negativos en la esquizofrenia. Esta combinación se puede lograr con drogas relativamente nuevas (atípicas), como la clozapina, risperidona u olanzapina y otras veces se deber combinar con drogas gabaérgicas como son la benzodiazepinas, anticonvulsivantes atitíclicos, etc.

Parece tener importancia para la mejoría, el bloqueo de receptores D2, pero aun u bloqueo acentuado de estos receptores puede tener un efecto negativo sobre los síntomas. Ésta es tina de las razones para asumir que parece que hay más una hipo, qu una hiperfunción de los sistemas dopaminérgicos en la corteza frontal de los paciente esquizofrénicos, mientras que habría una hiperfunción en las estructuras subcorticales. Entre ambas zonas existe tina recíproca interacción y tal vez sea más importante encontrar el correcto balance entre ambos sistemas que obtener tina completa inhibición de ellos.

Se ha postulado que el bloqueo de receptores 5-HT2 es el efecto adicional más importante requerido para tina completa mejoría.

Los hallazgos neuroquímicos en el síndrome negativo son similares a la enfermedad d Parkinson (ver cap. 19).

Desarrollarán inevitablemente psicosis los enfermos con hipodopaminergia cortical?

Las diferencias de niveles dopamínicos entre, ambas estructuras serán capaces de originar la psicosis en enfermos esquizoides?

Se podrían mejorar estos pacientes, si se estimulan los receptores DA1 y DA5, al provocar de esta forma un feedback negativo sobre la hiperdopaminergia subcortical?

Sigue sin respuesta el interrogante de si el error metabólico en la transmetilación (ver cap. 1, 1-14) y la menor actividad de la MAO producirían la aparición de sustancias psicotóxicas en los homocigotos y, en consecuencia, la enfermedad clínica, en tanto que los heterocigotos desarrollarían características esquizotípicas según sea el entorno familiar y

social.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-1. Esquizofrenia / Otras hipótesis neuroquímicas

Otras hipótesis neuroquímicas

La incidencia de esquizofrenia en la población general es de 1-2 %. En cambio, si uno de los progenitores es esquizofrénico, la posibilidad de adquirir la enfermedad se eleva al 7-16 %, y llega a ser del 40-68 % en el caso de que ambos padres la padezcan. La influencia que ejerce el medio familiar y social estaría demostrada por el hecho de que en los mellizos homocigotos (es decir, genéticamente idénticos), cuando la enfermedad se manifiesta en uno de ellos, la posibilidad de que el otro también la padezca es del 40-85 % y no del 100%.

Gran variedad de proyectos de estudios están concentrados en investigar qué porciones del genoma estarían involucrados en la esquizofrenia, cuál es la naturaleza de la asociación y cuál el mecanismo de acción. Marcadores posibles para esquizofrenia han sido identificados en el brazo largo del cromosoma 22 y en el brazo corto de los cromosomas 3, 6, 8 y 20 (ver cap. 18).

Se han demostrado alteraciones en el sistema de receptores de ciertos neurotransmisores, como por ejemplo en receptores 5-HT y D3 o con cierta repetición, anomalías en el número de trinucleótidos. Sin embargo aún no se conoce con exactitud la naturaleza de estos hallazgos.

Dos neurotransmisores de la corteza, el GABA y el glutamato, han sido involucrados con la enfermedad. El glutamato es el principal neurotransmisor de las proyecciones neuronales que atraviesan las regiones de la corteza cerebral en donde los síntomas esquizofrénicos parecen originarse.

Los estudios de experimentación demuestran una fuerte interacción entre el glutamato con el GABA y la dopamina.

Es así que:

- la administración de drogas como la fenilciclidina (inhibidora del glutamato), produce síntomas similares a los de la esquizofrenia, en sujetos normales.
- estudios post-mortem de los receptores de glutamato, en pacientes esquizofrénicos, muestran anomalías en la corteza prefrontal (se ha encontrado una reducida densidad de receptores de neurotensina y de colecistoquinina en neuronas glutamatérgicas localizadas en la corteza entorrinal de pacientes esquizofrénicos).

Estos cambios sugieren una desconexión neuroquímica del hipocampo con la zona entorrinal. Usando resonancia magnética espectroscópica, se ha encontrado una marcada reducción en la concentración de N-Acetyl-Aspartato, en el área rostral del hipocampo y la corteza prefrontal dorsolateral bilateral de pacientes esquizofrénicos, comparados con sujetos normales.

El GABA, principal neurotransmisor en la corteza cerebral, interactúa con la dopamina y el glutamato. Se ha visto incremento de la densidad de receptores GABA en tejidos post-mortem de pacientes esquizofrénicos, lo que indicaría un posible déficit del GABA. Por otra parte drogas que tienen efecto directo sobre el GABA no son efectivas en el tratamiento de la esquizofrenia.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-2. Acciones terapéuticas de los antipsicóticos

3-2. Acciones terapéuticas de los antipsicóticos

Las acciones de los antipsicóticos dependen de su interacción con los neurotransmisores, en la anatomo-funcionalidad neuronal, para que ellos, por los mecanismos de transducción (unión a los receptores y cambio de funcionalidad neuronal), puedan regular los factores de transcripción y modular finalmente la expresión genética, para posibilitar un cambio conductual duradero.

Los productos vegetales forman parte de la medicina hindú desde la antigüedad. La psiquiatría occidental mostró interés por ellos a principios de la década del 50, a partir de resultados alentadores con preparados de rawolfia y luego con la reserpina sintetizada en forma aislada.

Los efectos antipsicóticos, útiles pero relativamente débiles, de la reserpina se deben a su capacidad de depleción de las monoaminas de sus sitios de almacenamiento en las neuronas.

Se la usa en ciertos casos de esquizofrenia resistente, ya que su acción presenta tres fases: una primera de sedación, una segunda de agitación y una tercera de atenuación sintomatológica.

A menudo presenta severos efectos secundarios como hipotensión profunda, efectos parkinsonianos, sialorrea, diarrea y sedación.

Los compuestos fenotiazínicos se sintetizaron en Europa a fines del siglo XIX, como parte del desarrollo de las anilinas, como es el azul de metileno.

A fines de 1930, se comprobaron las propiedades antihistamínicas y sedativas del primer derivado fenotiazínico, la prometazina.

Hasta comienzos del 50, los intentos de tratar la agitación de los pacientes psiquiátricos con prometazina y otros antihistamínicos no tuvieron mayor éxito.

Teniendo en cuenta que la prometazina era capaz de prolongar el sueño inducido con barbitúricos en roedores, se introdujo la droga como agente potenciador de la anestesia.

Buscando otros compuestos se sintetizó, en 1950, la clorpromazina para producir, además de la potenciación anestésica, la hibernación artificial.

Laborit observó que la clorpromazina no provocaba por sí sola pérdida de conciencia, pero sí producía sueño y marcada falta de interés en lo que sucedía, acciones que poco después se denominaron atarácicas o neurolépticas para diferenciarlas de las de los hipnótico-anestésicos, que sí producen paralización de las funciones corticales.

Posteriormente, se describieron las propiedades gangliolíticas, adrenolíticas, antifibrilatorias, antiedematosas, antipiréticas, antishock, anticonvulsivantes y antieméticas, además de su capacidad de aumentar la actividad de drogas analgésicas y depresoras centrales.

En 1952, Delav y Deniker iniciaron su uso en los procesos psicóticos.

A fines de la década del 50, Janssen, en Bélgica, sintetizó el haloperidol, sustancia con actividad neuroléptica prácticamente pura, de alta potencia.

Carlsson y Lindquist, en 1963, fueron los primeros en asociar la dopamina al mecanismo de acción de los neurolépticos. Poco después se demostró que los receptores dopaminérgicos centrales eran los lugares de fijación esteroespecíficos de los neurolépticos.

El denominador común a todos los neurolépticos es su capacidad inhibitoria de los comportamientos inducidos por apomorfina o amfetamina. Cualquier interacción con la noradrenalina, histamina o serotonina parece ser una actividad secundaria no indispensable para los neurolépticos clásicos o típicos. Cuando los neurolépticos poseen efectos de neurotransmisión no-dopaminérgicos se denominan atípicos.

Los antipsicóticos tienen una amplia indicación en psiquiatría:

- Esquizofrenia

- Trastornos delirantes
- Psicosis reactiva breve
- Trastorno esquizofreniforme
- Trastorno esquizoafectivo
- Trastorno psicótico inducido
- Trastornos mentales orgánicos
- Trastornos afectivos
- Trastornos por ansiedad
- Trastornos de personalidad
 - paranoide
 - esquizoide
 - esquizotípico
 - fronterizo
 - antisocial
- Trastornos somatoformes
 - hipocondría

No hay que descartar en el médico-administrador el concepto de costo/ beneficio de antipsicótico que prescribe al paciente. Si bien este concepto ha dejado de ser subjetivo, el verdadero "ojo clínico" está dado por el conocimiento real de las diferencias farmacológicas en relación con el conocimiento clínico de la enfermedad.

En los siguientes cuadros (10 y 11) se observan los criterios de predicción de respuesta clínico-biológica.

Cuadro 10. Predictores clínicos de respuestas al tratamiento con antipsicóticos

	Buena	Mala
Edad de comienzo	Tardía	Temprana
Respuesta a tratamientos anteriores	Sí	No
Tiempo de internación	Menor	Mayor
Funcionamiento	Bueno	Malo
Síntomas negativos	Leves	Moderados/graves
Antecedentes familiares afectivos	Presentes	Ausentes
Antecedentes familiares esquizofrénicos	Ausentes	Presentes

Cuadro 11. Predictores neuroquímicos, bioeléctricos y estructurales de respuesta al tratamiento con antipsicóticos

PSIKOLIBRO

	Buena	Mala
PET	Metabolismo frontal disminuido Recupera con estímulo visual	Metabolismo frontal muy disminuido
RMN	Normal	Alteraciones en los ventrículos
Mapeo cerebral	Excitabilidad cortical	Incremento difuso Actividad lenta (ondas delta)
HVA, MOPEG	Previo: altos en plasma y LCR bajo entre 2-5 semanas de tratamiento	Previo: altos/bajos Pocos cambios luego del tratamiento (pacientes resistentes)

El término neuroléptico fue introducido para caracterizar los efectos de agentes como la clorpromazina y la reserpina en los pacientes psiquiátricos, y así diferenciarlos de otros depresores del SNC.

En realidad, la combinación de las acciones que a continuación se detallan derivan del agonismo o antagonismo que poseen los diferentes neurolépticos, según su afinidad por determinados receptores

Cuadro 12. Efectos clínicos de los neurolépticos, según el bloqueo de los receptores

Receptor	Efectos terapéuticos	Efectos adversos	Bloqueo ideal
DA2	Mejoría de los síntomas positivos y negativos	Extrapiramidalismos disquinesia tardía Aumento de prolactina	+
5-HT2a	Mejoría de síntomas negativos y de la esquizofrenia resistente	Potenciación del sind. Serotoninérgico Disfunciones sexuales	++
AcM1	Atenúa los extrapiramidales	Anticolinérgicos, trastornos mnésicos	+(?)
H1	Sedación	Somnolencia Hiperorexia	-
Alfa-1	?	Hipotensión postural Vértigo Taquicardia refleja	-
Alfa-2	?	Bloqueo de drogas antihipertensivas	-
Relación 5-HT2a/D2	Acción sobre la corteza prefrontal: mejoran déficit neurocognitivo Neurolépticos atípicos: Constante de disociación: $pK > 1$?	-

El síndrome neuroléptico consiste en la supresión de los movimientos espontáneos y la conducta compleja, sin alteraciones de los reflejos espinales y los comportamientos nociceptivos de rechazo.

En el hombre, los neurolépticos causan una notable falta de iniciativa y de interés por el medio ambiente, poca demostración de las emociones e hipoafectividad.

Los individuos son capaces de dar respuestas correctas a preguntas directas y parecen tener intactas sus funciones intelectuales. No se observan ataxia, incoordinación ni disartria con las dosis usuales.

En los pacientes psicóticos, disminuye la agitación e inquietud. Los pacientes retraídos se hacen a veces más comunicativos y responden mejor a estímulos externos.

La conducta agresiva e impulsiva disminuye. Gradualmente, durante varios días, los síntomas psicóticos (alucinaciones, delirio, desorganización del pensamiento) tienden a desaparecer.

PSIKOLIBRO

Los primeros informes clínicos acerca de la acción de la clorpromazina, describían sus efectos neurológicos; bradiquinesia, rigidez, temblores, ocasional inquietud subjetiva (acatisia) y síntomas semejantes a los de la enfermedad de Parkinson. Se llegó a creer que las acciones neurológicas y antipsicóticas estaban tan asociadas que se postulaba una relación causal, preconizándose su provocación como prueba de efectividad del tratamiento antipsicótico.

En la actualidad, los síntomas parkinsonianos y extrapiramidales del síndrome neuroléptico son considerados efectos indeseables en el empleo terapéutico de las drogas antipsicóticas.

Por último, los efectos psicofisiológicos predominantes son muy semejantes en el hombre y en el animal de experimentación. Están conservados los reflejos espinales; hay una disminución del comportamiento operativo; las respuestas a diversos estímulos son menos numerosas, más lentas y de menor magnitud, aunque se conserva la capacidad de discriminarlos estímulos.

Las conductas de rechazo condicionadas están selectivamente inhibidas, no así las respuestas de rechazo o escape no condicionadas. Por ejemplo, el sonido no provoca la evasión de un animal, pero sí la descarga eléctrica.

La mayoría de los neurolépticos bloquean la emesis y la agresión inducidas por la apomorfina y, en altas dosis, inducen catalepsia (antagonismo dopaminérgico). El tono muscular está alterado y hay tina típica ptosis.

Sin embargo, los nuevos neurolépticos se llaman atípicos, precisamente por su antagonismo con respecto a otros receptores y en especial su relación de bloqueo entre serotonina y dopamina.

La dosis de los neurolépticos debe ser muy alta para provocar el coma y la muerte.

El objetivo del tratamiento con neurolépticos (a igual que con otros psicofármacos) sería entonces, un cambio conductual a largo plazo. El mismo estaría mediado por los neurotransmisores con el receptor. Tienen como fin la transmisión de la información al AMPc, GMPc, Ca, DAG, IP3 (segundos mensajeros) -que luego deben fosforilar a proteinoquinasas más complejas (terceros mensajeros)-, para una vez almacenado en el núcleo (factores de transcripción genéticos, ARNm, cuartos mensajeros) puedan producir cambios de señales, Y como respuesta celular (ver cap. 1-19)

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-2. Acciones terapéuticas de los antipsicóticos / 1) Sobre el

sistema nervioso central

1) Sobre el sistema nervioso central

a) Acción sedante (antagonismo DA2, HI, alfa-adrenérgico).

Esta propiedad se observa en el hombre como lentificación del pensamiento y disminución del comportamiento operativo. La somnolencia es mayor al comienzo del tratamiento.

La apatía, la inercia y la indiferencia de algunos pacientes pueden ser confundidas con depresión, y debe realizarse un diagnóstico diferencial a partir de un examen exhaustivo, especialmente cuando al cuadro se agrega catatonía, pasividad, rigidez y aquinesia.

Con altas dosis, el cuadro de catalepsia puede confundirse con sedación.

Las drogas antipsicóticas, a su vez, deterioran la vigilancia en los sujetos que realiza diversas tareas, como lo demuestran las pruebas que miden los tiempos de reacción. Producen relativamente poco deterioro en las pruebas que miden la función intelectual.

b) Acciones sobre el sueño (antagonismo HI).

Si bien el efecto sobre las formas del dormir no es constante, tienden a normalizar las perturbaciones del sueño, características de muchas psicosis.

La capacidad de prolongar y aumentar el efecto de las drogas opiáceas e hipnóticas parece ser paralela a la potencia de la sustancia en cuestión.

Los neurolépticos más potentes, como el haloperidol, que no causan somnolencia tampoco aumentan la hipnosis producida por otras drogas.

c) Acción inhibitoria de la agresividad y la excitación Psicomotriz (antagonismo DA2).

Esta acción es paralela a la catalepsia, que se comprueba en animales de experimentación.

d) Acción alucinófica y antidelirante.

Esta acción aparece de manera gradual, en pocos días. Los síntomas psicóticos productivos (alucinaciones, delirio, pensamiento desorganizado, esquizofrenia tipo I, de

Crow) tienden a desaparecer. Éste es en realidad el denominado efecto antipsicótico, ya que el término neuroléptico alude más a las acciones neurológicas.

Los neurolépticos impiden la acción de la amfetamina, así como de otras drogas alucinógenas. Se postula esta acción como de antagonismo a la transmisión dopaminérgica en los sistemas límbico, mesocortical e hipotálamo.

e) Acción sobre el EEG (antagonismo 5-HT).

Aparece un trazado similar al del sueño no-REM, con aumento de ondas lentas theta y delta (fases III y IV del sueño profundo) y reducción de los efectos despertadores de los estímulos sensitivos (bloqueo de ritmo alfa).

Muchas drogas neurolépticas pueden disminuir el umbral convulsivo e inducir formas de descarga en el EEG, asociadas a trastornos convulsivos epilépticos. Las fenotiazinas de baja potencia (clorpromazina, por ejemplo) son las que disminuyen con mayor intensidad el umbral convulsivo en pacientes que presentan antecedentes epilépticos.

Las neurolépticos de baja potencia deben usarse con grandes precauciones o evitarse en pacientes epilépticos no tratados o en los sometidos a abstinencia de alcohol o barbitúricos.

Los butirofenonas tienen efectos variables e imprevisibles sobre la actividad convulsiva.

La molindona, las fenotiazinas y los tioxantenos (flufenzina y tiotixeno) son los que tienen menores efectos epileptogénicos.

Cuando sea necesario el uso de antipsicóticos, deberán prescribirse los menos riesgosos, y llegar de manera gradual a dosis moderadas y acompañadas por anticonvulsivantes preventivos.

f) Acción extrapiramidal (antagonismo DA2).

El bloqueo dopaminérgico sobre los ganglios basales (caudado, putamen, globus pallidus, sistema nigroestriado), que son los que controlan la postura y los movimientos involuntarios, produce síndromes que se caracterizan por:

- hipoquinesias,
- disquinesias precoces,
- disquinesias tardías.

g) Acción antiemética (antagonismo D2).

La mayoría de los neurolépticos tienen una marcada acción contra los efectos inductores

de náuseas y vómitos.

Bloquean el efecto emético, provocado por la apomorfina sobre la zona quimioceptora cercana a la sustancia reticular bulbar, y el de los alcaloides del ergot sobre la médula espinal.

Las fenotiazinas potencializan este efecto cuando se sustituye el radical el] posición 2 de la molécula promazínica (clorpromazina, trifluopromazina). Algunos neurolépticos, como las butirofenonas y benzamidas, pueden antagonizar las náuseas y vómitos de origen no central, como son los de origen gastrointestinal o vestibular.

h) Acción hipotermizante (antagonismo alfa-adrenérgico).

Si bien se considera que el mecanismo de la hipotermia de la hibernación artificial es de origen central, se postula que la vasodilatación periférica y la disminución del ton muscular (producido por una inhibición de las oxidaciones celulares) contribuyen a esta acción.

i) Acción analgésica.

Tienen acción analgésica propia y potencian la acción de los analgésicos que actúa centralmente (en especial los de tipo morfínico). La trifluoperazina es la de mayor potencia analgésica, administrada por vía oral.

j) Acción anestésica.

La mayoría de las drogas antipsicóticas tienen efectos anestésicos locales o llamado: estabilizadores de membrana, en especial en concentraciones altas (más de 10¹⁰ nanomoles). Además, facilitan la penetración en el SNC de anestésicos, curarizantes barbitúricos.

k) Acción sobre el sistema límbico (antagonismo DA I).

Los neurolépticos pueden estimular las estructuras límbicas, lo cual produce una acción inhibitoria sobre estructuras (núcleo amigdalino, tubérculos olfatorios) que están involucradas en las emociones.

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-2. Acciones terapéuticas de los antipsicóticos / 2) Sobre el sistema endocrino (antagonismo D2)

2) Sobre el sistema endocrino (antagonismo D2)

Los neurolepticos actúan sobre el hipotálamo por bloqueo del sistema dopaminérgico túbero-infundibular, que se proyecta desde el núcleo arcuato del hipotálamo hasta la eminencia media hipofisaria. El resultado es la inhibición de la producción de PIF (factor de la inhibición de la liberación de prolactina) y de la hormona liberadora de corticotrofina.

El aumento de prolactina produce galactorrea y amenorrea con disminución de las gonadotrofinas y los niveles de estrógeno y progesterona, y llega a bloquear la ovulación y el ciclo estrogénico en la mujer y el tamaño testicular con mastitis en el hombre. Por el aumento de prolactina deben evitarse en las pacientes con carcinoma de mama comprobado.

Se mantiene la hipótesis de una acción directa de estas drogas sobre la hipófisis.

Aumentan el apetito y el peso al afectar el metabolismo hidrocarbonado, con alteraciones en la curva de sobrecarga a la glucosa y el bloqueo de liberación de insulina en pacientes prediabéticos. Además, pueden ocasionar edemas periféricos en 1-3 % de los pacientes, que serían de origen endocrino.

Inhiben la liberación de somatotrofina y pueden reducir la secreción de la hormona liberadora de corticotrofina, en respuesta a cierto tipo de estrés.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-2. Acciones terapéuticas de los antipsicóticos / 3) Sobre el aparato cardiovascular (antagonismo alfa-adrenérgico)

3) Sobre el aparato cardiovascular (antagonismo alfa-adrenérgico)

Las fenotiazinas, en especial la clorpromazina, producen hipotensión arterial por bloqueo central y periférico de los receptores alfa-adrenérgicos y de los reflejos simpáticos presores compensadores (vagales y senocarotídeos). Pueden ocasionar taquicardia refleja. La clorpromazina y la tioridazina son las que presentan mayores efectos hipotensivos ortostáticos, pero producen tolerancia luego de algunas semanas, aunque su acción está siempre latente.

La hipotensión es más leve con la terapéutica oral, Y la presión sistólica es la más afectada.

La clorpromazina posee un efecto antiarrítmico similar al de la quinidina, con alargamiento PR, ensanchamiento QRS y achatamiento de la onda T del electrocardiograma.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-2. Acciones terapéuticas de los antipsicóticos / 4) Sobre el riñón

4) Sobre el riñón

La clorpromazina puede tener débiles efectos diuréticos en animales y en el hombre debido a una acción inhibitoria sobre la secreción de la hormona anitidiurética.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-2. Acciones terapéuticas de los antipsicóticos / 5) Sobre el sistema nervioso vegetativo (antagonismo colinérgico, de tipo muscarínico) (véase "efectos adversos")

5) Sobre el sistema nervioso vegetativo (antagonismo colinérgico, de tipo muscarínico) (véase "efectos adversos")

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-3. Farmacocinética y niveles plasmáticos
3-3. Farmacocinética y niveles plasmáticos

Antipsicótico	Psico Plasmático (horas)	Vida Media (horas)	Unión o proteínas (%)	Metabolitos activos	Nivel plasmático Postdosis (12 horas) (ng/ml)
Clorpromazina	2-4	8-35	90-95	Si	100-300
Flupentixol	4	22-36	90-93	?	1-10
Haloperidol	5	12-36	92	-haloperidol	2-18
Levomepromazina	1-3	20	90-95	Si	?
Tioridazina	3 (?)	9-30	99	Si	200-800

La farmacocinética (absorción, distribución metabolismo y excreción en el tiempo del fármaco) deberá evaluarse con la adherencia psicológica del paciente al tratamiento ("compliance"), para indicar la forma (diaria, semanal o mensual del neuroléptico), única manera de que el paciente no abandone la medicación en forma prematura.

La administración parenteral (intramuscular) puede aumentar la disponibilidad de droga activa entre cuatro y diez veces. Son drogas muy lipofílicas, se fijan en membranas, proteínas y se acumulan en encéfalo, pulmón y otros tejidos muy irrigados. Pasan fácilmente a la circulación fetal. Es prácticamente imposible su extracción por diálisis.

Los neurolépticos de depósito en sus formas esterificadas (decanoato, enantato y palmitato) se combinan con el tejido graso en los sitios de la administración intramuscular.

La liberación desde estos sitios se hace de forma continua y prolongada, durante semanas, por un proceso de hidrólisis, que permite el pasaje a la circulación de la sustancia madre y la metabolización a ácidos grasos y glicerol del resto del compuesto.

La vida media de eliminación, con respecto a las concentraciones plasmáticas, es de 20 a 40 horas. Los efectos de las dosis persisten, en general, por lo menos durante 24 horas. Por eso, algunos clínicos prefieren dar la dosis diaria de una sola vez (cuadro 18).

Cuadro 18. Características farmacocinéticas de los antipsicóticos típicos
 (Modificado de Ereshefsky, 1996)

La remoción lenta de los tejidos grasos puede, después de cesar el tratamiento, contribuir a la lenta exacerbación de la psicosis.

Los preparados de depósito se absorben y eliminan más lentamente que los preparados comunes.

Por la eliminación más lenta de los neurolépticos en relación con los antiparkinsonianos la suspensión simultánea de ambos agentes aumenta el riesgo de reacciones extrapiramidales agudas. Debe suspenderse el antipsicótico primero y continuar por más tiempo con el agente antiparkinsoniano, si éste estaba prescrito desde antes.

La vía metabólica de los antipsicóticos es principalmente la hepática. Los metabolitos se excretan por orina y, en cierta medida, con la bilis.

Si bien la mayoría de los metabolitos son inactivos, las drogas menos potentes (llamadas de baja potencia por ser indicadas en centenas de mg, frente a las de alta potencia administradas en decenas de mg), especialmente la clorpromazina, producen metabolitos activos e incluso inducen a su propio metabolismo o conjugación hepática.

La concentración plasmática de la droga no siempre guarda relación con la respuesta terapéutica; sin embargo, es un elemento a tener en cuenta cuando el valor de la concentración está muy por debajo del nivel inferior del rango considerado terapéutico.

Si a ello se agrega una insuficiente mejoría sintomática o el paciente aparece con algún criterio de resistencia medicamentosa, deberá incrementarse la dosis del neuroléptico. Aun así, concentraciones muy altas no indican el aumento de eficacia clínica.

Otra posibilidad, cuando ha sido ineficaz el aumento de la dosis, es cambiar el grupo de drogas de depósito, que mantiene estable la concentración plasmática.

Debe tenerse en cuenta que la baja concentración plasmática del fármaco administrado

PSIKOLIBRO

puede deberse a una droga de uso concomitante, que posee una actividad inductora enzimática, como, por ejemplo, la clorpromazina.

Por otro lado, si se quisieran medir concentraciones plasmáticas de esta última droga deben utilizarse métodos que permitan determinar los metabolitos y la sustancia madre, como el radioinmunoensayo.

El haloperidol, al no poseer metabolitos activos demostrables, permite correlacionar más fácilmente su concentración sanguínea con los efectos clínico-terapéuticos.

Teniendo en cuenta el pico de la absorción máxima en su pasaje a la circulación sanguínea y la eliminación media, es posible calcular el intervalo horario entre las dosis de antipsicóticos orales que se deberán administrar diariamente para mantener una concentración plasmática con un índice de saturación adecuado en el tejido graso. De esta forma, se podrían eliminar las fluctuaciones en la concentración plasmática y mejorar la eficacia clínica con la consiguiente disminución de los efectos secundarios.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-4. Mecanismo de acción

3-4. Mecanismo de acción

El bloqueo dopaminérgico del sistema mesocorticolímbico (A10, con proyecciones al accumbens, amígdala y neocórtex, asociado a los trastornos neurocognitivos de la esquizofrenia) y del sistema mesoestriado (A9, con proyecciones al caudado y putamen, asociado a los extrapiramidalismos y disquinesia tardía), es un mecanismo básico de acción para todos los neurolepticos, existen en la actualidad otros neurotransmisores involucrados en esta modulación (serotonina, GABA, NMDA, etc.).

En la década anterior fue posible, a través de la técnica de ligandos (bindings) radiactivos, determinar in vitro la efectividad del bloqueo dopaminérgico de diferentes fármacos.

Cuadro 19. Características de los receptores centrales implicados para la acción antipsicótica

P S I K O L I B R O

Dopamínicos (DA)

Subtipo DA1 a:

Estimula la adenilciclasa. Antagonista selectivo: clozapina, SCH 23390. Localización: cuerpo estriado, núcleo accumbens, amígdala, córtex frontal, paratiroides. Su antagonismo provoca efectos extrapiramidales; se investiga su relación con las propiedades antipsicóticas.

Subtipo DA1b/D5:

Nuevo sitio de acción. Localización: córtico-límbica; aún se desconoce su función específica y su antagonista selectivo.

Subtipo DA2 largo/corto:

Denominado clásicamente DA2. Inhibe la adenilciclasa.

Antagonistas: benzamidas, butirofenonas, difenilbutil-piperidinas. Agonista selectivo: quirepirol. Localización: cuerpo estriado, caudado, putamen, tubérculo olfatorio, sistema límbico, adenohipófisis y retina. Su antagonismo reduce síntomas positivos y provoca extrapiramidalismos.

Subtipo DA3:

Inhibe la adenilciclasa. Localización: córtico-límbica. Probable responsable de algunas propiedades de los neurolépticos atípicos.

Subtipo DA4:

Antagoniza al DA2. Localización: córtico-límbica. Se desconoce su función. Alta afinidad por la clozapina.

Serotoninérgicos (5-HT)

5-HT1:

Regulado por los nucleóticos de guanina. Fija 5-HT en concentraciones nanomoleculares. En combinación con antagonistas DA2 y alfa-1 induce sedación, somnolencia y acciones antialérgicas.

5-HT2: Fijación de serotonina en concentraciones micromolares. Afinidad por la ritanserina, ketanserina y risperidona. Su antagonismo disminuye los síntomas negativos.

5-HT3:

Su activación produce liberación de dopamina en el sistema límbico. Los antagonistas (clozapina, quipazina) bloquearían estas descargas sin afectar la actividad dopamínica. Se localiza en la corteza entorrinal y el sistema límbico

Adrenérgicos

Alfa-1

Localización postsináptica en el sistema simpático.

Antagonista selectivo: prazosin. Contra el músculo liso. Su bloqueo por neurolépticos provoca hipotensión e inhibición de la eyaculación. En combinación con antagonistas DA2 y HI induce sedación y somnolencia.

Alfa-2

Localización: presináptica en el sistema simpático y postsináptica en el SNC.

Antagonistas selectivos: yohimbina y piperoxan. Agonista selectivo: clonidina. Regula la NA. Su estimulación produce taquicardia, reduce los efectos sedativos de antagonistas alfa-1, HI y DA2 y los síntomas depresivos.

Opiáceos

MU:

Selectivo para la morfina. Localizado en las regiones cerebrales moduladoras del dolor.

Delta:

Selectivo para la encefalina. Localizado en las regiones límbicas. Responsable de rigidez muscular y catalepsia.

Kappa:

Alta afinidad para la dinorfina. Localizado en las capas profundas del córtex cerebral. Implicado en la analgesia sedante, con bajo poder adictivo. Contrae los vasos deferentes del conejo.

Sigma:

No es sensible a la naloxona. Localizado en el hipocampo. Responsable de efectos psicoticomiméticos. La remoxiprida tiene alta afinidad.

Supresor de la tos:

Selectivo para el destrometorfano. Localizado en el suelo del IV ventrículo (área reguladora del reflejo tusígeno). Estereospecificidad reversible.

La especificidad de la droga marcada por ese receptor, que luego puede ser desplazado por otro no radiactivo, permitió medir la radiactividad, o por técnicas autorradiográficas, las potencias relativas. Se dispuso así de métodos para determinar qué tipos de receptores

convenía estimular o bloquear para mejorar o empeorar determinada sintomatología clínica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-4. Mecanismo de acción / Dopamina (DA)

Dopamina (DA)

Se han descubierto hasta la fecha cinco subtipos. Solamente el DA2, el DA3 y el DA4 tienen afinidad por los neurolépticos (ver cap. 19-4).

El DA2 es el clásicamente adenilciclase dependiente y está encargado de las funciones motoras. Su ubicación es predominante en el núcleo caudado y putamen, y en menor densidad en el sistema límbico, de allí que su bloqueo produce efectos extrapiramidales.

Casi todos los neurolépticos conocidos ocupan para su acción antipsicótica el 70-80 % de estos receptores; los nuevos antagonistas de DA-5-HT, el 40-60 %, de allí que sus acciones de tipo parkinsoniano sean menores.

Existe también otra explicación que afirma que la clozapina, por ejemplo, tendría mayor afinidad por los DA2 del sistema límbico y menos por los del estriado, o que su afinidad por el DA1 inhibiría los efectos sobre el DA2 del estriado.

El dopamina-3 tiene su mayor densidad en el núcleo accumbens, hipocampo, tubérculo olfatorio y sistema límbico. No está relacionado con la adenilciclase.

El dopamina-4 está en mayor proporción en el hipocampo, amígdala y sistema límbico, con afinidad por la clozapina.

El dopamina-5 tiene localización córtico-límbica y se desconoce su función.

Al comienzo de su acción, los neurolépticos, por bloqueo dopaminérgico, inducirían una descarga presináptica de dopamina, demostrada por el aumento de los ácidos homovanílicos (AHV) y dihidro-fenolacético (DOPAC) en el LCR.

La declinación de estos dos metabolitos es un predictor de una buena respuesta ulterior a los neurolépticos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-4. Mecanismo de acción / Serotonina (5-HT)

Serotonina (5-HT)

La hipótesis de que la excesiva actividad serotoninérgica (5-HT) es una de las causas de la esquizofrenia se basa en:

- 1) la posibilidad de que precursores 5-HT, como el triptófano, pueden exacerbar un cuadro esquizofrénico si la MAO es inhibida,
- 2) estudios posmortem en cerebros de pacientes esquizofrénicos revelaron aumento de 5-HT;
- 3) también se ha observado aumento de 5-HT en plaquetas de pacientes con esquizofrenia;
- 4) el efecto alucinógeno del LSD, el cual tiene propiedades agonistas 5-HT;
- 5) en general, los agonistas 5-HT2 inducen alucinaciones visuales y los antagonistas 5-HT son efectivos en el tratamiento de la esquizofrenia.

Aparentemente, la combinación del bloqueo de receptores DA2 y 5-HT3 potencia el efecto antipsicótico con gran eficacia y pocos efectos extrapiramidales.

Es conocido que las fenotiazinas bloquean receptores DA y 5-HT, colinérgicos, alfa-adrenérgicos e histamínicos. Sin embargo, no actúan sobre los síntomas negativos, presentan efectos extrapiramidales, seguramente porque el bloqueo 5-HT/DA es de baja potencia y no tiene una relación cuantitativa adecuada.

Las butirofenonas y las benzamidas bloquean de forma predominante el DA2 con buena eficacia sobre síntomas positivos, pero con producción de efectos extrapiramidales.

En cambio, los antipsicóticos atípicos bloquean receptores 5-HT/DA2 de forma equipotente; esta última además antagoniza los receptores alfa-adrenérgicos muscarínicos.

Con estas drogas se obtienen menores efectos extrapiramidales y mejor nivel de efectividad sobre síntomas negativos, pero la clozapina producirá además hipotensión arterial y fenómenos anticolinérgicos.

La ritanserina, al bloquear predominantemente el receptor 5-HT2, actúa sobre los síntomas afectivos.

El melperone no presenta una diferencia importante con respecto a la ocupación de ambos receptores y, sin embargo, no produce extrapiramidalismo importante.

La clozapina bloquea 10 veces más intensamente el 5-HT que el DA2. En dosis bajas, este bloqueo serotoninérgico sería el responsable del bloqueo de los efectos

PSIKOLIBRO

extrapiramidales; además, inhibiría las neuronas mesocorticales y frontales, disminuyendo la acción dopaminérgica. De esta manera, logra disminuir los síntomas negativos.

Sin embargo, la liberación deficiente en el sistema mesolímbico, asociada a la administración crónica de neurolepticos atípicos, puede ocasionar una alteración en la función cognitiva: el aumento de liberación de DA en la corteza prefrontal puede ser beneficiosa en cuanto contrarresta los síntomas negativos.

Es decir, que el éxito de los neurolepticos atípicos en no producir síntomas extrapiramidales se basaría en su selectividad sobre el sistema límbico, dejando intacto el nigroestriado.

La clozapina produce un bloqueo dosis-dependiente de la inhibición de la liberación de DA en el núcleo accumbens, efecto presumiblemente mediatizado por el bloqueo del autorreceptor DA.

Los resultados experimentales sugieren una disociación entre los efectos de liberación y del metabolismo de la DA con clozapina, administrada en dosis altas al comienzo y/o de forma crónica. La administración crónica en ratas no interfiere de forma significativa en el metabolismo DA en el núcleo accumbens o cuerpo estriado.

Es difícil extrapolar estos resultados a la clínica; seguramente algunos pacientes esquizofrénicos tienen anomalías del metabolismo de la DA, con aumento de su liberación o de la hipersensibilidad del receptor.

Es decir que la hipótesis sería que la ventaja de este consumo tendría relación con su capacidad de aumentar la liberación de DA en la corteza frontal y estriada, sin disminuir la liberación en el núcleo accumbens.

Sin embargo, esto no alcanza para explicar la poca cantidad de efectos extrapiramidales y su efectividad sobre los síntomas negativos, en relación con las drogas típicas.

Existen evidencias de que los neurolepticos atípicos con acción 5-HT₂ son más efectivos en las esquizofrenias resistentes.

También hay pruebas de que la estimulación del receptor 5-HT₃ puede incrementar la liberación de DA en el sistema límbico. Por consiguiente, el antagonismo 5-HT₃ puede producir inhibición en la liberación de DA. Una hipótesis similar serviría para sustentar el desarrollo de agonistas del autorreceptor DA.

La clozapina tiene una acción moderada como antagonista 5-HT₃.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-4. Mecanismo de acción / Catecolaminas

Catecolaminas

El aumento de la actividad noradrenérgica contribuye a la intensificación de síntomas positivos y negativos. La clozapina tiene una potencia moderada en el antagonismo de receptores alfa 1 y 2 y beta adrenérgicos (10, 11).

Algunos estudios demostraron que la combinación de haloperidol y prazosin (antagonista alfa-1 adrenérgico) imitó el efecto de la clozapina en la disminución selectiva de la liberación de dopamina en el núcleo accumbens.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-4. Mecanismo de acción / GABA

GABA

La clozapina y el haloperidol provocan el aumento de la liberación de GABA, e diferentes regiones del cerebro.

Glutamatos (Receptor N-Metil-D-Aspartato, NMDA)

Los estímulos sensoriales son transmitidos a la corteza por vía talámica (provenientes de estriado, ganglios basales, etc.). Precisamente, estos núcleos dependen de la acción dopaminérgica inhibitoria y glutaminérgica excitatoria.

En un comienzo, la esquizofrenia tendría una hiperglutaminergia tóxica producida por la hipersensibilidad del receptor NMDA al pasaje de glutamatos, aspartatos y cisteína de los espacios intracelulares a los extracelulares (excitotoxinas, EAA).

Este tipo de alteraciones tóxicas se observa en demencias por traumas cerebrales y en la esclerosis lateral amiotrófica asociada con Parkinson y Alzheimer (de Guam) (producida por la ingestión de beta-metilaminoalanina contenida en una semilla).

Todas estas demencias poseen un metabolismo alterado de cisteína. Algunas hipótesis sostienen que este tipo de EAA podría estar presente en la madre embarazada, pasar al feto en la gestación y producir lesiones cerebrales en un receptor NMDA hipersensible.

La fenilciclidina es conocida por sus acciones psicotomiméticas indistinguibles de los

síntomas esquizofrénicos; es antagonista del receptor NMDA.

Sin embargo, la hiperdopaminergia de la esquizofrenia produciría una hipofunción del glutamato.

El receptor NMDA sólo podría recuperar su estimulación citando el glutamato se liberara, por la acción bloqueante dopaminérgica, de los neurolepticos (la milacemida se está ensayando clínicamente en tal sentido) (ver cap. 1, 1-14)

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-4. Mecanismo de acción / Opiáceos (receptor sigma)

Opiáceos (receptor sigma)

Siempre se ha sostenido la hipótesis de un "agente tóxico-psicótico endógeno", como por ejemplo las sustancias transmetiladas. Hoy, en cambio, el interés está centrado en el receptor opioide (sigma), que es capaz de producir alucinaciones cuando se une a analgésico pentazocina.

La remoxiprida y el haloperidol tienen débil antagonismo sigma. Algunos antagonistas sigma se han ensayado con éxito relativo e incongruente (rimcazole, tiospirone).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolepticos

3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolepticos

La clasificación de mayor utilidad sigue siendo por la clínica de sus acciones terapéuticas y de sus efectos secundarios, midiendo la relación costo/beneficio para cada paciente en particular.

A) Clasificación clínica

- 1) Típicos o convencionales
 - a) sedativos (baja potencia)
 - b) incisivos (alta potencia)
 - c) de transición
 - d) de acción prolongada
- 2) Atípicos
- 3) Fármacos en desarrollo clínico
 - a) Antagonistas 5-HT₂: Ritanserina (véase en antidepresivos)
 - b) Antagonistas 5-HT₃: Ondansetrona
 - c) Antagonistas DA]: SCH 23390, SCH 39166,
 - d) Agonistas parciales DA 1 : Roxindole, Terguride
 - e) Neuropeptidos opioides
 - f) Antagonistas de receptores opiáceos (sig-ma): Rimcazole, Cinuperone,
 - g) Colecistoquinina (CCK)
- 4) Fármacos coadyuvantes
 - a) Benzodiazepinas
 - b) Clonidina
 - c) Beta-bloqueantes
 - d) Anticonvulsivantes (véase el capítulo "tratamiento psicofarmacológico con anticiclicos")

B) Clasificación según la estructura química

- A) fenotiazínicos
- B) butirofenónicos
- C) otros grupos

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolepticos / A) Clasificación Clínica

A) Clasificación Clínica

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales

La "convención" de llamarlos neurolépticos se debió a que fueron los primeros fármacos que aparecieron con acciones psiquiátricas (alucinólicas) y neurológicas (sedación sin anestesia, extrapiramidalismo y acciones neurovegetativas).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / a) Neurolépticos sedativos

a) Neurolépticos sedativos

Este grupo corresponde fundamentalmente a los derivados fenotiazínicos con cadena lateral alifática:

- Clorpromazina
- Clorprotixeno
- Clozapina (atípico)
- Levomepromazina
- Prometazina
- Properciazina
- Propiomazina

Poseen una acción hipnoinductora inicial y sus efectos colaterales son primariamente trastornos neurovegetativos (sudoración, taquicardia, hipotensión arterial) y, secundariamente, fenómenos extrapiramidales del tipo hipotónico-hiperquinético.

La acción antipsicótica (antidelirante-alucinóptica) comienza luego de un período de tratamiento, en general algo más prolongado que para los de tipo incisivo. Potencian a los

analgésicos e hipnóticos y existen derivados químicos que se emplean como analgésicos.

En dosis bajas es común su uso en clínica médica, ya que se aprovechan sus efectos ansiolíticos, antieméticos y antialérgicos. También se los suele indicar en enfermedades psicósomáticas como la anorexia nerviosa, la colitis ulcerosa, la alergia inespecífica, etc. En este tipo de afecciones, donde la psicoterapia desempeña un rol prioritario, la "sensibilidad" del paciente puede ser mayor, presentándose síntomas o efectos colaterales tempranos (mareos, hipotensión ortostática, aumento de peso, etc.).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / b) Neurolépticos incisivos

b) Neurolépticos incisivos

Este grupo comprende tanto derivados fenotiazínicos con cadena lateral piperazínica como derivados de las butirofenonas y algunos grupos de síntesis reciente

- Benperidol
- Benzamidas:
 - Amisuprida
 - Sulpirida
 - Sultoprida
- Butilpiperazina
- Bromperidol
- Dixirazina
- Fluanizona
- Flufenazina
- Flupentixol
- Fluspirileno
- Haloperidol
- Lemperona
- Oxalflumazina
- Penfluridol
- Pimozida
- Pipotiazina
- Proclorperazina
- Tioproperazina
- Trifluoperazina
- Trifluoperidol

La denominación de este grupo de "antipsicóticos" específicamente proviene de sus acción rápida para yugular procesos delirantes y alucinatorios.

Se los puede asociar a los neurolépticos sedativos no solamente para balancear los efectos extrapiramidales sino como complementeo de sedación nocturna y aún diurna.

Las trifluoperazina y el haloperidol son los psicofármacos más conocidos de este grupo. Indiscutiblemente, desde su aparición hace más de 20 años, el haloperidol constituye el punto de referencia obligado para determinar la eficacia de los nuevos preparados.

El bromperidol es una nueva butirofenona que difiere del haloperidol en que posee una vida media más larga (15-35 horas), puede administrarse en una toma diaria, actúa rápidamente por vía oral y tiene afinidad por los receptores DA₂ y 5-HT.

En un estudio comparativo con haloperidol, en 164 pacientes, la incidencia de efectos extrapiramidales (disonía aguda y acatisia) fue menor con bromperidol, y similar la incidencia de parkinsonismo. Las dosis usuales oscilan entre 3 y 20 mg/día.

El Trifluoperidol es más potente que el haloperidol, pero sus efectos neurológicos son más frecuentes e intensos que los de este último.

La pimozida es menos potente que los anteriores, pero sus efectos secundarios son menores y, por sus características farmacocinéticas (vida media de alrededor de 18 horas), puede administrarse en una única dosis diaria.

Los derivados difenilbutilpiperidínicos, que se caracterizan por su acción más prolongada: son el penfluridol y el fluspirileno. Si bien sus efectos secundarios son similares a los de los demás neurolépticos, la duración de su acción terapéutica los hace útiles para determinado tipo de pacientes.

El penfluridol se administra por vía oral y el fluspirileno por vía intramuscular, ambos una vez por semana. La duración prolongada del fluspirileno se debe a la micronización de la suspensión, que permite una lenta absorción desde el sitio de inyección.

El efecto retard del enantato de flufenazina y del palmitato de pipotiazina se debe a que forman una unión éster en el sitio de la inyección, lo cual permite una liberación gradual del principio activo de la droga, que se prolonga por espacio de dos semanas en el primer caso y de cuatro semanas en el segundo.

Las benzamidas sustituidas tienen una acción bipolar caracterizada por una acción desinhibidora en dosis bajas, y otra sedante en dosis altas, que se deberían a una afinidad diferente frente a los receptores dopaminérgicos.

Todos estos compuestos se caracterizan por su alta afinidad para los receptores DA₂ y

su baja ligadura con los de tipo alfa-adrenérgico, 5-HT₂, HI y colinérgicos.

Los efectos adversos más comunes son temblor, disquinesia, ansiedad, trastornos del sueño, astenia, hipotensión y síndrome de galactorrea-amenorrea.

La sulpirida en dosis de 600 mg/d ha demostrado poseer un buen efecto desinhibidor. Aumentando la dosis a 1200 mg/d se obtiene una disminución de las ideas delirantes y alucinaciones, pero su acción en este sentido es menos eficaz que la de las butirofenonas.

En dosis bajas (50-200 mg/d) se la emplea en clínica médica por sus efectos antidepressivos (estimulantes). Los buenos efectos terapéuticos demostrados en pacientes con trastornos gastrointestinales (úlceras, gastritis, etc.) han sido ampliamente divulgados por la escuela francesa. Aún queda por dilucidar si estos efectos son primariamente producidos por el fármaco (efecto alfa-bloqueante) o, secundariamente, por su acción psicoestimulante y antiemética.

La amisulprida en dosis de 50 a 250 mg se la emplea para contrarrestar síntomas negativos, y entre los 400-800 mg/día, para el tratamiento de pacientes con síntomas positivos.

La remoxiprida es de rápida absorción, casi completa. Bloquea el DA₂ pero con menor efectividad en la región nigroestriada, poca afinidad por el DA₁ y escasa acción sobre receptores serotoninérgicos, histaminérgicos, muscarínicos y alfa-adrenérgicos y bajo efectos extrapiramidales. Su uso se ha discontinuado debido a discrasias sanguíneas.

La sultoprida (Barnetil, Francia) es inhibitoria en dosis de hasta 600 mg/día y alucinolítica y antidelirante en dosis superiores a 1200 mg/día.

En clínica médica se la emplea, en dosis bajas, por sus efectos estimulantes. Su efecto colateral de excitación puede llegar a empeorar el cuadro psicótico.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / c) Neurolépticos de transición

c) Neurolépticos de transición

Este grupo se caracteriza por compartir los efectos sedativos y antipsicóticos de los grupos anteriores. Esta característica los hace menos incisivos, pero son útiles en enfermos con impulsividad, agresividad, trastornos del carácter y procesos esquizofrénicos crónicos, en quienes se busca la "resocialización".

Comprende derivados fenotiazínicos con cadena lateral piperidínica y algunos otros de síntesis más reciente.

- Clotiapina
- Loxapina
- Tioridazina

En general estos neurolepticos presentan menores efectos anticolinérgicos y extrapiramidales, comparados con los demás grupos.

Sin embargo, pueden producir hipotensión ortostática, taquicardia y mareos al comienzo del tratamiento.

La tioridazina se usa habitualmente en geriatría, dada su menor incidencia de efectos extrapiramidales. Se han descrito trastornos de la eyaculación por su uso prolongado, motivo por el cual algunos autores la recomiendan como tratamiento en la eyaculación precoz. Este efecto se debería a la acción simpaticolítica a nivel de los plexos pélvicos, que bloquearía la eyaculación, en tanto que el efecto anticolinérgico provocaría la relajación del músculo detrusor de la vejiga, originando así una eyaculación retrógrada.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolepticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolepticos típicos o convencionales / d) Neurolepticos de acción prolongada
d) Neurolepticos de acción prolongada

Desde esta perspectiva, los neurolepticos se pueden dividir en dos categorías: de acción corta (o habitual) y de acción prolongada.

Los de acción corta son todos aquellos antipsicóticos cuya vida media (tiempo necesario para que la concentración inicial del psicofármaco se reduzca a la mitad) es de 4-8 horas, lo que permite que administrándolos cada 6-8 horas se mantenga una concentración plasmática, adecuada.

Los de acción prolongada permiten mantener concentraciones sanguíneas útiles por períodos que pueden llegar hasta las cuatro semanas.

Esta acción puede deberse a que el compuesto está micronizado (fluspirileno) o a que se mantiene en forma de depósito en el tejido muscular (pipotiazina, haloperidol decanoato).

Los psicofármacos de acción prolongada están especialmente indicados en los

tratamientos que se caracterizan por:

- 1) La negativa que opone el enfermo a la administración de psicofármacos. Este tipo de resistencia no debe analizarse de forma aislada. Se debe tener en cuenta no sólo el negativismo del paciente sino el de los familiares responsables, quienes suelen utilizar al enfermo como "depósito" de la psicosis familiar y no desean el cambio en los roles que puede ocasionar la medicación.
- 2) El peligro de que el paciente intente suicidarse cuando se le indica medicación a largo plazo.
- 3) La negativa a tomar medicación psicofarmacológica por la crítica social (real o fantaseada) cuando el paciente desarrolla sus tareas laborales habituales.
- 4) La no aceptación de la enfermedad y, por consiguiente, de la medicación.
- 5) La necesidad de que la "institución", al no haber familiares responsables o continentes del enfermo, se haga cargo de la administración psicofarmacológica.
- 6) La necesidad de evitar la variabilidad en la absorción gastrointestinal y en la concentración plasmática, frente a absorciones erráticas naturales o provocadas por la mala compliance del paciente (no tomar la medicación de acuerdo con la directiva médica en lo que se refiere a dosis y horarios).

Si bien estas formas farmacéuticas permiten obtener concentraciones plasmáticas útiles: poseen el inconveniente de que, si presentan efectos secundarios, éstos deberán ser yugulados con otras drogas, ya que una vez administradas no será posible impedir la lenta liberación del neuroleptico activo, almacenado en el tejido muscular.

Antipsicóticos de depósito o de acción prolongada

PSIKOLIBRO

Nombre Genérico	Nombre Registrado	Duración de la acción	Vía de administración
Flufenazina decanoato		2-4 semanas	Intramuscular
Flupentixol decanoato		2-4 semanas	Intramuscular
Fluspirileno	Imap	1-2 semanas	Intramuscular
Haloperidol decanoato	Halopidol decanoato	4 semanas	Intramuscular
Penfluridol	Semap	1 semana	Oral
Pimozida	Orap	1 día	Oral
Pipotiazina	Piportyl L-4	4 semanas	Intramuscular
Zuclopentixol	Clopixol	4 semanas	Intramuscular

Los efectos secundarios que producen son los habituales para todos los neurolepticos. Su aparición puede ser muy precoz, en especial síntomas depresivos o desinhibitorios.

En estos casos, es importante prestar especial atención al relato del paciente. Se deberán extremar los cuidados ante las fantasías de suicidio u homicidio y los sueños directa o indirectamente vinculados a la muerte.

De los efectos adversos extrapiramidales la disquinesia tardía y la acatisia y aquinesia con trastornos disfóricos son los más importantes.

La disquinesia tardía clásicamente descrita ya no constituye una enfermedad irreversible o mortal, pues se pudieron establecer con mayor precisión las poblaciones de riesgo y adecuar el tratamiento.

Las poblaciones de riesgo a las que se debe prestar particular atención son las mujeres en la tercera edad, enfermos con antecedentes extrapiramidales y con enfermedad de Huntington o Wilson, y los pacientes que presentan trastornos afectivos asociados.

Los síntomas de disquinesia tardíos que pueden aparecer durante la administración de neurolepticos de depósito deberán evaluarse de acuerdo con la ecuación de beneficios/molestias que ocasiona este tipo de medicación. Los chasquidos de lengua, las muecas en la expresión facial, los movimientos de dedos, miembros o del tronco, pueden llegar a provocar, más que molestias de orden estético o ambiental, dificultades para hablar, comer o caminar.

Con respecto a los síntomas depresivos o aquinético-depresivos, deberán ser tenidos en cuenta en función de que el paciente crónico presenta habitualmente episodios depresivos durante el transcurso del proceso esquizofrénico.

La pimozida y el penfluridol deben su efecto prolongado a sus características farmacocinéticas específicas. El fluspirileno posee un efecto retard porque se encuentra micronizado en suspensión acuosa. La flufenazina, la pipotiazina y el decanoato de haloperidol se presentan como una combinación de tipo ácido graso-éster que libera el

compuesto activo de forma gradual desde el sitio de inyección.

La ventaja que tendría el fluspirileno sobre la flufenazina y la pipotiazina es no producir abscesos, por tratarse de una suspensión acuosa. Sin embargo, deberán controlarse periódicamente los diferentes sitios de inyección, pues algunos enfermos, luego de prolongadas administraciones, presentan necrosis aséptica del tejido conectivo, debido a la absorción rápida del vehículo acuoso y a la precipitación de los cristales de fluspirileno, que puede producir efectos tóxicos locales.

La oxaflumazina actúa en dosis bajas (20-50 mg/d) como desinhibidor, y en dosis altas (300-600 mg/d) como sedante.

El zuclopentixol en dosis altas es usado por sus efectos estimulantes; en dosis menores presenta actividad ansiolítica y antidepressiva.

La equivalencia entre el decanoato de haloperidol y haloperidol oral debe ajustarse según el enfermo, entre 10-20 mg/d por vía intramuscular por cada mg administrado por vía oral.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolepticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolepticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales
Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales

Los neurolepticos producen efectos secundarios en un porcentaje de casos que varía desde 0 hasta 90 por ciento, de acuerdo con diferentes estadísticas.

Esta disparidad se debe a que se engloban dentro de los efectos adversos ciertos efectos propios de la medicación (como los anticolinérgicos o extrapiramidales) y los efectos alérgicos y tóxicos.

Cuadro 20. Efectos adversos de los neurolepticos típicos o convencionales

P S I K O L I B R O

	Neuroléptico	Sedativos (Centenas mg/d)	Incisivos (Decenas mg/d)
Neurológicos	Extrapyramidalismos	+	++
	Epilepsia	+	+
	S. N. Maligno	-	++
Psicopatológicos	Sedación Somnolencia	++	++
	Depresión	++	+
	R. paradojales	-	+
	Abstinencia	++	++
SNP	Neurovegetativo	++	+
Metabólicos	Aumento de Prolactina Peso	++ (Benzamidas)	++
Cardio-vasculares	Hipotensión	++	-
	Arritmias	-	+
Alérgicos	Dermatológicas	++	-
	Oculares	++	-
	Hepáticas	++	-
	Hematológicas	++	-

Estas diferencias pueden atribuirse a la hipersensibilidad de los receptores

dopaminérgicos en las estructuras mesolímbicas. Esta concepción estaría avalada clínicamente por la necesidad de aumentar la dosis en los tratamientos crónicos (¿tolerancia?) y por la aparición de un síndrome de abstinencia cuando se suspende bruscamente el antipsicótico (¿dependencia?).

Por estos motivos, no se deberían usar los neurolépticos durante lapsos muy prolongados, salvo en aquellos enfermos sobre quienes su eficacia clínica pueda ser demostrada. Es conocido el hecho, aún sin comprobación estadística, de que las medidas de contención psicoterapéuticas (psicoterapias, hospital de día, terapias múltiples, etc.) disminuyen notablemente la necesidad de la administración de dosificaciones altas y prolongadas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / A) Acciones adversas neurológicas

A) Acciones adversas neurológicas

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / A) Acciones adversas neurológicas / 1) Síndromes extrapiramidales

Etiología y factores que inciden en su aparición. Pueden presentarse durante el tratamiento con neurolépticos (síndrome extrapiramidal de tipo precoz), luego de un tratamiento prolongado o después de interrumpir la medicación neuroléptica (síndromes extrapiramidales de tipo tardío).

Los distintos autores dan diferentes frecuencias de aparición que oscilan entre el 0 y el 66 % en las disquinesias precoces y entre el 0 y el 8 % en las disquinesias tardías.

Para una función motora equilibrada, es necesario que el sistema extrapiramidal (tracto nigroestriado) posea un balance adecuado entre las acciones dopaminérgicas (inhibitorias) y las colinérgicas (excitatorias). Un balance con predominio colinérgico originará síndromes extrapiramidales de tipo precoz, en tanto que un balance con predominio dopamínico provocará disquinesias tardías.

Los neurolépticos, al bloquear los receptores dopaminérgicos, ocasionan síntomas similares a los de la enfermedad de Parkinson. Los anticolinérgicos disminuyen la predominancia colinérgica del sistema nigroestriado, restableciendo así el balance dopamina-acetilcolina.

En la enfermedad de Parkinson existe un déficit real de dopamina por lesiones atróficas de las células dopaminérgicas del sistema nigroestriado.

En general, las disquinesias aparecen al comienzo del tratamiento con neurolépticos, en tanto que los restantes síndromes se manifiestan luego de las tres semanas de haberlo comenzado.

En realidad, el desarrollo de un síndrome extrapiramidal medicamentoso puede preverse si se tienen en cuenta ciertos antecedentes del paciente:

Sexo. Las mujeres poseen niveles más elevados de MAO que los hombres, lo que provoca un aumento de la degradación de dopamina. Los niveles de estrógeno influyen en el metabolismo de las catecolaminas. Se deben tener en cuenta el embarazo y parto. En los hombres de edad avanzada, los bajos niveles de testosterona circulante provocan una inhibición de la degradación de las catecolaminas.

Edad. En general se puede afirmar que las disquinesias se presentan antes de los 40 años, la acatisia en la edad mediana y los síndromes parkinsonianos en la tercera edad.

Estas diferencias en la susceptibilidad a las afecciones citadas tienen un correlato bioquímico: al avanzar la edad aumenta la MAO y disminuye la dopa-decarboxilasa, lo que provoca un incremento en la destrucción de dopamina (por la MAO) y una inhibición de su producción (por la dopadecarboxilasa).

Factores genéticos. Familias con antecedentes de enfermedad de Parkinson idiopática tenderán a presentar una alta incidencia de extrapiramidalismo de origen medicamentoso. De allí la importancia de investigar cuidadosamente los antecedentes familiares del paciente, antes de comenzar a administrar la medicación neuroléptica.

Diferencias individuales de biodisponibilidad. Las variaciones individuales de absorción, metabolismo y susceptibilidad incidirán en la aparición de los distintos síntomas extrapiramidales.

Características del neuroléptico prescrito. El efecto extrapiramidal del neuroléptico está vinculado a su menor efecto anticolinérgico y al sitio de acción del bloqueo dopaminérgico.

Así, por ejemplo, la clozapina y la tioridazina son las que poseen mayor efecto anticolinérgico y menores efectos extrapiramidales en comparación con el haloperidol o la trifluoperazina.

Estas diferencias se deben a que los psicofármacos mencionados bloquean sistemas

celulares dopaminérgicos de distintos núcleos del sistema nervioso central: el haloperidol, por ejemplo, bloquea los núcleos de la sustancia nigra y la clozapina los del sistema límbico.

Dosis, tiempo de administración e interacciones. hasta hace poco se creía que la dosificación alta incrementaba la incidencia de síntomas extrapiramidales. En realidad, la acción anticolinérgica que producen los neurolépticos logra finalmente disminuir esos síntomas.

El tiempo prolongado de administración de antipsicóticos incide en la aparición de los síndromes extrapiramidales de tipo tardío.

La interrupción brusca luego de un tiempo prolongado de administración, la continuación posterior luego de una interrupción, aun con neurolépticos de otros grupos farmacológicos son factores altamente potenciadores del desencadenamiento de esos síndromes.

Los agentes antitiroideos, los corticoides, los inhibidores del calcio y el hipertiroidismo pueden desencadenar síndromes extrapiramidales.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / A) Acciones adversas neurológicas / 1) Síndromes extrapiramidales / a) Síndromes extrapiramidales precoces
a) Síndromes extrapiramidales precoces

Disquinesias o distonías agudas (fenómenos excitomotores).

Se presentan como contracciones tónicas involuntarias de músculos estriados (crisis oculogíras, tortícolis, lordosis, espasmos de lengua y boca, etc.). Es la manifestación más precoz, se observa entre la primera hora y los dos días subsiguientes. Aparece en el 2,5 - 5 % de los pacientes, no es necesariamente dosis dependiente y, afecta más a niños y adultos jóvenes.

Conviene señalar que este tipo de fenómenos excitomotores pueden manifestarse en cualquier parte del organismo, aun con síntomas muy vagos. Pueden ser confundidos con reacciones histéricas, meningitis, encefalitis, epilepsia, etcétera. En general la sintomatología desaparece en pocos minutos.

Algunos medicamentos como la metoclorpropamida, usada como antiemético, el antihistamínico difenilhidramina y la anfetamina pueden producir disquinesias agudas.

Se puede: disminuir la dosis del neuroléptico, utilizar antiparkinsonianos por vía IM o IV o agregar benzodiazepinas.

Acatisia.

Es una agitación motriz acompañada generalmente de ansiedad y/o angustia. El enfermo no puede quedarse quieto, camina constantemente. Cuando se sienta no cesa de mover suspiernas.

Aparece en el 20 %, al cabo de días, meses, o años. Los antipsicóticos incisivos y de acción prolongada lo inducen más frecuentemente, y menos el litio, los antidepresivos tricíclicos y la fluoxetina.

El insomnio y la angustia por lo común inducen a pensar en una dosificación insuficiente del neuroléptico y, por lo tanto, a aumentar la dosis. En ocasiones la angustia que acompaña a la forma precoz (no a la tardía), puede inducir al suicidio. Es conveniente observar con mucha atención al paciente, sentado y parado.

Aquinesia.

Se caracteriza por debilidad, fatiga, abulia, apatía, repetición de movimientos, hipomimia (mirada de zombie), etc. Puede haber también dolores musculares y articulares.

Deberá realizarse el diagnóstico diferencial entre el efecto sedante provocado por los neurolépticos, con los síntomas de una depresión y, con la enfermedad esquizofrénica de tipo catatónico.

Síndrome parkinsonoide.

La rigidez, la aquinesia y el temblor constituyen los síntomas más comunes. Este síndrome se presenta, en un alto porcentaje de casos, precedido por acatisia, aquinesia y sequedad de boca o hipersalivación. La rigidez es hipertónica y no espástica (signo de la rueda dentada), y comienza en forma proximal para hacerse luego distal.

Es la manifestación más frecuente, 40 % - 90 %, más común en pacientes ancianos.

Lasialorrea,

la intolerancia al calor, la seborrea y cualquier otro signo o síntoma de la enfermedad de Parkinson se pueden presentar de forma aislada o juntamente con otros.

El temblor

puede presentarse cuando el enfermo ejecuta movimientos o cuando descansa. Por lo común aparece en los dedos de la mano, pero puede generalizarse a la boca, lengua, etc. ("síndrome del conejo"). Se diferencia del temblor producido por el litio o los antidepresivos tricíclicos en que su frecuencia es más lenta y en que responde al tratamiento con fármacos antiparkinsonianos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos

adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / A) Acciones adversas neurológicas / 1) Síndromes extrapiramidales / b) Síndromes extrapiramidales tardíos (disquinesia tardía)
b) Síndromes extrapiramidales tardíos (disquinesia tardía)

La disquinesia tardía es un síndrome caracterizado por movimientos involuntarios faciobucuales, coreicos y atetósicos, y por tics. Los más comunes son los movimientos de la lengua, el inflamiento de los carrillos, el chupeteo de los labios. Se puede agregar además un síndrome de tipo parkinsonoide. Los movimientos empeoran con las reacciones emocionales y disminuyen con la sedación.

Hasta hace pocos años se consideraba que este síndrome aparecía en la tercera edad, de seis a doce meses después de la suspensión de un tratamiento prolongado con neurolépticos y acompañado de daño cerebral. Es más común cuando se han usado grandes dosis y durante largo tiempo.

En la actualidad, las disquinesias tardías se han puesto más de manifiesto debido a que a los enfermos mentales no se los trata ya con psicofármacos "de por vida".

El tratamiento intermitente, la reiniciación de la medicación en los períodos agudos, si bien es beneficioso, ha hecho más notoria la aparición de la disquinesia tardía en un porcentaje de enfermos.

Se observa en el 20 % de los pacientes, de los cuales en un 8 % puede ser severa y en un 1 % irreversible.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / A) Acciones adversas neurológicas / 1) Síndromes extrapiramidales / c) Tratamiento de los síndromes extrapiramidales
c) Tratamiento de los síndromes extrapiramidales

Al igual que los tratamientos psicofarmacológicos habituales, el de los efectos colaterales despierta en el enfermo y en el médico diferentes expectativas.

La sensación de fracaso, desamparo y aun de muerte provocada por el efecto colateral en el enfermo aumentará su sensación de abandono si el profesional interviniente no demuestra conocer lo que le sucede y no se hace reconocer como idóneo, adoptando medidas terapéuticas que lo alivien.

Será necesario, al igual que con cualquier medicación psicofarmacológica, elaborar un plan de acción que debe ser comunicado al enfermo, al familiar responsable y al psicoterapeuta. Dicho plan abarcará no solamente la medicación contra el efecto colateral, sino las demás medidas de contención. Estas comprenden la tranquilización del medio y la ayuda al personal auxiliar para que no se sientan molestos por las recriminaciones del enfermo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / A) Acciones adversas neurológicas / 1) Síndromes extrapiramidales / Tratamiento de los síndromes extrapiramidales precoces
Tratamiento de los síndromes extrapiramidales precoces

Las estadísticas sobre la eficacia de la administración de antiparkinsonianos con finalidad profiláctica en el curso del tratamiento con neurolépticos son aún contradictorias (ver también cap. 19, 19-7).

El tratamiento a largo plazo puede no ser necesario para algunos pacientes.

Por otra parte, los antiparkinsonianos pueden disminuir los niveles sanguíneos de neurolépticos y aumentar el riesgo de que sobrevengan disquinesias tardías o síndromes anticolinérgicos agudos. Es recomendable que antes de decidir sobre el empleo profiláctico de antiparkinsonianos se tengan en cuenta la historia familiar del enfermo y los puntos más arriba enumerados.

Cuadro 21. Ventajas y desventajas de los antiparkinsonianos

No hay demostración cabal de profilaxis.

No todos los pacientes desarrollan extrapiramidalismos.

Aumentan el riesgo de que se produzcan disquinesias tardías.

Pueden disminuir los niveles plasmáticos de neurolépticos.

Pueden causar, citando se administran juntamente con neurolépticos y/o antidepresivos, síndromes anticolinérgicos.

Se deben indicar en pacientes con antecedentes personales o familiares de extrapiramidalismos.

De presentarse un síndrome extrapiramidal se deberá intentar:

- 1) Una reducción de la dosificación neuroléptica.
- 2) Utilizar anticolinérgicos en dosis crecientes.
- 3) Agregar benzodiazepinas (diazepam) o agonistas dopaminérgicos (amantadina).
- 4) Si estos últimos fracasan, se impone la sustitución del neuroléptico utilizado por otro que pertenezca a un grupo diferente.

En la acatisia es pobre el efecto que se logra con anticolinérgicos o benzodiazepinas. Dado que se la atribuye a un bloqueo dopaminérgico en estructuras no estriadas; se puede intentar el empleo de beta-bloqueantes (propranolol) o de clonidina.

En caso de suspenderse la medicación anticolinérgica, ésta deberá realizarse de forma lenta y gradual y se continuará aun después de no administrarse más el antipsicótico, a fin de evitar fenómenos extrapiramidales rebote.

La supresión del agente anticolinérgico, puede provocar la emergencia de la bradiquinesia y a veces su empeoramiento en alrededor del 68 % de los pacientes.

Los anticolinérgicos per se también pueden provocar trastornos de las funciones mnésicas y cognitivas. Pueden ser adictivos cuando se los combina con neurolépticos de baja potencia (clozapina, clorpromazina, tioridazina), muchos de los cuales tienen sus propios efectos anticolinérgicos.

La amantadina, carece de efectos anticolinérgicos y puede ser una alternativa eficaz en el tratamiento de los síntomas extrapiramidales precoces.

Anticolinérgicos naturales:

Atropina

Anticolinérgicos sintéticos:

Biperideno

Cicrimina

Dexetimida

Orfenadrina
Prociclidina
Trihexifenidilo

Todos los antiparkinsonianos producen efectos terapéuticos similares; en relación con uno de ellos, el trihexifenidilo, se han descrito casos de adicción. El biperideno se presenta en tabletas, cápsulas retard y ampollas. Administrado por vía intravenosa, comienza a producir efecto a los pocos minutos, con un pico máximo a las 4 horas. Con las tabletas en las dosis habituales (34 mg/día), el comienzo de acción se presenta alrededor de las 24 horas.

La forma retard se prescribirá cuando convenga espaciar las dosis; es necesario en tal caso evaluar la función hepática del paciente (por la absorción diferida) y su sensibilidad alérgica (por las características del retard).

Los anticolinérgicos de este tipo presentan sus propios efectos colaterales (síntomas neurovegetativos, efecto paradójico). Pueden potenciarse con neurolépticos y/o antidepresivos y dar origen a cuadros de tipo tóxico (inquietud, confusión anticolinérgica, reacciones psicóticas).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / A) Acciones adversas neurológicas / 1) Síndromes extrapiramidales / Tratamiento de los síndromes extrapiramidales tardíos (disquinesia tardía).
Tratamiento de los síndromes extrapiramidales tardíos (disquinesia tardía).

Es conveniente esperar unos días antes de restituir el tratamiento neuroléptico, en especial si la disquinesia es bien tolerada, ya que, según se ha podido comprobar, en algunos casos desaparece espontáneamente de forma lenta y gradual. El empleo de antiparkinsonianos es contraproducente. En caso de empeoramiento, el tratamiento es difícil y aún no existe una droga de elección.

En general conviene retirar el antipsicótico y cambiar por un atípico.

La mejor profilaxis es usar dosis y tiempos mínimos efectivos y después de tres meses de iniciado el tratamiento, si es posible, retirar el antiparkinsoniano.

Además del cambio del neuroléptico se puede intentar el uso de agentes colinérgicos (fisostigmina, colina), se producen mejorías en un 25 %, pero habitualmente son

transitorias.

También se han usado compuestos gabaérgicos (valproato, benzodiazepinas: clonazepam), amantadina y L-dopa. Menos satisfactorios han sido los tratamientos con reserpina, propranolol y clonidina.

Más recientemente se han usado en el tratamiento de la disquinesia tardía, bloqueantes cálcicos como el verapamil, nifedipina y diltiazem con buenos resultados. El calcio estaría implicado en la síntesis y la liberación de dopamina; sus antagonistas inhibirían estos mecanismos.

El efecto se debería entonces a una reducción de la actividad dopaminérgica en el nigroestriado (alta densidad de receptores a los antagonistas cálcicos se han encontrado en la sustancia nigra).

Sin embargo la clozapina es en la actualidad, por su selectividad mesolímbica, una de las drogas usadas con mayor éxito.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / A) Acciones adversas neurológicas / 2) Epilepsia
2) Epilepsia

Los antipsicóticos sedativos o de baja potencialidad (dosificables en cientos de mg, producen una disminución del umbral convulsivo.

Esta acción epileptógena puede aparecer en pacientes considerados hasta ese momento como no epilépticos, y aun cuando se utilicen dosis medianas o altas durante lapsos breves.

En enfermos con antecedentes epilépticos es recomendable administrar dosis bajas de neurolépticos sedantes. Otras alternativas son cambiar a una estructura química más incisiva, aumentar las dosis de los antiépilépticos que el paciente tomaba con anterioridad o incluir estos últimos como medicación preventiva.

Se deberá prestar atención a los antecedentes que incluyan el uso de drogas adictivas o alcohol, ya que en estos casos la vulnerabilidad epileptógena es mayor.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / A) Acciones adversas neurológicas / 3) Síndrome neuroléptico maligno
3) Síndrome neuroléptico maligno

Es una complicación grave del tratamiento neuroléptico, probablemente de naturaleza idiosincrásica. Se presenta generalmente en los inicios (3-9 días) del tratamiento con neurolépticos, aunque se han descrito casos de aparición en cualquier momento de su transcurso.

Es más común en hombres jóvenes (1,5 más que en mujeres) y en pacientes con trastornos afectivos, daño cerebral orgánico y alcoholismo. Su incidencia es de 0,5-1,4 %.

Aunque todos los antipsicóticos pueden ocasionarlo, aparece más frecuentemente asociado a los del grupo de alta potencia (dosificables en décimos de mg), los de acción prolongada y los que se administran por vía intravenosa.

El mecanismo permanece desconocido. Se lo involucra en una patología similar a la del síndrome hipertérmico maligno de origen anestésico con lesiones en las estructuras hipotalámicas y en los ganglios de la base, donde existiría una falla en la regulación de los mecanismos dopaminérgicos que controlan el tono muscular y autónomo, por bloqueo del receptor dopamínico. Las complicaciones más graves son rabdomiólisis con mioglobinuria, insuficiencia renal, coagulación intravascular, tromboembolismo pulmonar e insuficiencia respiratoria.

Un 20 % de los casos presenta un desenlace mortal.

El cuadro clínico, que se instala entre 24-72 horas, es el siguiente:

- 1) Temperatura muy elevada.
- 2) Síndrome neurológico: alteraciones de la conciencia, mutismo, aquinesia, extrapiramidalismo, rigidez muscular.
- 3) Síndrome neurovegetativo: taquicardia, hipertensión, hiperpnea, sudoración, deshidratación.
- 4) Síndrome bioquímico: leucocitosis, aumento de la creatinfosfoquinasa plasmática.

Las medidas terapéuticas deben incluir la suspensión del neuroléptico de manera inmediata, medidas sintomáticas (enfriamiento, hidratación) y utilización de agonistas dopaminérgicos como la bromcriptina en dosis de 15-80 mg/día o la amantadina de 200-400 mg/día.

En casos de contracciones se aconseja el uso de dantrolene que facilita la reabsorción de calcio desde el mioplasma al sarcoplasma para restablecer la relajación muscular, ya que actúa periféricamente. Las dosis oscilan entre 14 mg/kg/día por vía intravenosa, para continuar luego por vía oral (25-330 mg/d). También se ha intentado el tratamiento con bloqueantes de calcio que desplazan la ligadura del neuroléptico del receptor D2 o disminuyen el calcio intracelular, y con benzodiazepinas por vía intravenosa. Deberán evaluarse los efectos adversos que produce cada tratamiento; así por ejemplo, los agonistas dopaminérgicos pueden acentuar la psicosis, y el dantrolene es hepatotóxico.

Los anticolinérgicos pueden empeorar el cuadro al aumentar la hipertermia y disminuir la sudoración. La hipotensión, producto de la vasodilatación y el bloqueo alfa-adrenérgico puede corregirse con noradrenalina y la sobreactividad simpaticomimética con beta-bloqueantes.

Es conveniente prestar atención a las medidas de contención familiar, explicando la gravedad del cuadro y la posibilidad de un desenlace fatal.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / B) Acciones adversas psicopatológicas
B) Acciones adversas psicopatológicas

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / B) Acciones adversas psicopatológicas / 1) Sedación con somnolencia

1) Sedación con somnolencia

Como ya se mencionó con anterioridad, para demostrar la efectividad de un tratamiento antipsicótico no es necesaria la aparición de fenómenos extrapiramidales, ni tampoco de la sedación. Obviamente, estos efectos son más comunes en el grupo de neurolépticos sedativos. Generalmente se produce tolerancia al cabo de unas semanas. Si la sedación o somnolencia diurna resultan molestas, se puede indicar el antipsicótico en una toma diaria antes de acostarse.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / B) Acciones adversas psicopatológicas / 2) Depresión
2) Depresión

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / B) Acciones adversas psicopatológicas / 3) Reacciones paradójales con excitación
3) Reacciones paradójales con excitación

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / C) Acciones adversas neurovegetativas
C) Acciones adversas neurovegetativas

Se denomina "sistema autónomo" a las neuronas y fibras eferentes por intermedio de las cuales llegan los impulsos nerviosos a los tejidos y órganos periféricos que no sean los

músculos estriados o esqueléticos. En sentido estricto, representarían solamente la porción motriz periférica de la innervación visceral. Sin embargo, últimamente se llama "autónomo" al sistema neurovegetativo que incluye:

- El sistema aferente, que recoge la información viscerosceptiva, cuyos cuerpos neuronales se alojan en los ganglios cerebroespinales.
- Los centros cerebrales superiores que regulan todo el sistema autónomo desde la corteza
- El sistema eferente propiamente dicho con su primera neurona preganglionar (cuyo neurotransmisor es la acetilcolina) y su segunda neurona posganglionar (cuyo mediador químico es la adrenalina en el sistema simpático y la acetilcolina en el sistema parasimpático).

En general, la neurona posganglionar del sistema simpático se localiza en los ganglios espinales, en tanto que la del sistema parasimpático se encuentra en el órgano efector terminal.

Si bien los impulsos corticales neurovegetativos son involuntarios y permanecen en un nivel inconsciente, existe un determinado "tono de bienestar visceral neurovegetativo" de base en el cual se mezclan sensaciones afectivas y propioceptivas (profundas, difusas o circunscriptas) de acuerdo con los estímulos aferentes de los distintos órganos (dolor visceral, hambre, taquicardia, etc.).

La mayoría de los órganos torácicos (corazón, pulmón) y abdominales (intestino, hígado) tienen innervación parasimpática cuya neurona preganglionar se halla en el nervio craneal vago (10º par) y sus neuronas posganglionares en el efector terminal.

Más que la comprensión de las relaciones estructurales del sistema neurovegetativo importa analizar aquí la regulación neuroquímica, aún hoy de difícil estudio.

Originalmente, las especies animales primitivas tienen un sistema binario para interactuar con el medio: el trofotrópico (anabólico o parasimpático cuyos mediadores son la serotonina y la acetilcolina) y el ergotrópico (catabólico o simpático mediado por la noradrenalina y la dopamina).

Con el desarrollo evolutivo, este tipo de respuestas pasaron a ser autónomas en la especie hasta llegar a los primates y seres humanos, donde un nuevo sistema dopaminérgico permite retardar o acelerar la respuesta, y así captar la percepción, el aprendizaje y la memoria del mundo exterior.

La adrenalina ya no tiene acceso al sistema nervioso central, al no atravesar la barrera hematoencefálica, en tanto que las células productoras de dopamina, a diferencia de las

de la noradrenalina, maduran tardíamente después del nacimiento. De esta manera, la clásica respuesta binaria (huida-enfrentamiento; contracción-dilatación de los vasos sanguíneos; estimulación-inhibición de las glándulas de secreción), representada por el sistema autónomo periférico adrenérgico (simpático) o colinérgico (parasimpático), se transforma en una respuesta mucho más compleja ya no binaria al poder ser valorada por un "sistema autónomo central" donde, por intermedio de neuronas y mediadores neuroquímicos, el individuo puede establecer un nuevo control sobre el mundo exterior y sobre su propio mundo interno, frente a cada nuevo estímulo.

La noradrenalina y la serotonina son ahora reguladas por otro sistema que depende de la dopamina y acetilcolina. Este tipo de regulaciones permite retrasar o acelerar, luego de una valoración, qué tipo de respuesta será la más adecuada.

Dentro de ciertos límites, el sistema funciona en equilibrio con una resultante, producto de la sumatoria neuroquímica. Excedido, predominará un tipo específico de respuesta a través de un determinado neurotransmisor, tomando así el comando en el tipo de respuesta.

En los últimos años ha despertado mucho interés conocer qué tipo de respuestas periféricas desencadena el desequilibrio del sistema autónomo central. Así por ejemplo, la respuesta galvánica epidérmica puede variar al alterarse las resistencias por el aumento de la sudoración de la piel, que diferentes estados emotivos pueden provocar.

También el registro manométrico de la presión intracolónica reacciona sensiblemente a estos cambios de origen central ya que aquí también, como en la piel, el órgano efector colinérgico se encuentra en la parte terminal (plexo mientérico de Auerbach).

Los sistemas mesoestriados (núcleos putamen y amígdala) y el mesolímbico (tubérculos olfatorios) serían el lugar donde se entrecruzaría toda la información de origen autónomo antes de llegar a la corteza y otros núcleos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / C) Acciones adversas neurovegetativas / Efectos periféricos
Efectos periféricos

Antiadrenérgicos: congestión nasal, trastornos de la eyaculación, hipotensión postural (especialmente en gerontes).

Anticolinérgicos: El bloqueo del receptor muscarínico, que se encuentra en las neuronas

posganglionares, ocasiona fenómenos similares al bloqueo de tipo atropínico.

La clozapina y la tioridazina son las que presentan mayor potencia anticolinérgica, en tanto los neurolépticos incisivos son los que determinan menores efectos.

Los gerontes son muy sensibles a estas acciones.

Los enfermos con glaucoma de ángulo abierto presentan pocos inconvenientes cuando se los compara con los de ángulo cerrado.

Las molestias que estos efectos causan son las siguientes:

Piel y mucosas: sequedad, enrojecimiento, calor.

Ojos: trastornos en la acomodación visual, aumento de la presión intraocular.

Aparato circulatorio: taquicardia, hipotensión.

Aparato gastrointestinal: disminución de las secreciones gástricas e intestinales, disminución de la motilidad y constipación.

Aparato urinario: menor contracción del músculo liso con retención urinaria. Puede tratarse con agonistas colinérgicos.

Aparato genital: disfunciones sexuales como

- a) eyaculación retardada o retrógrada (se han usado distintos fármacos: neostigmina;
- b) dificultades en la erección y
- c) anorgasmia (a veces mejora, tratada con ciproheptadina (ver cap. 6, 6-18).

Luego de algunas semanas puede aparecer tolerancia a estos efectos periféricos, de lo contrario es conveniente contrarrestarlos con medicación apropiada o cambiar a neurolépticos incisivos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / C) Acciones adversas neurovegetativas / Efectos centrales
Efectos centrales

El bloqueo de los receptores muscarínicos centrales produce trastornos en la memoria, síntomas confusionales y delirantes.

Las alteraciones mnésicas y confusionales son susceptibles de incrementarse notablemente en enfermos de la tercera edad que ya presentaban déficit cognoscitivos atribuibles a menores disponibilidades de acetilcolina central (predemencias, pseudodemencias, demencias metabólicas, etc.).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / C) Acciones adversas neurovegetativas / Síndrome anticolinérgico agudo
Síndrome anticolinérgico agudo

La asociación de neurolépticos sedantes con antiparkinsonianos y antidepresivos tricíclicos incrementa los riesgos tóxicos (centrales y periféricos) de los antipsicóticos.

La confusión, la agitación, la desorientación, las pupilas midriásicas, la piel seca y roja y la taquicardia denotan la gravedad tóxica anticolinérgica.

La terapéutica deberá realizarse con anticolinesterasas. Las anticolinesterasas terciarias (eserina) penetran en la célula nerviosa, se combinan rápidamente de forma inestable con la colinesterasa, evitando así la destrucción de la acetilcolina.

Se produce una buena oferta de acetilcolina en el receptor muscarínico y en la médula espinal donde actúa como estimulante. Por el contrario, las anticolinesterasas cuaternarias deprimen la médula espinal, son más estables en su combinación con las colinesterasas pero no penetran en la neurona, actuando por contacto en la membrana.

El aumento abrupto de la acetilcolina puede provocar bradicardias graves, reversibles con atropina.

Se deberá evaluar el tratamiento por vía intravenosa e intramuscular [eserina, neostigmina] u oral [neostigmina o piridostigmina].

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / D) Acciones adversas sobre el metabolismo y las glándulas endocrinas

D) Acciones adversas sobre el metabolismo y las glándulas endocrinas

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / D) Acciones adversas sobre el metabolismo y las glándulas endocrinas / En la mujer

El síndrome de galactorrea-amenorrea se debe a un bloqueo dopaminérgico a nivel hipotalámico que produce un aumento de la liberación de prolactina por la hipófisi anterior. Dejan de aparecer los picos normales de hormona luteinizante, estradiol y progesterona.

Estas alteraciones hormonales coinciden con una disminución de la libido sexual generalmente ya disminuida en este tipo de pacientes.

No hay demostración de que el tratamiento crónico con neurolépticos pueda provocar cáncer de mama o adenomas hipofisarios lactotropos. Sin embargo, se deben controlar periódicamente las mamas y los niveles de prolactina plasmática. Valores superiores a los normales (545 ng/ml) pueden demostrar un bloqueo dopaminérgico hipotalámico efectivo. Cifras de 3 dígitos hacen sospechar la presencia de una hipertrofia o adenoma prolactínico que el especialista deberá evaluar.

La sulpirida es el neuroléptico de acción más intensa sobre este eje. Antes de usar bromocriptina (agonista dopaminérgico) se recomienda disminuir la dosis del antipsicótico o cambiar a otro de un grupo químico diferente.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos

**adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / D) Acciones
adversas sobre el metabolismo y las glándulas endocrinas / En el hombre**
En el hombre

La ginecomastia y los trastornos sexuales en el hombre coinciden con una elevación de los niveles plasmáticos de prolactina y con un descenso de los niveles de testosterona circulante.

Los pacientes describen una disminución de la libido sexual, una dificultad en mantener la erección y en las molestias de eyaculaciones retardadas o retrógradas. En este último caso hay orgasmos sin eyaculación, seguida luego de emisión de orina con características "espumosas".

Los antipsicóticos con fuerte acción anticolinérgica, en especial la tioridazina, son los que provocan estos fenómenos.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos
antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A)
Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos
adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / D) Acciones
adversas sobre el metabolismo y las glándulas endocrinas / Aumento de peso**
Aumento de peso

La administración crónica de neurolépticos produce aumento de peso corporal que se atribuye a la poca actividad corporal, al mayor sedentarismo y al incremento del apetito, probablemente de origen hipotalámico debido al efecto antihistamínico central.

La molindona y la loxapina tienen, por el contrario, un efecto anorexígeno cuyo origen se desconoce. Para controlar este efecto se recomienda lograr el equilibrio dietético, de la actividad corporal y de los ejercicios físicos lo más adecuado posible.

La clorpromazina altera la prueba de tolerancia a la glucosa y la liberación de insulina.

Las acciones sobre la glucemia y las hormonas tiroideas y de crecimiento no son relevantes. En algunos casos, puede registrarse el aumento de secreción antidiurética con polidipsia.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos
antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A)
Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos
adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / E) Acciones
adversas cardiocirculatorias**

E) Acciones adversas cardiocirculatorias

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos
antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A)
Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos
adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / E) Acciones
adversas cardiocirculatorias / Hipotensión arterial**

Hipotensión arterial

La hipotensión arterial es más común durante la administración de neurolépticos de baja potencia (los dosificables en cientos de mg), en las formas parentales y con la fenotiazinas alifáticas (clorpromazina, levomepromazina).

Si bien es un efecto que puede producir tolerancia, se debe prestar atención a los enfermos con labilidad cardiovascular (hipotensos comunes o posturales) y a los gerontes

La acción hipotensora es debida a una combinación de los efectos centrales hipotalámicos y periféricos de tipo bloqueante alfa-adrenérgico.

En casos de severa hipotensión se recomiendan las siguientes medidas:

- 1) Poner al paciente en posición decúbito horizontal.
- 2) Dar alimentos ricos en cloruro de sodio (jamón crudo, caldos concentrados, etc.).
- 3) Indicar expansores plasmáticos.
- 4) Utilizar estimulantes alfa-adrenérgicos puros (metaraminol, norepinefrina).
- 5) No usar estimulantes alfa y beta-adrenérgicos (tipo adrenalina) o beta-adrenérgicos puros (tipo isoproterenol), ya que la estimulación beta puede aumentar la hipotensión.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos
antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A)
Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos
adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / E) Acciones
adversas cardiocirculatorias / Arritmias**

Arritmias

Los neurolépticos pueden ser antiarrítmicos o arritmógenos.

Este último efecto puede llegar a producir la muerte súbita por fibrilación ventricular, al prolongarse los períodos PR, QT y ST por aumento del período de repolarización y por efecto de tipo quinidínico tóxico directo sobre el miocardio.

El efecto antiarrítmico se debe a una acción simpática sobre el hipotálamo y a un efecto directo sobre la membrana celular al competir, igual que el anestésico lidocaína, con los lugares de fijación del calcio y al impedir la incorporación de fósforo a los fosfolípidos y el transporte activo de sodio y potasio.

En caso de intoxicación no deben usarse antiarrítmicos de tipo quinidínico como la procainamida, sino los similares a la lidocaína, la fenitoína, el propranolol o la fisostigmina.

En caso de arritmias tóxicas graves puede ser necesario recurrir a marcapasos. La tioridazina es particularmente cardiopática, potenciándose especialmente con la amitriptilina.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / F) Acciones adversas alérgicas

F) Acciones adversas alérgicas

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / F) Acciones adversas alérgicas / Dermatológicas

Dermatológicas

Luego de uno a dos meses de tratamiento con antipsicóticos pueden aparecer reacciones maculopapulosas, dermatitis, vasculitis y síndromes oculocutáneos (pigmentación de la piel con opacidades corneanas y del cristalino, y fotosensibilidad).

Este tipo de reacciones dermatológicas aparece con mayor frecuencia en cara, cuello, tronco y extremidades.

A pacientes que desarrollan fotosensibilidad se les debe recomendar protegerse de los rayos solares para evitar quemaduras.

Para los trastornos alérgicos son de utilidad las preparaciones locales con corticoides y los antihistamínicos de tipo HI (terfenadina).

Las dermatitis seborreicas se asocian a los trastornos extrapiramidales.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / F) Acciones adversas alérgicas / Oculares

Oculares

La clorpromazina administrada en dosis alta y crónicamente puede ocasionar, hasta en un 20-30 % de los enfermos, depósitos pigmentarios en la córnea, el cristalino, la conjuntiva, la retina y la piel. Este fenómeno raramente interfiere con la visión.

En cambio, la retinopatía pigmentaria debido al uso de tioridazina, en dosis superiores a los 800 mg/día, produce deterioro de la visión.

Los efectos sobre la acomodación y el empeoramiento del glaucoma de ángulo cerrado son debidos a la acción anticolinérgica.

Los antecedentes de dolor ocular, visión borrosa con halos coloreados, deben decidir la consulta oftalmológica inmediata a fin de iniciar tratamiento específico, si así fuese necesario. En general la visión borrosa se debe a cierto grado de midriasis y cicloplejía, que pueden tratarse con gotas oculares colinomiméticas (pilocarpina al 1 %).

El glaucoma de ángulo abierto presenta menores riesgos que el de ángulo cerrado.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / F) Acciones adversas alérgicas / Hematológicas

PSIKOLIBRO

Hematológicas

Los neurolépticos de baja potencia (los dosificables en cientos de mg) pueden producir reacciones tóxicas o alérgicas en la médula ósea con mayor frecuencia que los de alta potencia (los dosificables en décimos de mg). La serie granulocítica es la más atacada, luego de 2-3 meses de tratamiento.

La clorpromazina y la clozapina son las drogas que inducen con más frecuencia estas acciones.

El control clínico sobre las infecciones y el recuento y fórmula leucocitaria son los indicadores más útiles para seguir la evolución de estas reacciones.

Se ha vinculado la clorpromazina a la aparición de anticuerpos antinucleares, al aumento de IgM y a la prolongación del tiempo de tromboplastina asociado o no a esplenomegalia.

Todos estos efectos son reversibles con la discontinuación de la medicación.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / F) Acciones adversas alérgicas / Hepáticas

La ictericia colostática es una mezcla de efectos tóxicos y alérgicos.

Se manifiesta al mes de tratamiento, especialmente con los neurolépticos de baja potencia, con fiebre, náusea, dolor abdominal, prurito e ictericia. Las características en el hepatograma son las de una ictericia por obstrucción (aumento de bilirrubina directa y de fosfatasa alcalina) y aparición de ácidos biliares en el plasma.

Las transaminasas pueden estar elevadas pero no llegan nunca a los valores que se encuentran en las hepatitis virales.

La suspensión del antipsicótico hace ceder el cuadro en algunas semanas.

La presencia de trastornos hepáticos o cirrosis no contraindica el uso de neurolépticos, pero se debe tener en cuenta en estos casos el factor de acumulación al encontrarse disminuida la metabolización hepática.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / G) Síndrome de abstinencia

G) Síndrome de abstinencia

Como ya se señaló, la tolerancia ocurre para algunos efectos colaterales como son la sedación, la hipotensión y las acciones anticolinérgicas.

Sin embargo, con discontinuaciones abruptas de antipsicóticos han aparecido en algunos enfermos efectos rebote, recaídas psicóticas y fenómenos colinérgicos (salivación, diarrea, retortijones, insomnio, etc.).

Si estos fenómenos se deben a la hipersensibilización de los receptores, producida por la administración crónica de neurolépticos o a un fenómeno de abstinencia por el aumento de la hipersensibilización de los receptores por bloqueo dopaminérgico, es una hipótesis que tendrá que ser demostrada.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / H) Síndrome Inadecuado de Hormona Antidiurética (SIHAD), intoxicación hídrica, hiponatremia

H) Síndrome Inadecuado de Hormona Antidiurética (SIHAD), intoxicación hídrica, hiponatremia

En muchos pacientes psiquiátricos crónicos, y por lo tanto también en los pacientes esquizofrénicos se observan alteraciones de la regulación hídrica. De un 6-17 % de los pacientes psicóticos crónicos y el 70 % de los hospitalizados presentan polidipsia.

Muchos son bebedores compulsivos de agua (20-30 litros o más por día) y secundariamente desarrollan poliuria (síndrome Psicosis-Hiponatremia intermitente-Polidipsia(PIP)).

Si la hormona antidiurética (HAD) se libera de manera inadecuada, cuando existe hiponatremia pero con volumen intravascular, normal se genera el síndrome de secreción inadecuada de HAD (SIHAD).

También pueden desarrollar cardiomegalia, fallo congestivo cardíaco, edemas, disfunción urogenital (enuresis, incontinencia, hidronefrosis y fallo renal) y vómitos en chorro.

El 10 % está hiponatémico y presenta valores alterados de la HAD, con desarrollo franco de intoxicación hídrica que puede llevar al edema cerebral con convulsiones, coma y muerte. Existe hipoosmolaridad plasmática e hiperosmolaridad renal

El tratamiento crónico con neurolépticos convencionales, bloquea el receptor D2, que está asociado a una aumento de la angiotensina 11. De allí que los neurolépticos atípicos tendrían menor propensión a desarrollar el SIHAD. Sin embargo la risperidona bloquea los receptores alfa-2 adrenérgicos y aumenta la HAD en respuesta a la psicosis o al estrés.

El tratamiento de elección, que sería la restricción líquida, no siempre es posible de respetar. Los diuréticos pueden llevar a un círculo vicioso con exacerbación de la polidipsia.

Se puede intentar el tratamiento con beta-bloqueantes (propranolol), con enzimas bloqueadoras de la angiotensina (captopril, 12.5 mg/día; enalapril). La mejoría de la polidipsia y poliuria se acompaña de la del cuadro psicótico, por lo que cabría preguntarse si estos pacientes, que parecen refractarios al tratamiento, no lo son, en parte, debido a los efectos de la intoxicación hídrica sobre el SNC.

El litio, que antagoniza los efectos de la HAD, puede mejorar la hiponatremia, pero puede producir polidipsia y diabetes insípida.

También se ha intentado el bloqueo de los receptores opiáceos, que producen el aumento de la ingesta acuosa, con el bloqueante naltrexona.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-6. 1) Neurolépticos típicos o convencionales / Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o convencionales / Advertencias y

precauciones

Advertencias y precauciones

Las advertencias y precauciones no son contraindicaciones. Para los neurolépticos son las siguientes:

- a) Potencian el alcohol, los hipnóticos y los analgésicos.
- b) Disminuyen la coordinación motora y el alerta necesario para trabajos de precisión (choferes, actividades manuales de precisión, etc.).
- c) Disminuyen el umbral convulsivo (en epilépticos deberá agregarse medicación anticonvulsivante profiláctica).
- d) Por su efecto antiemético pueden enmascarar cuadros abdominales agudos, cuadros cerebrales y la intoxicación por litio.
- e) No se ha establecido con certeza la ausencia de efectos teratógenos durante el primer trimestre del embarazo.
- f) Se deberá prever la posibilidad de que su administración durante el segundo y tercer trimestre del embarazo ocasione ictericia, hiperbilirrubinemia y reacciones extrapiramidales en el recién nacido.
- g) Pasan a la leche materna, por lo cual deberá vigilarse la conducta del recién nacido
- h) Por sus efectos anticolinérgicos pueden aumentarla presión intraocular en enfermos con glaucoma y provocar retención urinaria en prostáticos.
- i) Pueden agravar la enfermedad de Parkinson.
- j) Pueden exacerbar síntomas depresivos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A)

Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos

3-7. 2) Neurolépticos atípicos

Se llaman así porque tienen efectos "atípicos" (comparados con los que tienen acciones "típicas o convencionales"):

- a) poseen bloqueo dopaminérgico selectivo;
- b) producen menos efectos neurológicos (extrapiramidalismos), y
- c) actúan sobre síntomas negativos y resistentes.

Clasificados por su afinidad con los receptores

1) Antagonistas 5-HT, DA2, DA1, Alfa-1:

Clozapina, Melperone, Olanzapina, Quetiapina, Savoxepina, Zotepina, Zypasidona

2) Antagonistas 5-HT2, DA2:

Risperidona, ICI 204636, RG 5222

3) Antagonistas DA2 selectivos:

Benzamidas sustituidas: Amisuprida, Sulpirida, Sultoprida, Racloprida

4) Antagonista 5-HT2, DA2, Alfa-1

Amperozide, Sertindole

5) Otros

Setoperone, Pimpamperone, Fluperlapina

Se denomina así a un conjunto de fármacos antipsicóticos que tienen diferentes estructuras químicas, poseen efectos clínicos y mecanismos de acción similares, aunque se diferencian por presentar potencias distintas de sus acciones a nivel clínico y por sus afinidades por los receptores involucrados.

- 1) Poseen acción antipsicótica clínica, fundamentalmente, a nivel de los síntomas negativos.
- 2) Poseen muy pocos efectos extrapiramidales.
- 3) Desarrollan mínima o ninguna disquinesia tardía.
- 4) Causan mínimo o ningún aumento de los niveles de prolactina.
- 5) Experimentalmente, producen mínima o ninguna acción cataleptogénica.
- 6) Tienen acción antagónica sobre los receptores de serotonina 2 (5-HT2) y de dopamina 1/2 (DA1/2), en particular en el sistema mesolímbico.
- 7) La relación de la constante de disociación (pk) para los ligandos de 5-HT y DA2 debe ser mayor que 1.
- 8) Pueden tener acción antagónica, preferentemente débil, sobre otros receptores (alfa-adrenérgicos, histamínicos y muscarínicos).

9) Son eficaces en un gran porcentaje de pacientes resistentes.

Es posible, que uno de los efectos terapéuticos de los neurolépticos atípicos se deba al bloqueo serotoninérgico, que modula la descarga de dopamina de la vía nigroestriada. Además son menos disruptivos de la descarga en la zona nigroestriada, que con respecto a las proyecciones dopaminérgicas mesolímbicas. Esta aparente especificidad, basada en la diferente distribución de subtipos de receptores permite reducir o abolir los síntomas esquizofrénicos, causando poco o nada de extrapiramidalismos. Sólo son capaces de producir efectos neurológicos cuando se han administrado en dosis muy superiores a las posología terapéuticas.

Los síntomas negativos secundarios a neurolépticos, son habitualmente transitorios y variables. Por el contrario, los síntomas negativos primarios de la enfermedad son más persistentes.

Existen varios agentes en el mercado farmacéutico internacional, mientras otros aún se encuentran en la fase de investigación clínica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A)

Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Clozapina

Clozapina

La clozapina era, hasta la aparición de los nuevos antipsicóticos atípicos, el de primera elección para el tratamiento de pacientes con síntomas negativos, con esquizofrenia resistente o con intolerancia a la medicación neuroléptica clásica.

La clozapina es la N-Metil-Piperazinil-Dibenzodiazepina, desarrollada a partir de 1960, que luego de un gran entusiasmo inicial en 1970, se produjeron algunos casos de agranulocitosis en la población de origen nórdico

La clozapina tiene una afinidad relativamente baja por los receptores DA1 y DA2, a los que bloquea de forma pareja. Comparada con los neurolépticos típicos, muestra mayor bloqueo de los receptores DA1. Bloquea más específicamente los DA1, DA1A, DA1B, DA5, DA2 largo, DA2 corto, DA3 y DA4. Estas particularidades de bloqueo tienen que ver con su menor propensión a producir efectos extrapiramidales y disquinesias tardías. Tiene una acción con selectividad regional, preferentemente sobre regiones mesolímbicas.

Cuadro 26. Efectos de los neurolépticos sobre las áreas mesolímbicas

Neuroléptico	Area 19	Area 10	Selectividad mesolímbica
Haloperidol	Sí	Sí	No
Clorpromazina	Sí	Sí	No
Clozapina	Decrece dopamina	Aumenta dopamina	Sí
Olanzapina	No	Intensa	Sí
Risperidona	Intensa	Intensa	Leve
Quetiapina	Sí	Sí	No
Sertindole	No	Sí	Sí

Sistema mesocorticolímbico (ver cap. 19, 19-2)

A 10, área tegmental ventral., neuronas dopaminérgicas con proyecciones al núcleo accumbens, amígdala y neocórtex (síntomas asociados a los trastornos neurocognitivos de la esquizofrenia)

Sistema mesoestriado

A 9, área sustancia nigra: neuronas dopaminérgicas con proyecciones al núcleo caudado y putamen (síntomas asociados a la postura y el movimiento: extrapiramidalismo y disquinesia tardía).

Muestra una alta afinidad por receptores 5-HT₂ (también 5-HT₁), y aparentemente la combinatoria del antagonismo 5-HT₂/D₂, en 1.5 sería la clave de la acción atípica de la clozapina.

Actúa a nivel de otros neurotransmisores, bloqueando receptores muscarínicos, acetilcolínicos y alfa-adrenérgicos.

Aparentemente no interacciona con receptores sigmaopioides ni tiene una acción preponderante sobre el GABA.

La administración crónica de neurolépticos típicos reduce el turn-over del GABA en la región nigroestriada; por el contrario, la clozapina aumenta el turn-over del GABA. El deterioro a largo plazo del turn-over del GABA puede conducir a la degeneración de la vía nigroestriada y a la consiguiente inducción o exacerbación de la disquinesia tardía.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Clozapina / Dosis

Dosis

En general, se comienza con 25 mg a la noche y se incrementa hasta 25-50 mg por día cada 2-3 días, según la tolerancia. Las dosis oscilan mayoritariamente entre 250-450 mg/d (rango extremo: 25-900 mg/d)

Usualmente, es preferible suspender la medicación anterior antes de incluir clozapina; en caso contrario, disminuir todo lo posible la medicación anterior e incluirla en forma gradual, respectivamente.

En cuanto al tiempo de utilizar la droga antes de considerarla ineficaz, algunos autores sugieren no persistir más allá de 6-8 meses si no se han obtenido resultados favorables. Otros sugieren que se debe esperar más tiempo, porque el efecto terapéutico puede aparecer después de varios meses. El tiempo de respuesta al fármaco difiere fundamentalmente dos tipos de respondedores: los rápidos y los lentos (6 meses o más).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Clozapina / Farmacocinética

Farmacocinética

Posee una vida media promedio de alrededor de 11 horas.

Es posible que exista un efecto acumulativo, ya que se han reportado mejorías a partir de las 4-6 semanas en el 14 %; después de la octava semana, en el 32 % y después de la 12^o-18^o semanas, en el 41 %. De todas maneras, aun usada en dosis adecuadas (por encima de 900 mg) y por más de 6 meses, estadísticamente no es efectiva en el 40 % de los pacientes resistentes.

Cuadro 27. Características farmacocinéticas de los antipsicóticos atípicos

PSIKOLIBRO

Antipsicótico	Pico plasmático (horas)	Vida media (horas)	Unión a proteínas (%)	Meseta (steady state horas)	Absorción oral (%)	Metabolitos + activos inactivos +/- dudosos
Clozapina	3 +/- 1.5	92-95	92-95	4-8	12-81 (no asociado a comidas)	+desmetilcloz. - n-óxido cloz.
Risperidona 9-OH risperidol	1 - 15 3	3-24; x = 3.6 22	90 70	4-6	68 (asociado a comidas)	+ 9-OH risperidona
Olanzapina	5.1 +/- 1.2	20-70 x: 30	93	5-7	< 57 (no asociado a comidas)	N-glucoronido 20H metil 4N-óxido
Sertindole	10.1 - 3	24-200 x = 55-90	>99	7-14	74 (no asociado a comidas)	+/- dehidroertin -norsetindole
Quetiapina	1.0 - 1.8	6.8h	83	1-2	9 +/- 4 (asociado a comidas)	+ 7-OH quetiap
Ziprasidone	4.7 +/- 1.5	4 - 10 dosis dependiente	>99	1-3	59 (asociado a comidas)	Inactivos en receptores D2/5-HT2a

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Clozapina / Uso clínico

Su utilidad ha sido comprobada tanto para síntomas positivos (delirios, alucinaciones, etc.) como para síntomas negativos (embotamiento afectivo, apatía, abulia, etc.).

Estudios recientes, comparativos con risperidona, mostraron mejorías similares con ambas drogas en pacientes crónicos que presentaron exacerbaciones agudas, aunque permanece en discusión la eficacia de la risperidona en sintomatologías negativas, de manera exclusiva.

Es efectiva en la remisión de síntomas positivos y síntomas negativos. Raramente produce fenómenos extrapiramidales, puede elevar ligera y transitoriamente los niveles de prolactina. No produce disminución tan marcada de dopamina en el nivel hipotálamo-hipofisario.

Algunos clínicos recomiendan el uso de anticonvulsivantes cuando se la prescribe en dosis de más de 500 mg/d y en personas con antecedentes epilépticos.

El valproato sódico es una elección apropiada en estos casos, porque no parece alterar

el metabolismo de la clozapina. Se ha comprobado su efectividad también en cuadros maníacos.

La clozapina ha sido combinada de forma segura con litio y antidepresivos; puede haber riesgo de excesiva depresión del SNC combinada con benzodiazepinas.

También se la ha empleado con efectividad en trastornos esquizoafectivos, maniaco-depresivos, y como coadyuvante en el tratamiento con litio u otros antirrecurrenciales, en aquellos pacientes que no responden solamente a estos últimos. También se la usa en el tratamiento de otras psicosis severas (agitación o cuando aparecen síntomas extrapiramidales importantes en pacientes con enfermedad de Parkinson). Por sus efectos antipsicóticos y antidiscinéticos también se la aconseja para pacientes con discinesia tardía inducida por otros agentes.

Ha sido demostrada su eficacia en pacientes esquizofrénicos resistentes por lo menos a tres neurolépticos: luego de probar la falta de efectividad del haloperidol en 318 pacientes durante 6 semanas en dosis altas se asignaron en forma doble ciega, a un grupo clorpomazina (hasta 1.800 mg/día) y al otro clozapina (hasta 900 mg/día). El 30 % de los tratados con clozapina respondieron favorablemente Vs. el 4 % de los tratados con clorpomazina, y en otro estudio de 29 semanas fue superior en un 60 % frente a haloperidol (12 %).

En los pacientes esquizofrénicos tratados con clozapina el índice de suicidios disminuyó marcadamente: del 0,4-0,8 % (neurolépticos estándares) al 0,09-0,18 %. También se ha disminuido el número de hospitalizaciones y paralelamente ha mejorado la calidad de vida de dichos pacientes.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Clozapina / Efectos adversos

Está contraindicada en trastornos mieloproliferativos, discrasias sanguíneas y leucopenias, como también su uso simultáneo con otros agentes (como la carbamazepina con potencia] agresivo a nivel de la médula ósea.

Excepto las convulsiones (3 %), la temprana sedación (39 %) y la hipotensión (9 %), los demás efectos no parecen aumentar en severidad con el aumento de la dosis.

La hipersalivación (presente en el tercio de los pacientes), especialmente durante el sueño, es un efecto poco explicable dada su alta acción anticolinérgica. Otro efecto

antiparasimpático es una moderada taquicardia sinusal (25 %). Por este mismo motivo debe ser usada cuidadosamente en pacientes con íleo, glaucoma o retención urinaria.

La toxicidad central anticolinérgica contribuye al riesgo de confusión y delirio. Pueden observarse pequeñas elevaciones de la temperatura corporal (5 %) que deben diferenciarse de la febrícula de la infección asociada a agranulocitosis y al síndrome neuroléptico maligno. Este último ha sido reportado en pacientes que recibían clozapina con litio y/o carbamazepina.

Al menos un tercio de los pacientes que son tratados con clozapina aumentan de peso por razones desconocidas (4 %).

Otros efectos secundarios observados son: hipertensión (4 %), síntomas gastrointestinales (14 %), y cambios electrocardiográficos (1 %). Se ha descrito aparición de arritmias, anomalías plaquetarias, púrpura trombocitopénica y aumento de la agregación plaquetaria; todas ellas son raras. Más frecuentes son la leucocitosis y la eosinofilia que no tienen significación clínica.

La agranulocitosis se detectó por primera vez en Finlandia en 1975: 16 pacientes tratados con clozapina desarrollaron granulocitopenia, y trece, agranulocitosis. De estos últimos, ocho fallecieron por infección sobrecargada.

Estadísticas posteriores con riguroso monitoreo sanguíneo bajaron la incidencia de esta complicación al 1-2 % (10-20 veces más que con otros neurolépticos). Algunas estadísticas norteamericanas mencionan un 0,6 % de agranulocitosis (47 de 7500 pacientes) detectada por monitoreo semanal con un solo caso fatal (2).

Una severa granulocitopenia puede comenzar transcurrido el primer año de tratamiento; sin embargo, en el 50 % de los casos aparece en los primeros doce meses, y cerca del 75 %, en los primeros 6 meses (en general, entre 6-18 semanas). Se sospechan mecanismos inmunológicos y/o tóxicos similares a los de otras drogas.

Las características de la agranulocitosis inducida por la clozapina:

Incidencia: 1 % - 2 %.

Aparentemente no relacionada con dosis total ni con duración de la terapia, pero el período de riesgo sería entre la 6ª y la 18ª semana.

Tipo de paciente más susceptible:

mediana edad, posiblemente determinados grupos étnicos (finlandeses y, judíos).

Mecanismo poco claro, existen evidencias de mecanismos, de tipo tóxico y de tipo inmune.

Habitualmente, de instalación gradual, pero puede hacerlo rápidamente.

La disminución de los glóbulos blancos puede ser abrupta o gradual. Una caída abrupta de alrededor de 3.000 glóbulos blancos, en una semana puede preanunciar el riesgo de una agranulocitosis.

El recuento leucocitario debe realizarse una vez por semana durante los primeros cuatro meses; una vez por mes hasta el segundo año y a partir del tercer año, trimestralmente. Se debe vigilar o suspender la medicación cuando la leucopenia esté por debajo de 3500/mm³, o la granulocitopenia por debajo de 1500/mm³. Es conveniente la vigilancia semanal de los glóbulos blancos, ya que pueden aparecer oscilaciones que se recuperan espontáneamente.

En pacientes con recuentos leucocitarios de 3.000/mm³ o en aquellos con neutropenias de alrededor de 1.000/mm³ el recuento debe ser bisemanal.

Incluso, en algunos casos se aconseja realizar el conteo luego de una ingesta alimenticia abundante, dado que muchos de los pacientes presentan cuadros de alimentación deficiente o síntomas anoréxicos, que disminuyen el recuento (73).

Hay poco más de 100 casos registrados en el mundo de agranulocitosis y hasta el momento algo más de 10 pacientes en los EEUU. De hecho no se repitió ninguna casuística similar a la finlandesa en el resto del mundo.

El riesgo mayor de agranulocitosis es entre la 6ª y 18ª semana de tratamiento. Es conveniente en caso de una agranulocitosis no complicada (fiebre, dolor de garganta, letargo, sensación de debilidad, presentes o ausentes):

1. hospitalizar al paciente;
2. suspender el tratamiento con clozapina;
3. derivar al hematólogo;
4. aislamiento máximo para reducir el riesgo de infección;
5. controlar frecuentemente la temperatura corporal;
6. hacer chequeo clínico frecuente para detectar signos o síntomas de infección local,
7. monitoreo hematológico regular hasta que aparezcan valores normales;
8. administrar estimulantes leucocitarios;
9. no medicar nunca más al paciente con clozapina (idiosincrasia).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Clozapina / Combinaciones e interacciones

Combinaciones e interacciones

En combinación con las BZD puede producir dificultad respiratoria, habitualmente poco importante.

Combinada con litio ha sido implicada en algunos casos de síndrome neuroléptico maligno. Sin embargo esta asociación sólo debe ser considerada cuando los síntomas maníacos o hipomaníacos no son adecuadamente controlados solamente con clozapina.

Las drogas que inducen el metabolismo hepático pueden disminuir los niveles plasmáticos de clozapina. Esto ocurre, por ejemplo, con drogas anticonvulsivantes como la fenitoína, barbitúricos o antidepresivos. En estos casos, puede ser de utilidad dosificar los niveles plasmáticos o aumentar la dosis de clozapina.

Finalmente, asociada a otros neurolépticos, aun en pequeñas dosis, puede incrementar el riesgo de síndromes extrapiramidales y/o producir disminución de la eficacia en el tratamiento de los pacientes resistentes.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Risperidona

Risperidona

La risperidona es un potente antagonista 5-HT₂ (25 mayor que el haloperidol) in vivo.

La afinidad por el receptor DA₂ es 2,94,5 veces mayor en el tubérculo olfatorio y núcleo accumbens (sistema mesolímbico), que para el haloperidol y 5,144,3 veces menor para los del cuerpo estriado o sustancia nigra (sistema nigroestriado) (cuadro 26).

Es posible que el antagonismo 5-HT reduzca el antagonismo sobre el DA₂ en la vía nigroestriada, posiblemente por un aumento de la liberación de la dopamina.

Antagoniza de manera potente los receptores alfa 1 y alfa 2 adrenérgicos y el HI. A diferencia de la clozapina, no se une a receptores colinérgicos muscarínicos.

Estudios realizados con tomografía por emisión de positrones (PET), han revelado que la risperidona ocupa los receptores serotoninérgicos en un 8090 %. Posee antagonismo D₂, relativamente potente (haloperidol > risperidona > perfenazina > clorpromazina > clozapina).

Tiene una alta afinidad por el receptor alfa-1 adrenérgico y por el histamínico-1, cuyo bloqueo (en dosis altas), explicaría la hipotensión ortostática, por la falta de taquicardia compensadora.

El bloqueo serotoninérgico (5-HT₂) aumentaría los niveles de dopamina y serotonina en la corteza prefrontal específicamente provocando la mejoría de los síntomas negativos

Es posible que el antagonismo 5-HT, produzca un menor bloqueo del DA₂ en la vía nigroestriada, por un aumento de la liberación de la dopamina, con reducción de su efectos extrapiramidales.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Risperidona / Farmacocinética

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente en menos de 15 minutos, alcanza su pico plasmático a las 1-2 horas. La vida media es de 3 a 24 horas, tiempo que incluye al de su metabolito activo la 9-OH risperidona. El tiempo en que logra la meseta plasmática (steady state), es de 1 a 5 días para risperidona y de 5 días para la 9-OH risperidona (12).

La eliminación, que incluye a su metabolito activo (9-hidroxi-risperidona), es de alrededor de 24 horas (cuadro 27).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Risperidona / Dosis

La dosis terapéutica oscila entre 4-8 mg/día. Se recomienda comenzar con 1-2 mg 2 veces/día durante 3 días; según la respuesta clínica el incremento debe ser gradual hasta llegar a 3 mg 2 veces/día. De esta forma es posible evitar la aparición de la hipotensión ortostática, que puede producirse al inicio.

Se absorbe rápidamente en menos de 15 minutos, alcanzando su pico plasmático a las 2 horas. La vida media es de alrededor de 3 horas y la eliminación, que incluye a su metabolito activo (9-hidroxi-risperidona), es de alrededor de 24 horas.

Se recomienda comenzar con 0,5 mg/día e incrementar diariamente la dosificación hasta a 2-4 mg/día, a fin de reducir al mínimo el bloqueo alfa-1 adrenérgico, que puede ocasionar una hipotensión ortostática por falta de taquicardia compensadora.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Risperidona / Uso clínico
Uso clínico

Su eficacia fue demostrado en pacientes crónicos y agudos. Comparada con el haloperidol con las escalas PANSS mostró mejoría de síntomas positivos y en especial de los negativos en dosis de 6 mg/día vs. haloperidol 10 y 20 mg/ día.

Comparando la risperidona (4-8 mg/día), con clozapina (400 mg/día) en pacientes agudos y con esquizofrenia resistente no hubo diferencias significativas en la reducción de los valores de la BPRS, PANSS y CGI, pero sí en la menor sialorrea del grupo tratado con risperidona (ver escalas, cap. 1-27).

Se trataron también con risperidona un grupo de pacientes esquizoafectivos, subtipo bipolar y apareció un incremento de los síntomas maníacos. Cuando se agregó un agente estabilizador o se disminuyó la dosis de risperidona, los individuos con síntomas depresivos mejoraron.

También se obtuvieron mejorías en casos de depresiones psicóticas, con disminución de la ideación paranoide.

Existen estudios que demuestran su utilidad en el síndrome de Tourette.

En estudios a largo plazo (un año), en pacientes resistentes se obtuvo un descenso de los días de internación como marcador de mejoría (Addington)

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Risperidona / Efectos adversos
Efectos adversos

Los más comunes son: prurito, taquicardia, trastornos de la acomodación ocular,

salivación, trastornos de la micción, diarrea, aumento de peso y alteraciones de la función sexual. El aumento de la prolactina es dosis dependiente.

Hubo casos de priapismo (1 caso), convulsiones por hiponatremia (3 casos) y síndrome neuroléptico maligno (3 casos).

En dosis superiores a los 10 mg/día aparece insomnio y efectos extrapiramidales. No hay evidencia de que pueda causar disquinesia tardía (en algunos casos la risperidona disminuyó o logró su remisión) (Chouinard 1995).

Cuando se la comparó con el haloperidol, los efectos extrapiramidales fueron menores, pero la taquicardia, el aumento de peso y la amenorrea fueron más notorios en el grupo conrisperidona.

Los extrapiramidalismos y el síndrome amenorrea-galactorrea son de baja incidencia. Aún no existe una experiencia clínica importante en pacientes resistentes (53).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Risperidona / Cambio de otro neuroléptico a risperidona
Cambio de otro neuroléptico a risperidona

Es conveniente el mantenimiento del neuroléptico convencional de alta potencia y realiza disminuciones graduales de la dosis durante un tiempo prudencial, que oscila entre una semana y uno o dos meses, según el tiempo de exposición al neuroléptico. Ello se debe a la posibilidad de que pueden empeorar los síntomas extrapiramidales, lo cual no debe atribuirse necesariamente a la nueva droga, sino que puede ocurrir por la suspensión simultánea del neuroléptico y/o los antiparkinsonianos.

Algunos autores han reportado casos de empeoramiento de los síntomas psicóticos luego de comenzar el cambio de clozapina a risperidona y otros pacientes evidenciaron un empeoramiento de efectos adversos. La supersensibilidad de los receptores o un rebote colinérgico luego de la suspensión abrupta ha sido propuesta especialmente si a síntomas de agravamiento de la psicosis se agregan: diaforesis, náuseas, vómitos, agitación, confusión y síntomas extrapiramidales. La recomendación es de disminuir gradualmente la clozapina, durante 2 a 4 semanas, mientras se instituye lentamente el tratamiento con risperidona.

PSIKOLIBRO

11) Tiene bajo potencia] para producir extrapiramidalismos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Olanzapina

Olanzapina

La olanzapina es químicamente similar a la clozapina.

Se caracteriza por:

- 1) La afinidad por receptores dopaminérgicos D1 a D5, es relativamente no selectiva y menor que la del haloperidol, aunque ligeramente superior a la de clozapina.
- 2) Tiene gran afinidad por receptores 5-HT (más que el haloperidol), en particular una gran afinidad por los 5-HT2 y moderada afinidad por los 5-HT3 y 5-HT6. Se diferencia de la clozapina porque carece de afinidad por receptores 5-HT7 (cuadro 13, 14, 15, 16, y 17).
- 3) Tiene gran afinidad por receptores muscarínicos, M1 a M5, sitios en los que el haloperidol casi no actúa. In vitro no es agonista de receptores muscarínicos y los bloquea con moderada potencia. No se ha observado compromiso de la memoria por efectos anticolinérgicos.
- 4) Tiene gran afinidad por receptores alfa-1 adrenérgicos e histaminérgicos H1. Es menos potente, in vivo, para bloquear receptores alfa-1 adrenérgicos. Tiene poca afinidad por receptores beta-adrenérgicos. Al igual que el haloperidol (pero no la clozapina), tiene baja afinidad por receptores alfa-2 adrenérgicos.
- 5) Tiene poca afinidad por receptores opiáceos y glutamatérgicos.
- 6) Es un antagonista D2 en el área mesolímbica (estriado y núcleo accumbens) (cuadro 27).
- 7) Bloquea receptores serotoninérgicos (in vitro, in vivo), especialmente 5-HT 2a, en relación con receptores D2, la relación sería de 1.4 en dosis de 5-10 mg/día (similar a la clozapina), y en dosis altas actuaría como la risperidona
- 8) Muestra selectiva actividad a nivel de receptores del área mesolímbica (A 10).
- 9) No produce agranulocitosis.
- 10) El rango de dosis terapéutica es de 10-20 mg/día.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Olanzapina /

Farmacocinética

Farmacocinética

Se absorbe bien ya sea en presencia o en ausencia de alimentos. Muestra un farmacocinética lineal y proporcional a la dosis (cuadro 27).

La concentración plasmática máxima aparece a las 5-8 hs. después de su administración y tiene una vida media de 30 hs. Aproximadamente, el 93 % se une a proteínas plasmáticas. La variabilidad entre la concentración plasmática más alta y la más baja, a la misma dosis, es de 4 veces.

Se metaboliza en hígado por las vías de conjugación y oxidación. Los estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos, han demostrado que la olanzapina tiene poca capacidad para inhibir el metabolismo, por vía de los citocromos P 450, lo que sugiere un bajo potencial para interactuar in vivo con otros fármacos, que actúen como sustrato para esos citocromos.

No ha demostrado interacción con litio o biperideno, sí en cambio con la carbamazepina. Las dosis múltiples de carbamazepina, indujeron el metabolismo de la olanzapina, lo que produjo un aumento del 44 % en la depuración y a una reducción del 20 % en la semivida de eliminación terminal de la olanzapina. Sin embargo estos efectos no fueron considerados lo suficientemente significativos, como para exigir ajustes de las dosis de ninguno de los fármacos.

Con la combinación con diazepam se observó un efecto farmacodinámico, con ligero aumento de la frecuencia cardíaca, sedación y sequedad de boca.

La administración de una sola dosis de alcohol etílico, a pacientes tratados con olanzapina, ocasionó un aumento de la frecuencia cardíaca y una acentuación de la hipotensión postural. Es conveniente advertir a los pacientes tratados, sobre el consumo concomitante de alcohol.

El 57 % se excreta por vía renal y el 30 % por heces. Se observó una vida media más prolongada en ancianos (más de 65), en mujeres y en no fumadores.

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Olanzapina / Dosis Dosis

La dosis inicial recomendada es de 10 mg/día, en una sola toma y en cualquier momento del día.

Se puede ajustar la dosis, de acuerdo a la respuesta dentro del rango de 520 mg/día. Una dosis menor a los 5 mg/día sólo es aconsejable en pacientes mayores de 65 años, con disfunción hepática o renal o cuando existan factores que pudieran conducir a una metabolización más lenta del fármaco (sexo femenino, edad avanzada, no fumadores).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Olanzapina / Uso clínico Uso clínico

En un estudio multicéntrico, que abarcó a 1996 pacientes, comparativo con haloperidol durante 6 semanas, la olanzapina obtuvo mejorías, comprobado por la escala BPRS, con tina menor cuota de abandonos (ya sea por mejor eficacia o menores efectos adversos), comparado con el grupo que recibió haloperidol. Mejoraron los síntomas depresivos en la subescala de depresión y los efectos extrapiramidales fueron escasos.

En dosis de 16.4 + 4 mg/día demostró superioridad en la sintomatología negativa, frente al placebo y el haloperidol, sobre todo en la escala SANS (ver cap. 1, 1), en especial en el "aplanamiento afectivo" y en los de "volición y apatía".

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Olanzapina / Efectos adversos Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes, en un relevamiento de 3100 pacientes (800 tratados por seis meses y 300 por un año) fueron: somnolencia, sensación de dificultad respiratoria, constipación, faringitis (por sequedad de mucosas), incremento del apetito y ganancia de peso (entre la 61 y 81 semana de tratamiento).

Hubo elevación de las transaminasas hepáticas (2-9,4 %, en la 111 - 211 semana de tratamiento, sin síntomas clínicos de disfunción hepática). No hubo evidencias de agranulocitosis y de efectos anticoinérgicos severos.

Hubo moderados y transitorios aumentos de prolactina y la incidencia de efectos extrapiramidales fue baja, aunque se señala, que en dosis superiores a los 10-15 mg/día, aparece un aumento de los porcentajes de acatisia y síntomas disquinéticos comparados con los controles.

Sólo el 20 % de pacientes, del grupo de olanzapina (10-15 mg/día), necesitó de l administración de antiparkinsonianos vs. el grupo de haloperidol (15 mg/día), que l requirió en un 70 %, y del placebo que los necesitó en el 12 %.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Olanzapina / Sobredosificación Sobredosificación

La mayor sobredosis registrada fue de 300 mg/ día (15 veces la dosis máxima recomendada), que provocó somnolencia y lenguaje titubeante, sin otros efectos clínicos r evidencias de síntomas adversos cardíacos, anomalías hematológicas o disfuncione: hepáticas o renales. En caso de sobredosificación el carbón reduce, en forma significativa la biodisponibilidad de la dosis oral.

No se debe usar en estos casos, fármacos simpáticomiméticos con actividad agonista beta, como los derivados adrenérgicos, porque puede empeorar la hipotensión.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A)

Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Melperone

Melperone

Tiene una propiedad bloqueante característica hit and run, es decir bloqueo no sostenido y de menor potencia. Su acción a nivel de los receptores D2 es mayor en el sistema límbico que en el estriado.

Posee alta afinidad por receptores serotoninérgicos y baja afinidad por receptores alfa-adrenérgicos y muscarínicos. Produce pocos efectos extrapiramidales, anticolinérgicos y cardiovasculares.

Luego del tratamiento con melperone se ha comprobado descenso del MOPEG y del turn-over de NA, por lo que se postula que su efecto antipsicótico podría originar un fuerte bloqueo del NA combinado con disminución de la actividad dopaminérgica. Puede disminuir el umbral convulsivo.

Presenta un buen efecto terapéutico en estados confusionales, agitación y ansiedad, sin disminución del estado de vigilancia. Es menos efectivo en las alucinaciones y los delirios, pero de muy buena tolerancia en pacientes geriátricos, por su baja incidencia de efectos adversos neurológicos e hipotensivos. Puede producir distonías y parkinsonismo en dosis mayores de 200 mg/d. La incidencia de leucopenia, trombocitopenia e ictericia es baja. Dosis: 300 mg/d (rango: 25-450 mg/d).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A)

Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Amperozide

Amperozide

Es un derivado de la difenilbutilpiperidina y, a semejanza de la pimozida, presenta una alta afinidad por el DA2 en los sistemas mesolímbico y mesocortical.

Posee un potente efecto sobre los movimientos inducidos por anfetaminas, sobre la ansiedad y sobre la agresión, como así también propiedades antidepressivas.

A diferencia de la clozapina, carece de afinidad por el receptor DA1, es un bloqueante del receptor 5-HT2 e inhibe la recaptación de noradrenalina.

Tendría influencia en la transmisión glutaminérgica, ya que contrarresta la hipermotilidad producida por la ketamina, que es un antagonista del receptor N-Metil-D-Aspartato

(NMDA).

Su acción sobre el sistema límbico podría deberse, en parte, a esta acción que explicaría el turn-over de la noradrenalina en la corteza cerebral, cambiando el balance entre DA y glutamato en favor de este último.

Mejora los síntomas negativos, no es de gran utilidad para los positivos y carece de efectos extrapiramidales.

Los efectos colaterales son náuseas, vómitos, somnolencia, alteración del sueño, incremento de la salivación y sudoración.

La dosis es de 5-20 mg/d.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A)

Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Sertindole

Sertindole

Tiene una alta afinidad por los receptores DA2 del sistema límbico, 5-HT2 y alfa-adrenérgico (cuadro 26)

Es menos potente sobre el DI, alfa-2 adrenérgico, H1, sigma y muscarínico.

En un estudio doble ciego en 497 pacientes comparativo con placebo y haloperidol durante 8 semanas en dosis de 12, 20 y 24 mg/día todos los pacientes mejoraron respecto del placebo. La dosis más eficaz fue la de 20 mg/ día. No se registraron efectos extrapiramidales con sertindole.

Tiene una vida media de 55-90 horas (cuadro 27). Se debe vigilar a los metabolizadores lentos ya que actúa sobre el citocromo P450 2D6, lo cual puede provocar el aumento de su concentración plasmática.

Por sus acciones bloqueantes alfa-1 participa de los efectos adversos de cefalea, insomnio, hipotensión ortostática y disminución del volumen eyaculatorio

Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Zotepina

Zotepina

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Quetiapina (Seroquel, EE. UU.)

Quetiapina (Seroquel, EE. UU.)

Tiene afinidad por los receptores D1, D2, 5-HT 2a, 5-HT 1a, alfa-1 y alfa-2. Mayor afinidad por el 5-HT que por el D2 y poca por los receptores muscarínicos.

Actúa preferentemente a nivel del área A10 mesolímbica (por esta selectividad tiene baja incidencia de extrapiramidalismos). En animales de experimentación produce disminución del número de receptores 5-HT₂, en la corteza frontal y en perros se desarrollaron cataratas (cuadro 26).

La utilidad de la dosis alta (750 mg/día) frente a las dosis bajas (250 mg/ día), fue realizada en 280 pacientes internados, con mayor efectividad en los síntomas positivos que en los negativos. La dosis más útil rondaría los 300 mg/ día (cuadro 27).

Los efectos adversos más comunes fueron: somnolencia (bloqueo H1), mareos, constipación, hipotensión postural (bloqueo alfa-1), sequedad de boca, aumento de peso, escasos extrapiramidalismos e hiperprolactinemias, aumento de la aminotransferasa hepática y de la tiroxina.

Dado su metabolización por el citocromo P450 3A4, se recomienda vigilar las interacciones con nefazadone, fluvoxamina, antifúngicos, eritromicina, por la posibilidad de incrementar las concentraciones plasmáticas de quetiapina.

Se recomienda iniciar el tratamiento con 25 mg/día y titularla lentamente afín de disminuir los riesgos de hipotensión postural (tabletas de 25, 100 y 200 mg) y el control oftalmológico del cristalino para detectar cataratas por medio de lámpara de hendidura antes y durante el tratamiento (1 a, 13 a, 30 a, 61 a, 75b).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A)

La zotepina es un antipsicótico derivado de la dibenzodiazepina, útil en el tratamiento de la esquizofrenia aguda y crónica desarrollado en Alemania por los laboratorios de Knoll-BASF. Ha sido usado en Japón desde 1983 y desde entonces más de 50.000 pacientes han sido tratados con este fármaco en Europa.

Presenta semejanzas químicas con las fenotiazinas, tioxantenos y las dibenzodiazepinas.

Tanto la zotepina como su metabolito, la norzotepina muestran una equilibrada afinidad por receptores D1 (D1, D5) y D2 (D2, D3, D4). Esta inhibición balanceada de los dos subtipos de receptores dopaminérgicos a nivel de la corteza límbica, explicaría la baja incidencia en la producción de síntomas extrapiramidales.

Muestra afinidad por los receptores 5-HT 1A, 1D, 2A, 2C, 3, 4, 6 y 7, a diferencia de la afinidad del haloperidol demostrada sólo para el 5-HT_{2C}.

En animales de experimentación también ha mostrado afinidad por receptores 5-HT. Por otra parte inhibe la recaptación de noradrenalina y tiene baja propensión para inducir catalepsia. Ha sido más potente que la clozapina y la tioridazina, pero menos que el haloperidol.

En estudios comparativos con haloperidol la zotepina resulta más eficaz, en la remisión de síntomas negativos.

También ha sido efectiva en el tratamiento de la depresión y la ansiedad de pacientes esquizofrénicos (probablemente por inhibición de receptores NA).

Ha demostrado efectividad en la remisión de síntomas positivos y negativos. Por su perfil atípico presenta baja incidencia en la inducción de síndromes extrapiramidales. Tampoco se han reportado casos de disquinesia tardía y/o acatisia.

Algunos estudios muestran un buen efecto sobre las funciones cognitivas, incluso superior a las observaciones realizadas con clozapina y con los neurolépticos convencionales.

No se han descrito anormalidades en el ECG y los efectos anticolinérgicos en general han sido escasos. Dentro de los efectos secundarios más comunes se describe la propiedad uricosúrica y el insomnio.

Se absorbe rápidamente después de la administración oral. Su biodisponibilidad sistémica es del 7-13 %, luego del primer paso hepático. El pico plasmático se alcanza dentro de las 3-5 hs.

Las dosis oscilan de 75-100 mg/d en pacientes ambulatorios, llegando hasta 450mg/d durante la internación. Se presenta en tabletas de 25, 50 y 100 mg.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolepticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolepticos atipicos / Zypasidona

Zypasidona

Es un derivado benzotiazol piperazínico desarrollado por el laboratorio Pfizer, aún no comercializado.

Es un potente antagonista 5-HT_{2A} y D₂ con un elevado cociente de bloqueo de la relación serotonina/dopamina.

Es un agonista 5-HT_{1A} y antagonista 5-HT_{1D} y 5-HT₂. Inhibe de forma moderada la recaptación de serotonina y noradrenalina in vitro.

Además de su acción antipsicótica, la predicción es de menores efectos extrapiramidales, cardiovasculares y sobre la sedación y cognición en comparación con otros antipsicóticos atípicos (cuadro 27).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolepticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolepticos atipicos / Efectos adversos de los neurolepticos atipicos

Efectos adversos de los neurolepticos atipicos

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos

antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolepticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolepticos atipicos / Efectos adversos de los neurolepticos atipicos / Extrapiramidalismos
Extrapiramidalismos

Estos efectos son observables en pacientes tratados con fármacos que bloquean más del 80 % de receptores D₂ en el estriado y en los ganglios de la base (neurolepticos típicos). En contraste, los neurolepticos atípicos, bloquean un porcentaje menor al 80 % y actúan como antagonistas de receptores muscarínicos, colinérgicos y serotoninérgicos (5-HT_{2A}), por lo cual la probabilidad de desarrollar estos efectos es mucho menor.

Tanto con clozapina, olanzapina y sertindole, no se han encontrado diferencias significativas con placebo, lo mismo ha ocurrido con dosis bajas de risperidona (en dosis superiores a los 10 mg/día el consumo de antiparkinsonianos aumenta de manera significativa).

La olanzapina y la clozapina, tiene bajo potencial para producir disquinesias tardías, no así la risperidona que presenta un riesgo mayor.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolepticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolepticos atipicos / Efectos adversos de los neurolepticos atipicos / Convulsiones

Convulsiones

Muy raras de observar en pacientes tratados con neurolepticos atípicos, excepto con clozapina (dosisdependiente).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolepticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolepticos atipicos / Efectos adversos de los neurolepticos atipicos / Sedación

Sedación

Usualmente está asociada al antagonismo de los receptores muscarínicos, histamínicos y colinérgicos. Generalmente este efecto es buscado para tratar ciertos pacientes. La

clozapina es el de mayor efecto, seguido por la olanzapina La risperidona y el sertindole no son sedativos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Efectos adversos de los neurolépticos atípicos / Síndrome Neuroléptico Maligno
Síndrome Neuroléptico Maligno

El mayor riesgo es con neurolépticos típicos aunque también se ha observado con clozapina y risperidona. No se han reportado casos con olanzapina o sertindole.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Efectos adversos de los neurolépticos atípicos / Hematotoxicidad
Hematotoxicidad

Solamente observada en pacientes tratados con clozapina.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Efectos adversos de los neurolépticos atípicos / Efectos: cardiovasculares
Efectos: cardiovasculares

Se ha observado hipotensión ortostática, por antagonismo con receptores alfa-adrenérgicos, con clozapina y con olanzapina.

El alargamiento del intervalo Q-T ha sido observado con neurolépticos de alta y baja potencia. Con sertindole el efecto es dosis dependiente, pero dicha alteración no se correlaciona en general con ningún efecto clínico adverso.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Efectos adversos de los neurolépticos atípicos / Función hepática
Función hepática

Pueden elevarse y volver a valores normales en 2-6 semanas (olanzapina, quetiapina).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Efectos adversos de los neurolépticos atípicos / Prolactina
Prolactina

Frecuentemente aumenta en tratamientos con neurolépticos típicos. También aumenta cuando se administran altas dosis de risperidona. El aumento es mucho más moderado con clozapina, olanzapina y sertindole.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Efectos adversos de los neurolépticos atípicos / Efectos anticolinérgicos
Efectos anticolinérgicos

Frecuentes de observar con clozapina, moderados con olanzapina (sobre todo sedación y constipación).

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Efectos adversos de los neurolépticos atípicos / Disfunción sexual
Disfunción sexual

En el 20 % de los hombres tratados con sertindole se ha observado disminución del volumen eyaculatorio (mecanismo desconocido).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3-7. 2) Neurolépticos atípicos / Efectos adversos de los neurolépticos atípicos / Peso
Peso

Se ha constatado aumento de peso con todos ellos. El mecanismo no ha sido aún del todo aclarado. Se ha especulado que el antagonismo serotoninérgico desempeñaría un papel muy importante.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3) Fármacos en desarrollo clínico
3) Fármacos en desarrollo clínico

Los fármacos antagonistas 5-HT₃, antagonistas DA₁ agonistas parciales DA₁ no están aún en desarrollos clínicos comprobados.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3) Fármacos en desarrollo clínico / Neuropéptidos opioides
Neuropéptidos opioides

Los neuropéptidos opioides son sustancias endógenas con actividad similar a la de la morfina, con características fundamentalmente analgésicas, que pueden ser liberados a la corriente sanguínea principalmente desde la hipófisis, el hipotálamo, el sistema activado ascendente, ante estímulos estresantes ligados a la ACTH y corticoides.

Se han caracterizado tres tipos de receptores (mu, kappa y sigma): la morfina es agonista del receptor mu, el haloperidol antagonista del sigma y la naloxona antagonista de todos.

La gran molécula de ACTH puede originar por proteólisis endorfinas o encefalinas de menor cantidad de aminoácidos (derivados de la pro-opio-melano-cortina, de la proencefalina y de la pro-dinorfina).

Aún es prematuro afirmar la utilidad clínica de las beta-endorfinas o sus análogos sintéticos.

La catalepsia provocada en ratas (rigidez muscular e inmovilidad en posturas anormales que se hace adoptar a estos animales) con la administración de beta-endorfinas indicaría una alteración del balance endorfinico más que una alteración de los valores absolutos de estos neuropéptidos. Esta acción puede ser antagonizada por la naloxona (antagonista de receptores opiáceos).

Si bien se han encontrado valores elevados de beta-endorfinas en el líquido cefalorraquídeo de enfermos esquizofrénicos, estas determinaciones no pueden correlacionarse con los síntomas de sedación, catatonía y abulia que estos péptidos producen en forma experimental.

La administración intravenosa de 10 mg de beta-endorfina sintética humana o de 1 mg intramuscular del análogo des-tir-gamma-endorfina en su forma retardada con fosfato de zinc mostró resultados de difícil evaluación, dados los pocos enfermos tratados (en algunos casos euforia y en otros atenuación de la agresividad) (6, 23). La forma de actuar de este neuropéptido sería a través de la neuromodulación de otros neurotransmisores, en especial de la dopamina.

P
S
I
K
O
L
I
B
R
O

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3) Fármacos en desarrollo clínico / Antagonistas de receptores opiáceos

Antagonistas de receptores opiáceos

La inhibición del fenómeno de catalepsia endorfinica en ratas mediante la administración de naloxona (antagonista del receptor opiáceo) sugirió su probable utilidad clínica en enfermos esquizofrénicos con valores de endorfina elevados o con síntomas de tpo catatónico. Sin embargo, la administración de 10-20 mg de naloxona por vía intravenosa no corroboró en general esta hipótesis.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 3) Fármacos en desarrollo clínico / Colecistoquinina (CCK)

Colecistoquinina (CCK)

La colecistoquinina es un péptido de 33 aminoácidos descubierto en 1928 en duodeno, yeyuno, íleon y colon, que produce aumento de las enzimas pancreáticas, contracción de la vesícula biliar e inhibición de la absorción en el intestino delgado.

En 1971, se comprobó que existen receptores en el sistema nervioso central donde actúa como modulador del metabolismo de la dopamina al reducir el turn-over de esta última en los núcleos candado y accumbens.

El derivado octapeptídico (CKK-8) fue aislado de estructuras mesolímbicas con acciones sobre el apetito, la glucemia, la hipotermia, la analgesia, la catalepsia y la hipofísis.

En 1981, se sintetizó un análogo del CKK-8 (aislado de la piel de sapos, en Australia) denominado ceruletide que, administrado en dosis de 0,3-0,6 mg/ kg por vía intramuscular, demostró tener efectos antipsicóticos. Sin embargo, estudios doble ciego en 265 enfermos esquizofrénicos demostraron una mejoría similar a la observada con placebos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 4) Fármacos coadyuvantes
4) Fármacos coadyuvantes

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / A) Clasificación Clínica / 4) Fármacos coadyuvantes / a) Benzodiazepinas
a) Benzodiazepinas

Es conocida la psicovulnerabilidad de los pacientes esquizofrénicos frente a los sucesos traumáticos o a los cambios vitales (muerte de los progenitores o figuras sustitutas: separaciones, casamientos, nacimientos, etc.). Generalmente, la reacción es estresante, produce una gran descarga de ansiedad que puede terminar en un brote psicótico agudo como mecanismo defensivo frente a una realidad no tolerada por el enfermo. Si no se controla adecuadamente el episodio desencadenante, con medidas psicoterapéuticas que intervengan activamente en la problemática y con un tratamiento psicofarmacológico pertinente, la situación suele agravarse.

Este tipo de "ansiedad psicótica" es masiva y muchas veces difícil de diferenciar de la acatisia que presentan los pacientes que se encuentran en tratamiento con neurolépticos: En ambas, la inquietud y la permanente disconformidad psíquica, de no encontrarse satisfecho con nada, es progresiva, agregándose generalmente en la acatisia la imposibilidad de quedarse quieto y permanecer en un mismo lugar.

Durante mucho tiempo se han utilizado las benzodiazepinas para controlar este tipo de sintomatología, aunque, al mejorar la psicosis por producir sedación, se pensó que también eran eficaces en la esquizofrenia. Se ha podido demostrar que el diazepam administrado en dosis de hasta 40 mg/d puede mejorar la sintomatología psicótica en un 30 % de los enfermos esquizofrénicos, lo que equivale a una respuesta de tipo placebo. Con dosis superiores a los 100 mg/d pueden conseguirse mejorías del 33 % pero con efectos adversos, como ataxia y sedación. En cambio, si se administran benzodiazepinas juntamente con neurolépticos es posible disminuir la dosificación del antipsicótico. Así pudo reducirse de 560 mg/d a 265 mg/d de clorpromazina y al 47 % de la dosis de haloperidol en un grupo de pacientes que fue estudiado durante varios años en las

admisiones de un hospital.

Por consiguiente, se puede afirmar que las benzodiazepinas son útiles en combinación con los neurolepticos para:

- 1) controlar las conductas ansiosas de enfermos esquizofrénicos, agresivos, hostiles y con excitación psicomotriz;
- 2) reducir las dosis de los neurolepticos administrados;
- 3) disminuir los efectos secundarios extrapiramidales de los antipsicóticos, en especial la acatisia.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que al incrementar las dosis de benzodiazepinas se pueden obtener dos tipos de respuestas: una conocida, con sedación y ataxia, y otra más rara con euforia, conductas agresivas e hiperquinéticas, que más que una "reacción paradójica" se debe interpretar como el equivalente al "switch maniaco" que se observa durante la administración de antidepresivos. En estos casos, se deberá prestar atención a los diagnósticos diferenciales entre esquizofrenia y trastornos afectivos.

La "neuroleptización o tranquilización rápida" con dosis altas de neurolepticos en pacientes agresivos y violentos, en quienes es necesario conseguir una rápida sedación, no dio los resultados esperados. A los clásicos efectos adversos de los antipsicóticos (hipotensión, sedación o síndromes extrapiramidales) se agregaron efectos secundarios muy peligrosos (disonía laringoesofágica y síndrome neuroleptico maligno). Estos inconvenientes hicieron preferible la administración de benzodiazepinas asociadas a neurolepticos en este tipo de pacientes.

Se puede intentar la administración de 1-4 mg de lorazepam por vía intramuscular en el día, o aprovechar la rápida absorción por vía oral del diazepam que, al metabolizarse a desmetildiazepam, permite una acción sostenida durante las primeras 48-96 horas, lapso durante el cual los neurolepticos en las dosis usuales no pueden actuar. No es conveniente administrar el diazepam por vía intramuscular o intravenosa, ya que por su alto poder lipofílico forma cristales en soluciones acuosas, y puede ocasionar irritaciones musculares o tromboflebitis.

Se puede intentar administrar 10-20 mg de diazepam cada hora por vía oral hasta controlar los síntomas agresivos, vigilando al paciente y teniendo en cuenta la sedación y ataxia que esta droga puede ocasionar.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolepticos / A) Clasificación Clínica / 4) Fármacos coadyuvantes / b) Clonidina

b) Clonidina

La eficacia terapéutica demostrada clínicamente por fármacos antinoradrenérgicos (beta-bloqueantes, clonidina) en el tratamiento de enfermos psicóticos agresivos hizo pensar que la esquizofrenia podría interpretarse no sólo como un trastorno neuroquímico por hiperactividad dopaminérgica sino también catecolaminérgica.

También pudieron tratarse eficazmente con clonidina algunos enfermos que tenían disquinesia tardía, alteración extrapiramidal clásicamente atribuida a una supersensibilidad postsináptica de los receptores dopaminérgicos, producida por el bloqueo dopaminérgico de los neurolepticos.

El locus coeruleus, situado en la protuberancia, es una estructura con gran cantidad de neuronas productoras de noradrenalina y posee numerosos receptores opiáceos (μ , κ , σ). Este núcleo es activado por la ansiedad, el miedo y la privación de sustancias adictivas opiáceas (morfina, meperidina, heroína, etcétera) y es inhibido por la clonidina y los neuropéptidos opiáceos (que actúan sobre los receptores μ).

La clonidina puede, además, inhibir la actividad noradrenérgica provocada por la estimulación eléctrica de la vía que se origina en el locus coeruleus y que termina en las células de Purkinje del cerebelo de la rata.

El síndrome de abstinencia por opiáceos provoca descargas noradrenérgicas con el aumento del *turn-over* de noradrenalina, producido por la hipersensibilización postsináptica (up regulation). En condiciones normales, esta descarga simpática se encuentra inhibida por los neuropéptidos opiáceos (o endorfinas endógenas) que, al faltar en los síndromes de privación, origina los fenómenos clínicos de hipersensibilidad del sistema simpático (sudoración, taquicardia, hiperpnea, etc.).

La clonidina produce los siguientes fenómenos neuroquímicos:

- 1) Reduce los disparos de las células noradrenérgicas, actuando sobre los autorreceptores presinápticos.
- 2) Deprime la actividad de los receptores alfa-1 y beta-adrenérgicos postsinápticos.
- 3) Estimula el receptor alfa-postsináptico (agonista).
- 4) Libera, por acción agonista sobre el receptor alfa-2, hormona de crecimiento, aun en niños con déficit de crecimiento.

Estas acciones llevaron a tratar de demostrar la eficacia clínica de la clonidina en:

- 1) Síndrome de abstinencia opiácea, alcohólica, tabáquica y de otras sustancias no claramente adictivas (benzodiazepinas).
- 2) Crisis maniaca.
- 3) Crisis de ansiedad generalizada con crisis de pánico.
- 4) Esquizofrenia.

La clonidina y otros análogos como la lofexidina y el guanabenz son utilizados en el síndrome de abstinencia de los opiáceos (morfina, meperidina, heroína, etc.), luego de la privación terapéutica y antes de iniciar la terapéutica con antagonistas opiáceos como el naltrexona (Trexan, EE.UU.), que a diferencia de la metadona no produce fenómenos de adicción o abstinencia.

Esta característica antinoradrenérgica -usada en clínica médica como antihipertensivo- se extendió al tratamiento de cualquier síndrome de abstinencia con hiperactividad simpática (metadona, propoxifeno, meprobamato, alcohol, tabaco, benzodiazepinas, etc.).

El 20-25 % de los enfermos esquizofrénicos no responde a la medicación con neurolepticos. La clonidina resultó eficaz en el mejoramiento de un grupo de pacientes resistentes al tratamiento con neurolepticos, actuando tanto sobre los síntomas psicóticos positivos (delirios, alucinaciones) como sobre los negativos (abulia, dificultad a la verbalización). Las dosis usadas fueron de 0,25 a 0,9 mg/d.

Los efectos adversos más importantes son hipotensión arterial, sedación, sequedad de boca, edemas de tobillo y síndromes de privación con exacerbación de la psicosis o de las crisis hipertensivas, cuando se la suspende bruscamente.

También se ha usado la clonidina con neurolepticos y litio para el tratamiento de los episodios maníacos y en los ataques de pánico. Inhibe las crisis de pánico provocadas por la infusión intravenosa de lactato; se desaconseja asociarla a antidepresivos, debido a que antagoniza sus efectos, cuya eficacia ya ha sido demostrada en estas alteraciones.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolepticos / A) Clasificación Clínica / 4) Fármacos coadyuvantes / C) Beta-bloqueantes
C) Beta-bloqueantes

El uso de beta-bloqueantes para atenuar los síntomas de ansiedad de tipo cardiovascular llevó a algunos investigadores a creer que el bloqueo de receptores de tipo beta-1 o beta-2 podría ocurrir también en el sistema nervioso central.

Sin embargo, no ha podido comprobarse que exista un receptor beta-1 (equivalente al que provoca la estimulación cardíaca periférica) o beta-2 (equivalente al que provoca la estimulación de la vasodilatación periférica) que estimule la producción de dopamina. El uso del propranolol (beta-bloqueante) en pacientes ansiosos no elimina el componente psíquico de la angustia, pese a que sí se pueden controlar las molestias cardiovasculares (taquicardia, eretismo cardíaco, etc.).

La administración, en estudios piloto, de 80 a 2400 mg de propranolol a pacientes

esquizofrénicos, como medicación única o en combinación con neurolepticos, no consiguió demostrar su eficacia.

Sin embargo, se los debe considerar para pacientes esquizofrénicos que responden pobremente a los neurolepticos.

Su utilidad y eficacia pudieron ser demostradas en enfermos agresivos, con ataques de ira y violencia, que pueden ser dementes o con retardo mental, pero no necesariamente psicóticos.

No se puede atribuir su acción exclusivamente a sus efectos periféricos, ya que el nadolol atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica por su liposolubilidad.

Durante su administración, dada la necesidad de dosificarlo de forma elevada, se deben vigilar los efectos hipotensivos y bradicardizantes, y los antecedentes de enfermedad vascular periférica o pulmonar (bronquitis, asma, etc.).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolepticos / B) Clasificación según la estructura química
B) Clasificación según la estructura química

Los derivados fenotiazínicos se constituyen a partir de dos ciclos bencénico condensados con azufre, siendo las sustituciones más importantes en las posiciones 2 y 10.

Las sustituciones electronegativas, particularmente las sustancias halogenadas en la posición del radical 2 (derivados alifáticos, clopromazina), incrementan la eficacia, es decir que aumentan un determinado tipo de acción.

Para que las fenotiazinas actúen sobre determinados receptores específicos (especificidad) es necesario que se intercalen tres átomos de carbono entre el nitrógeno del anillo central en la posición 10 y la cadena lateral.

Los derivados fenotiazínicos con cadena lateral piperidínica (tioridazina) poseen poderosos efectos anticolinérgicos y menores efectos extrapiramidales y antidelirantes.

Por el contrario, los derivados fenotiazínicos con cadena lateral piperazínica (trifluoperazina), en los cuales los nitrógenos se ciclizan en posición 10, tienen mayores

efectos extrapiramidales y menores efectos anticolinérgicos.

La esterificación con un ácido graso en el hidroxilo libre permite obtener compuestos solubles en el tejido adiposo que se liberan lentamente durante 3-4 semanas, como por ejemplo el enantato de flufenazina.

Reemplazando el nitrógeno en posición 10 por un carbono se obtienen estructuras similares a las fenotiazinas, denominadas tioxantenos. Su actividad se puede incrementar sustituyendo los radicales laterales por cadenas piperazínicas (tiotixeno).

En 1958 fueron descubiertas las butirofenonas derivadas del ácido gammaaminobutírico.

La cadena lateral piperidínica incrementa la potencia de las butirofenonas; su actividad farmacológica es similar a la de las fenotiazinas piperazínicas. La difenilbutilpiperidina es un isómero de la butirofenona. Al cambiar espacialmente la molécula aumenta su acción antidopaminérgica y prolonga la duración de su acción (pimozida, fluspirileno).

A partir de 1966 se desarrolló un grupo de sustancias que poseen un núcleo central heptagonal semejante al de los antidepresivos tricíclicos, pero que al tener una cadena lateral piperazínica se comportan farmacológicamente de forma similar a las fenotiazinas.

Se conformaron así las dibenzodiazepinas (clozapina, olanzapina), que incluyen un nitrógeno en su anillo heptagonal; las dibenzozapinas (perlapina) con un hidrógeno; las dibenzotiazepinas (loxapina) con un radical de oxígeno.

La demetilación de esta última en la cadena piperazínica origina el antidepresivo amoxapina que posee efectos antipsicóticos y extrapiramidales.

La clozapina posee intensos efectos sedantes, antidelirantes y anticolinérgicos con acciones extrapiramidales prácticamente nulas.

Un nuevo derivado de los indoles se comercializa con el nombre de molindona en Estados Unidos. Su ventaja más importante sería su menor efecto sobre el aumento de peso en los tratamientos crónicos.

Las sustancias químicas con mayor potencia (dosificables en decenas de miligramos) poseen mayores efectos extrapiramidales, en tanto que las de menor potencia (dosificables en centenas de miligramos) tienen mayores efectos sedantes y anticolinérgicos. No debe confundirse la potencia con la eficacia de un psicofármaco. La potencia es un valor relativo comparativo en miligramos entre fármacos que registran efectos farmacológicos similares con dosis diferentes. Es poco importante si la dosis para conseguir determinados efectos se mide en décimos, cientos o miles de miligramos siempre y cuando estas diferencias no sean molestas en el manejo clínico.

En cambio, teniendo en cuenta la eficacia, puede descalificarse un psicofármaco por no producir las acciones esperadas en el experimento o en la clínica, independientemente de las dosis administradas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / B) Clasificación según la estructura química / A. Derivados fenotiazínicos

A. Derivados fenotiazínicos

- 1) Con cadena alifática: Acepromazina, Ciamepromazina, Clorpromazina, Levomepromazina, Mesoridazina, Metoxipromazina, Promazina, Prometazina, Propiomazina, Trifluopromazina.
- 2) Con cadena piperidínica: Pipotiazina, Properciazina, Tioridazina.
- 3) Con cadena piperazínica: Butilpiperazina, Dixirazina, Flufenazina, Oxalflumazina, Perfenazina, Proclorperazina, Tioproperazina, Trifluoperazina.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / B) Clasificación según la estructura química / B. Derivados de las butirofenonas

B. Derivados de las butirofenonas

Benperidol, Bromperidol, Droperidol, Fluanizona, Haloperidol, Lemperona, Pipaperona, Risperidona, Trifluoperidol.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos / B) Clasificación según la estructura química / C. Otros grupos:

C. Otros grupos:

- 1) Derivados difenilbutilpiperidínicos: Carpipramina, Fluspirileno, Penfluridol, Pimozida.
- 2) Derivados del tioxanteno: Clopentixol, Cloroprotixeno, Flupentixol, Tiotixeno, Zuclopentixol.
- 3) Derivados dibenzodiazepínicos: Clozapina, Olanzapina, Zotepina.
- 4) Derivados dibenzotiazepínicos: Clotiapina, Metiapina, Octoclotepina, Quetiapina.
- 5) Derivados dibenzooxazepínicos: Loxapina.

- 6) Derivados dibenzozazepínicos: Perlapina, Fluperlapina.
- 7) Derivados de la benzamida: Amisulprida, Metoclopramida, Prosulprida, Remoxipride, Sulpirida, Sultoprida, Tiaprida.
- 8) Derivados indólicos: Molindona, Oxyperlina.
- 9) Otros: Baclofén (no usado como antipsicótico), Butaclamol, Zypasidona.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-5. Clasificación de antipsicóticos o neurolépticos /

Interacciones

Interacciones

Los neurolépticos potencian los efectos depresores de otros psicofármacos, de los analgésicos y del alcohol. Los derivados fenotiazínicos, en especial la clorpromazina, disminuyen los efectos antidiabéticos de la tolbutamida e imponen un ajuste de las dosificaciones habituales de agentes antihipertensivos (debrisoquina, guanetidina, etc.).

Aumentan la tolerancia a los anticoagulantes (en caso de discontinuarlos, se debe disminuir la dosificación de los anticoagulantes, a fin de evitar hemorragias).

Los antiácidos que contienen aluminio y magnesio impiden la absorción gastrointestinal de la clorpromazina.

Los antiparkinsonianos disminuyen la concentración plasmática de los neurolépticos, en pacientes jóvenes y casos agudos (41 %), y en menor proporción en ancianos y crónicos.

También se ha descrito el empeoramiento del cuadro psicótico cuando se agrega un agente anticolinérgico (la benzotropina puede provocar ideación paranoide en dosis de 4mg./d, en combinación con haloperidol o clorpromazina)

Las demás interacciones se pueden observar en los siguientes cuadros:

Cuadro 30. Interacciones de los antipsicóticos con otros fármacos, por interferencia a nivel de los citocromos

Antipsicóticos	Enzima	Interacciones con:
Clozapina Levomepromazina Tioridazina Trifluoperazina	1A - 2	Antidepresivos tricíclicos, xantinas, propranolol, zopiclona, tacrina, metoclopropamida, paracetamol, warfarina, verapamilo, odasentrone
Sertindole Clozapina Haloperidol Pwerfenazina Risperidona Tioridazina Zuclopentixol	2D - 2	Antiarrítmicos, bloqueantes, opiáceos, IRSS (fluoxetina, norfluoxetina), venlafaxina, tricíclicos debrisoquina, amiflamina, guanoxam, metoclopropamida
Clozapina Olanzapina	3A - 3/4	Antiarrítmicos, anticonvulsivos, antidepresivos (nefazodone, trazodone, sertralina, fluoxetina, algunos tricíclicos, velafaxina, bupropion), benzodiazepinas (midazolam, diazepam, clonazepam, bromazepam), analgésicos (paracetamol, dextrometorfano, alfentanil, codeína), esteroides, bloqueantes cálcicos, antihistamínicos (astemizol, terfenadina, lortadina), macrólidos, antiestrógenos, zolpidem, cafeína, midazolam.

Cuadro31. Interacciones medicamentosas de los antipsicóticos

PSIKOLIBRO

Fármacos	Interacciones con antipsicóticos
Alcohol	El alcohol potencia el efecto desativo de los neurolépticos. bloquea la acción parkinsoniana de las fenotiazinas Las fenotiazinas aumentan la sensibilidad del SNC al alcohol, por no inhibir la oxidación alcohólica
Analgésicos Anestésicos	Los neurolépticos potencian los efectos depresores de anestésicos y analgésicos
Anfetaminas	Los neurolépticos antagonizan la acción estimulante central de las amfetaminas por inhibición de la recaptación noradrenérgica
Antiácidos	Los antiácidos de Al y Mg inhiben la reabsorción gatrointestinal de los antipsicóticos, especialmente de fenotiazinas. La cimetidina inhibe el metabolismo de la clozapina, con el incremento de sus niveles plasmáticos y efectos adversos
Anticoagulantes orales	Los neurolépticos inhiben la acción de los anticoagulantes orales. Por eso se necesitan dosis elevadas para ejercer su acción por el aumento de la actividad microsomal hepática producida por los antipsicóticos
Anticolinérgicos (antiparkinsonianos)	Las fenotiazinas potencian más que las butirofenonas la acción anticolinérgica de los antiparkinsonianos (biperideno, benzotropina, trihexifenidil, etc) Los anticolinérgicos reducen el extrapiramidalismo de los antipsicóticos, pero disminuyen su concentración plasmática
Anticonvulsiantes	Los antipsicóticos disminuyen el umbral convulsivo. En pacientes susceptibles se debe incrementar la dosis del Anticonvulsiante. La carbamazepina puede disminuir los niveles de haloperidol en plasma hasta en un 60%, por inducción del sistema microsomal hepático con empeoramiento del cuadro psicótico. La difenilhidantoína puede disminuir los niveles plasmáticos de haloperidol y clorpromazina
Anticonceptivos orales	Los acticonceptivos orales potencian las fenotiazinas

Antidepresivos	Se potencian recíprocamente los efectos sedantes y anticolinérgicos (en especial hipotensión, glaucoma, retención urinaria, etc) Pueden contribuir al desarrollo de disquinesias tardías La nortriptilina puede aumentar los niveles de clorpromazina Puede empeorar el cuadro psicótico al agregarse antidepresivos, sobre todo cuando se administra en el período agudo La fluoxetina aumenta los niveles de haloperidol. Puede causar extrapiramidalismos hasta en un 20%
Antidiabéticos orales	Las fenotiazinas pueden disminuir el efecto antidiabético c potenciar el efecto hipoglucemiante en algunos casos
Antihipertensivos	Los neurolépticos potencian la acción de los antihipertensivos (la fenotiazinas bloquean los receptores alfa-adrenérgicos) La clorpromazina antagoniza el efecto hipotensor de la guanetidina por bloqueo de la recaptación noradrenérgica. El haloperidol agregado a un tratamiento con metildopa puede ocasionar síntomas demenciales transitorios
Aspirina	La aspirina potencia los efectos depresores de los antipsicóticos sobre el SNC
Alucinógenos	Los neurolépticos inhiben la midriasis y los efectos estimulantes de los alucinógenos
Beta-bloqueantes	La clorpromazina aumenta el nivel plasmático del propranolol y viceversa.
Heparina	Las fenotiazinas en dosis altas inhiben la acción anticoagulante de la heparina
IMAO	Los IMAO pueden incrementar los efectos hipotensivos de las fenotiazinas Los IMAO en combinación con ciertas fenotiazinas pueden producir hipertensión y extrapiramidalismos. Los IMAO disminuyen el metabolismo de las butirofenonas y potencian su acción sedante
Insulina	Las fenotiazinas potencian la acción hipoglucemiante de la insulina

PSIKOLIBRO

Levodopa	Los antipsicóticos inhiben la acción de la levodopa por inhibición de la síntesis y bloqueo dopamínico
Litio	Las fenotiazinas y el litio potencian sus efectos hiperglucemiantes Las butirofenonas que actúan sobre receptores dopamínicos-adenilciclase sensibles y el litio que inhibe la adenilciclase potencian mutuamente (en dosis altas) los efectos sobre el SNC (encefalopatía, daño neurológico central y disquinesia tardía)
Meperidina Morfina	La clorpromazina potencia el efecto depresor, en especial respiratorio de la meperidina; debe reducirse la dosis intravenosa
Metildopa	Las fenotiazinas bloquean la acción antihipertensiva de la metildopa, por inhibir la recaptación del falso neurotransmisor catecolaminérgico que produce la metildopa. El haloperidol en combinación con la metildopa puede producir un síndrome demencial reversible
Noradrenalina	La noradrenalina, por su acción sobre los receptores alfa-adrenérgicos, bloquea el efecto hipotensivo de las fenotiazinas.
Simpaticomiméticos	Las fenotiazinas disminuyen o aumentan el efecto presor de los adrenérgicos según tengan efecto alfa-beta. La adrenalina no impide la hipotensión de las fenotiazinas, porque predomina su efecto beta (de vasodilatación), al ser inhibida la acción alfa por la clorpromazina
Tabaco	Aumenta el clearance de haloperidol y flufenazina. El cigarrillo también puede afectar la acción de los neurolépticos, por su acción sobre el sistema central colinérgico y dopaminérgico. La administración de nicotina aguda libera dopamina en el cerebro de ratas (por acción de los receptores locales nicotínicos en neuronas dopaminérgicas) En la población general los fumadores se asocian epidemiológicamente con la población con bajo riesgo de Parkinson idiopático y los esquizofrénicos fumadores muestran menor parkinsonismo medicamentoso, pero mayor riesgo de disquinesia tardía. También hay evidencias adicionales de efectos beneficiosos de la nicotina sobre la memoria, la atención, el humor y la ansiedad. En los pacientes esquizofrénicos que dejen de fumar se debe disminuir la dosis de neurolépticos.

Tranquilizantes	Se potencian mutuamente los efectos depresores y anticolinérgicos. El alprazolam y la buspirona aumentan los niveles plasmáticos de haloperidol y flufenazina.
-----------------	---

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-8. Características del tratamiento con antipsicóticos 3-8. Características del tratamiento con antipsicóticos

A diferencia de otras medicaciones que se administran en pacientes con integridad de su aparato psíquico y comprenden la importancia de su curación, los antipsicóticos deben darse a quienes padecen patología psíquica y pueden no comprender dicho acto. De allí la importancia de responsabilizar también a la familia, de la administración de los antipsicóticos, ya que el objetivo es la evitación de la recidiva de la enfermedad, causa de los incrementos del deterioro neurocognitivo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-8. Características del tratamiento con antipsicóticos / A) Relación con la familia del enfermo esquizofrénico

A) Relación con la familia del enfermo esquizofrénico

Existe consenso en que el tratamiento combinado de psicoterapia y farmacoterapia tiene mayores posibilidades de éxito que cualquiera de las dos modalidades por separado.

Es frecuente que el paciente psicótico que concurre a la consulta no se sienta egodistónico en relación con el delirio. En cambio sí lo está para otros aspectos que lo obligan a solicitar ayuda psicológica.

Es común que el paciente psicótico sea traído por otros, en los intervalos intercrisis. Muchas veces, en entrevistas preliminares o ya iniciada la psicoterapia los contenidos delirantes aparecen asociados a otros que, hasta ese momento, no eran reconocidos como tales. Entonces, empiezan a ser rechazados por el paciente los pensamientos que subyacen a ciertas conductas, vistas como bizarras, por el observador.

En realidad no son delirios clásicos, pero despiertan rechazo por el paciente, especialmente cuando traen consecuencias en su desempeño laboral o bien se convierten en motivo de continuos y prolongados análisis en la psicoterapia, debido a la constante asociación con otros contenidos.

Es en realidad por este reconocimiento y, a partir de otras ideas, que se puede reconocer algo diferente de la certeza, certeza que siempre acompaña al delirio en las psicosis.

Ser consciente podría considerarse como un proceso psíquico que permite reconocer las sensaciones subjetivas del medio exterior o interior a través de los procesos mnémicos.

En el psicótico es donde precisamente este proceso falla. "Rechazar o filtrar" estas sensaciones subjetivas es difícil (¿parte psicótica?) o imposible (¿psicosis?).

La cantidad de estímulos subjetivos (el medio externo o interno) no permite discriminar cualitativamente dichas sensaciones, a través de palabras, que puedan ser asociadas por la memoria.

Dado que este proceso puede llevar mucho tiempo, resulta más efectivo medicarlo que realizar el intento de interpretar un delirio, ya que éste carece de carácter simbólico que, como diría Lacan, implicaría la pertenencia a una cadena significativa.

Es precisamente el sujeto psicótico quien dice que su delirio tiene significación; por eso es conveniente no intentar, en los momentos agudos, su comprensión, ya que es lo que en forma permanente realiza el paciente.

Es conveniente comunicar a la familia cuál será el proceso terapéutico que se seguirá de acuerdo con la fase en que se encuentre el paciente:

- 1) Fase aguda o de brote
- 2) Fase subaguda o de recuperación
- 3) Fase crónica o de remisión
- 4) Fase de recaídas o rebotes
- 5) Fase residual

Con palabras sencillas se explicará que la fase aguda se superará después de días o

semanas, con el paciente internado y protegido con fármacos antipsicóticos en dosis más altas que en las fases siguientes. Se informará sobre los riesgos de que el enfermo pueda dañarse o atacar a terceros, y de los delirios y alucinaciones que lo pueden incitar a acciones que no dependan de su juicio consciente.

Se aclarará que la fase subaguda puede durar de 6 a 12 meses; comienza con cierta conciencia de enfermedad y cooperación, y produce confusión o miedo por lo sucedido. En este período, al igual que en los siguientes, el paciente será muy vulnerable al estrés, incluso frente a situaciones vitales o pérdidas objetales que no son traumáticas para un observador adecuado.

En la fase crónica o de remisión, deberá seguir tomando medicación. Este período se caracteriza fundamentalmente porque el enfermo se reconecta con su vida habitual. Se aprecia una pérdida de interés o de motivaciones de vida. La negación de lo sucedido ("todo es igual a como estaba antes") hará necesario vigilar estrechamente al enfermo, por el peligro de abandono del tratamiento. Se debe aclarar que el tratamiento abarca diferentes aspectos, de los cuales los más importantes son el psicofarmacológico, la psicoterapia individual, grupal y/o familiar y la estructuración y organización de las actividades diarias, en especial mediante técnicas de aprendizaje social que faciliten una adecuada reinserción sociofamiliar. Para ello, el paciente deberá concurrir a una clínica o día organizada como una comunidad terapéutica de características estructuradas hasta su completa adaptación.

Se señalará a la familia que la desorganización diaria produce una desestructuración y el endeble andamiaje psico del enfermo, con la posibilidad de desencadenar un nuevo rebrote. La familia deberá organizar la actividad del enfermo juntamente con los terapeutas que, sin llegar a una sobreprotección, deben vigilarlo para que al sentirse mejor no abandone el tratamiento ni comience con el uso de sustancias adictivas como sustituto (drogas, alcohol, café, etc.) (fase residual).

Con respecto a la medicación, los familiares responsables deben ser informados (en menor grado el enfermo) de que los neurolépticos producen:

- a) Sedación
- b) Síntomas anticolinérgicos (boca seca, constipación, etc.)
- c) Síntomas endocrinológicos (galactorrea, amenorrea)
- d) Síntomas musculares (calambres, rigidez, inquietud)
- e) Disquinesia tardía (ante la posibilidad de que los neurolépticos se administren durante lapsos prolongados).
- f) Tiene un costo económico, por lo prolongado del tratamiento

Se indicará que cada uno de estos inconvenientes podrá tratarse con una medicación que los corrija, el médico administrador debe infundir confianza en el sentido de que conoce los riesgos y beneficios de cada medicamento.

Ante las preguntas evolutivas normales (estudio, casamiento, hijos, trabajo, etc.) se

aclarará que todo ello conlleva naturalmente cargas estresantes y que deberán evaluarse atentamente, ya que la vulnerabilidad es extrema, aun después de transcurridos varios años del último brote: siempre existe la probabilidad de recaídas que pueden dar lugar a que se reinicie el tratamiento.

La posibilidad de tener hijos implica en la mujer la suspensión de la medicación, como mínimo durante el primer trimestre. La enfermedad puede ser adquirida por los hijos en un 7-16 % en el caso de que exista un progenitor esquizofrénico; se eleva hasta el 68 % en caso de que la padezcan los dos.

Se alertará sobre las "curas milagrosas" (medicamentos no probados científicamente, psicoterapias "parapsicológicas") que pueden llevar a agravar y empeorar la evolución del cuadro.

Se insistirá en que la esquizofrenia es una enfermedad como cualquier otro padecimiento somático, cuyo origen se desconoce pero que existe una predisposición transmitida, posiblemente de origen neuroquímico, a la que se agregan factores estresantes que el paciente no pudo resolver adecuadamente a nivel personal, familiar y social, durante la búsqueda de su independencia e identidad adolescente.

No se debe olvidar de mencionar los costos de los medicamentos, ya que comenzar con neurolépticos convencionales será económico y que frente a resistencias, intolerancias o necesidades de orden clínico el pasaje a los atípicos será costoso (precios estimativos en el mercado argentino en dólares estadounidenses):

Típicos:

Trifluoperazina: 20 mg/día, U\$A 9/mes; Levomepromazina 75 mg/ día, U\$A 48/mes; Haloperidol 20 mg/día, U\$A 70/mes.

Atípicos:

Clozapina: 300 mg/día, U\$A 170/mes; Risperidona: 6 mg/día, U\$A 200/mes; Olanzapina 10mg/día, U\$A 270/mes.

Es conocida la dificultad que tienen los esquizofrénicos para establecer un marco referencial en el tiempo y en el espacio.

Uno de los primeros objetivos será, pues, el de definir estos aspectos del encuadre terapéutico (por ejemplo, el lugar y la hora de las visitas o sesiones).

Los arreglos hechos en este sentido deben respetarse, ya que es habitual que un cambio de hora o de día desencadene descompensaciones o ansiedades psicóticas no previstas (efectos colaterales). Estos principios son válidos tanto para la psicoterapia como para los controles psicofarmacológicos.

El neuroléptico que se utilizará debe ser elegido cuidadosamente, de acuerdo con la sintomatología que queremos tratar o que más moleste al enfermo.

Cuadro 32. Ventajas y desventajas de los neurolépticos típicos o convencionales

Ventajas	Desventajas
Muy buena efectividad en síntomas positivos (alucinaciones, delirios excitación, etc)	20-40 % respuesta terapéutica débil o refractaria
Diversas formas de administración (oral, im, depot)	Baja efectividad en síntomas negativos (disfunción social y rehabilitación)
Poca probabilidad de la aparición de nuevos efectos adversos, dado su largo tiempo de usc	Inefectivos en esquizofrenia resistente
	Mala adherencia (compliance) en tratamientos prolongados por efectos: - neurológicos (extrapiramidalismo, disquinesia tardía) - endocrinos (aumento de peso y prolactina) - anticolinérgicos (sequedad de mucosas)

Cuadro 33. Ventajas y desventajas de los neurolépticos atípicos

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-8. Características del tratamiento con antipsicóticos / B) Elección del fármaco, dosificación y duración del tratamiento

B) Elección del fármaco, dosificación y duración del tratamiento

P S I K O L I B R O

Antipsicótico atípico	Ventajas	Desventajas
Clozapina	Muy efectiva en síntomas negativos Muy efectiva en esquizofrenia resistente Pocos efectos extrapiramidales Mejora la disquinesia tardía	Efectiva luego de dosis altas y en tiempos prolongados Agranulocitosis (0.8 %) Sialorrea, hiperorexia, hipot. Ortostática
Risperidona	Más efectivo que neurolépticos típicos Pocos efectos extrapiramidales (dosis menores a 6 mg/d)	Menor efectividad en s. Negativos Menor efectividad en esquizofrenia resistente Extrapiramidalismos (dosis+ de 6 mg/d) Igual potencia sobre D2 y 5-HT 2a.
Olanzapina	Más efectiva en síntomas negativos que neurolépticos típicos Una toma diaria No presenta agranulocitosis	No hay aún estudios comparativos con otros neurolépticos atípicos Interacciones (carbamazepina, CYP 3a; fluvoxamina CYP 1A2) Mayor potencia sobre receptor Ac M1. Elevación de transaminasas iniciales
Quetiapina	Potente bloqueo 5-HT 2a/D2 Buen efecto en síntomas positivos Escasos efectos extrapiramidales anticolinérgicos y sexuales	Larga titulación de la dosis Somnolencia y sedación Aumento de peso
Sertindole	Potente bloqueo 5-HT 2a/D2 Buen efecto en síntomas positivos Escasos efectos extrapiramidales	ECG: prolongación del Q-T Larga titulación de la dosis Aumento de peso, trastornos eyaculatorios
Zyprasidona	Potente bloqueo 5-HT 2a/D2 Buen efecto en síntomas positivos y negativos Escasos efectos extrapiramidales aumento de peso y sexuales Forma intramuscular disponible	Somnolencia Sedación Faltan estudios a largo plazo

El tipo de preparación farmacéutica (forma, color, tamaño) se seleccionará teniendo en cuenta la actitud favorable o desfavorable hacia la medicación. La resistencia a la medicación debe analizarse para establecer si proviene de una negación de la enfermedad por parte del enfermo y/o de los familiares responsables. En algunos casos será necesario recurrir a los neurolépticos de acción prolongada.

La resistencia a la medicación no siempre se manifiesta abiertamente: a veces el enfermo, sumiso en apariencia, recurre al ardid de colocar el comprimido entre el carrillo y la mejilla para no ingerirlo. Si el hecho se descubre, o si el médico prevé la posibilidad de que suceda, se deberán prescribir gotas y aconsejar que sean mezcladas con agua tomada en presencia de quien sea responsable de la administración de la medicación.

Al igual que en el tratamiento psicoterapéutico, en el psicofarmacológico resulta difícil establecer desde un comienzo cuáles serán sus modalidades. Las modificaciones no claramente explicitadas en lo que se refiere a aumento o disminución de dosis, cambios de preparados comerciales, etc., pueden desencadenar descompensaciones. Sin embargo, el encuadre debe ser suficientemente plástico, evitando la rigidez. De esta forma se puede efectuar correcciones y cambios de dosificación, que en general se harán en plazos largos y de manera gradual.

La reducción de la dosificación apunta a utilizar dosis bajas una vez superada la crisis aguda y a conseguir una "dosis efectiva mínima" durante un tiempo prolongado.

Así, por ejemplo, el haloperidol, cuya vida media es de 12 a 38 horas, alcanza su equilibrio plasmático entre el sexto y el séptimo días de tratamiento. Dado que no tiene metabolitos, la respuesta clínica puede correlacionarse bastante bien con las concentraciones plasmáticas (8-15 mg/ml con una dosificación de 10~20 mg/día).

La duración del tratamiento con neurolépticos se fijará de forma aproximada al instituirlo. Cualquier modificación que se realice deberá ser gradual. Si después de una reducción de la dosis se observa un recrudecimiento de la sintomatología, se volverá a la dosis inmediatamente anterior.

Cuadro 34. Recomendaciones terapéuticas durante la fase de mantenimiento con antipsicóticos

PSIKOLIBRO

Elección del antipsicótico	Elegir el antipsicótico en la dosis y vía de administración que permita la aceptación del paciente y reducir los efectos adversos
Duración del tratamiento antipsicótico	De 12 a 24 meses en el primer episodio y en pacientes en remisión después de la resolución del episodio agudo Prolongar el tratamiento (si es necesario de por vida) cuando hubo múltiples episodios y/o persistencia de la sintomatología
Dosis de mantenimiento del antipsicótico	Continuar con las dosis máximas hasta que desaparezca la sintomatología Reducir gradualmente la dosis, una vez controlada la sintomatología, a intervalos de 2 a 4 semanas, durante varios meses, controlando la reaparición de los síntomas, hasta llegar a una dosis mínima de mantenimiento
Con abuso de sustancias	Mantener las dosis terapéuticas, aun cuando el paciente consuma sustancias adictivas

La reducción de la dosificación puede realizarse de diferentes formas, que se indican a continuación; todas ellas tienden a que los síntomas secundarios sean mínimos y a evitar la disquinesia tardía.

- Reducción semanal: Consiste en disminuir un porcentaje de la dosificación de forma semanal, hasta encontrar la dosis efectiva mínima.
- Reducción por dosificación intermitente: Consiste en suspender la medicación un mes de cada dos, o bien durante los fines de semana.
- Reducción utilizando un "período de vacaciones medicamentoso". Consiste en utilizar las vacaciones como mes libre de psicofármacos. En una relación transferencial positiva, la toma del medicamento puede significar para el paciente un sustituto oral del terapeuta y obrar así, en el período de vacaciones, como elemento de contención. Por lo tanto, antes de recurrir a esta forma de reducción deberán evaluarse las características del enfermo.

De hecho, en la práctica el tratamiento prolongado con neurolépticos no tiene otro objetivo que impedir la aparición de crisis agudas (descompensaciones, rebotes, etc.) o bien atenuar los síntomas cronificados y "considerados", como inherentes a la enfermedad. Lamentablemente, pese a los numerosos estudios realizados, no se ha podido demostrar de forma categórica la eficacia profiláctica de la medicación neuroléptica. Estos resultados discordantes se deben a que los diferentes autores toman diferentes variables que muchas veces resulta difícil evaluar simultáneamente: psicoterapia, dosis mínima o máxima efectiva, otros tipos de contención referidos a la reinserción sociofamiliar del enfermo (laborterapia, musicoterapia, etc.) y que constituyen medidas que "mejoran al

enfermo". El concepto de que las descompensaciones o "brotos" esquizofrénicos de más de un año de duración o las formas crónicas deben medicarse de por vida está en revisión.

Quizá la mejor forma de decidir acerca de la duración de un tratamiento psicofarmacológico siga siendo aquella que se basa en la observación del enfermo y en la evaluación de sus antecedentes clínicos.

La agresividad, las tendencias suicidas u homicidas, la regresión provocadas por las crisis serán los índices para planificar la dosificación, duración y suspensión de la medicación administrada. Además, deberán tomarse en cuenta las ventajas y desventajas (efectos secundarios) de un tratamiento prolongado. Las ventajas de cubrir con neurolépticos cualquier eventualidad de descompensación quedan desdibujadas por las desventajas de la medicación a largo plazo.

Las desventajas son los efectos secundarios a largo plazo de la medicación neuroléptica

- Aumento de peso.
- Síndromes extrapiramidales.
- Disquinesia tardía.

Cuando se acepte el mal pronóstico de un paciente, el tratamiento psicofarmacológico prolongado deberá preverse desde los comienzos del tratamiento global del enfermo. D presentarse efectos indeseables, se corregirán con medicación sintomática apropiada.

De cualquier forma, el psicoterapeuta y/o el médico que tengan a su cargo la medicación deben tener en cuenta los momentos más álgidos del enfermo, a fin de estar en condiciones de reiniciar la medicación si ha sido suspendida. En general, se continuará con la medicación doce meses después de la remisión de la crisis.

Si aparece una "descompensación" al suspenderse el neuroléptico, se debe hacer el diagnóstico diferencial con:

- Síntomas precoces de disquinesia tardía.
- Síntomas de rebote anticolinérgicos: sudoración, diarrea, insomnio, temblor, agitación.
- Recidiva de la enfermedad.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-8. Características del tratamiento con antipsicóticos / B) Elección del fármaco, dosificación y duración del tratamiento / 1) Fase aguda

o brote

1) Fase aguda o brote

Es conveniente diferenciar en esta fase cuáles son los síntomas que se han de controlar en primera instancia. Si se desea dominar la excitación psicomotriz, la agresividad, la hostilidad, la hiperactividad, etc., se dará prioridad a la tranquilización o sedación.

Si, por el contrario, lo importante es el control de síntomas delirantes, alucinatorios y trastornos del pensamiento, se indicará la neuroleptización.

A continuación se hará referencia a las medidas psicofarmacológicas, dejándose de lado las demás medidas psicoterapéuticas (internación, contención con medios verbales o paraverbales, enchalecamiento preventivo, etc.).

El control de la sintomatología debe realizarse lo más precozmente posible, ya que la celeridad en el control sintomatológico hará que la recuperación hasta lograr la cooperación del enfermo en los programas de rehabilitación y reinserción sea más rápida y las dosis de antipsicóticos serán menores durante el período de mantenimiento o remisión.

En el caso de recurrir a la tranquilización se pueden intentar diversos procedimientos.

a) Utilizar el clásico "cóctel lítico" con clorpromazina, levomepromazina y promazina por vía intramuscular o goteo intravenoso. Los efectos adversos más importantes de este tipo de neurolepticos sedativos de baja potencia (dosificables en cientos de mg) son la hipotensión arterial y los fenómenos de irritación en los sitios de inyección. Si existe hipotensión ortostática o postural será necesario colocar al enfermo en posición de Trendelenburg, corregir la volemia y administrar sustancias presoras alfa-adrenérgicas (noradrenalina, metaraminol). Los beta-adrenérgicos (isoproterenol) o alfa y beta-adrenérgicos (adrenalina y similares) pueden incrementar la hipotensión.

b) Administrar haloperidol o Zuclopentixol acuphase o equivalente por vía intramuscular, ya que la vía intravenosa no ha demostrado ser más rápida. Generalmente son suficientes 5-20 haloperidol mg/24 hs.; se pueden administrar hasta 15-20 mg durante las primeras 6 horas sin que se afecten la presión arterial o el electrocardiograma. Los neurolepticos de alta potencia incisivos (dosificables en décimos de mg) tienen menores efectos sedantes y pueden desencadenar fenómenos extrapiramidales luego de 24 horas. El empleo de antiparkinsonianos profilácticos se debe reservar para pacientes con antecedentes de extrapiramidalismo, miedo o rechazo a la medicación, y síntomas paranoides que puedan agravar el cuadro agudo. Es preferible administrar difenilhidramina (50 mg), biperideno (5 mg por vía intramuscular) o benztropina (1-2 mg por vía intravenosa) en caso de ser necesario, ya que debe reservarse el uso de anticolinérgicos para los casos de distonía aguda con laringoespasma.

c) Emplear benzodiazepinas juntamente con neurolepticos. Las más utilizadas son el diazepam por vía oral (aprovechando su rápida absorción), 5-10 mg cada hora (hasta

40-60 mg/d) o el lorazepam (0,05 mg/kg), por vía intramuscular (14 mg/día).

En general, su uso asociado con neurolepticos disminuye las dosis de estos últimos.

Su principal inconveniente es la ataxia, pues la sedación es el efecto buscado.

Se debe tener en cuenta que en un porcentaje de pacientes puede producir un efecto desinhibitorio de tipo paradójico.

d) Anestesiarse en casos de imposibilidad de controlar la agresividad y la peligrosidad del enfermo.

Se puede utilizar el droperidol, que es farmacológicamente similar al haloperidol, pero de acción ultrarrápida por vía intramuscular.

Una ampolla de 2,5 mg repetida 2 veces con un intervalo de 15 o 20 minutos es suficiente para controlar la agresividad. No se deberán sobrepasar los 45 mg/d. Los efectos colaterales son los fenómenos extrapiramidales e hipotensivos, que son raros en dosificaciones bajas.

Prácticamente se han dejado de lado los barbitúricos por producir tolerancia y síndrome de abstinencia, y carecer de un margen adecuado entre las dosis tóxicas y terapéuticas.

En casos graves se puede recurrir al tiopental sódico diluido, por vía intravenosa, hasta dormir al enfermo.

En el caso de neuroleptización en la fase aguda puede indicarse:

a) El pasaje a la vía oral una vez que el paciente haya terminado con la "tranquilización o sedación", es decir que coopere, se encuentre sedado y duerma adecuadamente.

La dosis oral será igual a la necesaria empleada por vía parenteral 24 horas antes, comenzándose 12-24 horas después de la última inyección intramuscular.

b) La administración de neurolepticos sedativos o incisivos en forma directa, si el estado clínico lo permite, en dosis crecientes hasta el 4o a 7 día, ya que el incremento de dosificación constante no repercutirá favorablemente sino por el contrario puede ser deteriorante, porque la efectividad clínica es de tipo sigmoidal.

En general, es preferible mantener un esquema fijo luego del 7º día, tratando de buscar una dosis óptima para todo el período agudo.

En psicóticos con daño cerebral orgánico, especialmente en gerontes con demencia, la administración de neurolepticos puede empeorar el delirio y aumentar la confusión debido a sus efectos anticolinérgicos. En estos casos, por tratarse de pacientes con trastornos cerebro-cardiovasculares, los neurolepticos sedativos están contraindicados y son preferibles los atípicos.

Si la agresividad es muy fuerte, se recomienda sedar con benzodiazepinas (en especial clonazepam) o beta-bloqueantes (propranolol, 60 mg/d con vigilancia cardiocirculatoria).

La clozapina en dosis crecientes y rápidas es de suma utilidad, siempre que la situación de monitoreo hematológico y el consentimiento hagan factible su indicación. Aún no se cuenta con suficiente experiencia de la olanzapina para esta indicación.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-8. Características del tratamiento con antipsicóticos / B)

Elección del fármaco, dosificación y duración del tratamiento / 2) Fase subaguda o de recuperación

2) Fase subaguda o de recuperación

Esta etapa se caracteriza por desaparición de la agudeza de los síntomas de la etapa anterior, que duró varias semanas.

Los pensamientos comienzan a organizarse, las alucinaciones desaparecen, y el sueño y el apetito se normalizan.

En este período de alrededor de 6-12 meses es conveniente tratar de lograr una dosificación permanente, en lo posible fija, de los antipsicóticos. Se deberá hallar una dosis mínima efectiva que alcance para controlar la agitación y la agresividad, y facilite la reinserción sociofamiliar adecuada del enfermo.

Pueden indicarse neurolépticos de depósito en dosis equivalentes a las orales.

En este momento, pueden aparecer síntomas depresivos (¿consecuencia o insight de la conciencia de enfermedad?); no se recomiendan los antidepresivos, hasta alcanzar la etapa crónica.

De ser necesario se administrarán antiparkinsonianos para contrarrestar los fenómenos extrapiramidales, y bromocriptina para los síntomas de galactorrea-amenorrea, ya que en dosis bajas (2,5-10 mg/d) la bromocriptina puede inhibir la secreción de prolactina sin afectar el efecto del antipsicótico sobre los receptores dopamínicos D1 y D2.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-8. Características del tratamiento con antipsicóticos / B)

Elección del fármaco, dosificación y duración del tratamiento / 3) Fase crónica o de remisión

3) Fase crónica o de remisión

Durante esta fase el paciente experimenta habitualmente pérdida de interés y apatía en relación con el tratamiento. A veces persisten los síntomas negativos y puede verse motivado por ellos a continuarlo, pero también son estos síntomas los que favorecen la retracción y también el abandono del tratamiento.

Se debe informar al paciente y a la familia de que durante los dos primeros años de tratamiento los índices de recaída son mayores si la medicación es interrumpida.

En general, los pacientes que han presentado un solo episodio agudo, y con pronóstico favorable, deben permanecer medicados durante un lapso mínimo de dos años.

En cambio, para aquellos que han tenido dos o más episodios se recomienda un tiempo mínimo de tratamiento de cinco años. Aun así, algunos pacientes (subgrupo no establecido) deben estar medicados permanentemente, si bien puede practicarse una reducción de la dosis cada 4 o 5 años.

La experiencia indica que en pacientes crónicos con síntomas residuales (4050 años) la medicación con antipsicóticos clásicos o típicos no es efectiva.

Si los síntomas negativos son predominantes y los neurolépticos típicos y/ o de depósito resultan ineficaces, se aconseja comenzar con los neurolépticos atípicos, siendo en general la clozapina de primera elección, continuando con la risperidona y otros.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-8. Características del tratamiento con antipsicóticos / B)

Elección del fármaco, dosificación y duración del tratamiento / 3) Fase crónica o de remisión / a) Recaídas o rebrotes

a) Recaídas o rebrotes

El antiguo concepto de "rebrote" debe revisarse en la actualidad, porque debido a las diferentes terapéuticas psico-socio-familiares es posible atenuar y controlar síntomas que antes afloraban en forma aguda.

La medicación tranquilizante y antipsicótica, combinada con fármacos utilizados por los médicos clínicos, permite desarrollar en el paciente una suerte de "inmunizaciones activas", que de no presentarse una causa estresante o traumática grave logran que el

PSIKOLIBRO

paciente siga desenvolviéndose en su medio sin que se desarrolle un "episodio agudo", aunque se observen síntomas como apatía, humor depresivo, dificultades de adaptación que aparecen en forma larvada cada tanto, sin que lleguen a conformar las clásicas definiciones del DSM-III.

Existe hasta un 20 % de pacientes que pueden discontinuar la medicación luego de 2-4 años sin que después de 2 años aparezca sintomatología aguda. En el 80 % restante, en un estudio que abarcó a 60 pacientes, fue necesario reiniciar la administración de neurolépticos en dosis mayores que en épocas anteriores.

Quizá los estudios deban encarar, primero, la caracterización de esos grupos de enfermos esquizofrénicos que pueden suspender la medicación sin volver a tener episodios agudos o subagudos y, segundo, lograr una "minidosis" útil con neurolépticos de depósito mensual sin efectos colaterales, que permitan proteger al enfermo durante períodos prolongados antes de arriesgar la discontinuación precoz de la medicación.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-8. Características del tratamiento con antipsicóticos / B) Elección del fármaco, dosificación y duración del tratamiento / 3) Fase crónica o de remisión / b) Fase residual
b) Fase residual

Se denomina residual cuando el enfermo presenta síntomas "negativos" que persisten después de haber pasado la fase aguda. La astenia, la abulia, el embotamiento afectivo con trastornos formales del pensamiento, remedan un cuadro depresivo profundo. Algunos autores postulan el uso de psicoestimulantes al considerar este tipo de fase estrechamente relacionada con la esquizofrenia de tipo II (orgánica o verdadera) y con un déficit importante en la neurotransmisión dopaminérgica. El uso de 0,5 mg/kg de d-anfetamina y otros psicoestimulantes noradrenérgicos plantea un nuevo camino de investigación en esta etapa crónica de la enfermedad.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-9. Depresión en la esquizofrenia
3-9. Depresión en la esquizofrenia

La depresión secundaria a un episodio esquizofrénico productivo (distante hace ya un año), se asocia a un pronóstico menos favorable con mayor índice de recaídas. La asociación de neurolépticos con antidepresivos puede ser de utilidad, si ella es usada de manera alejada al episodio agudo. Por el contrario, pretender tratar con la combinación los síntomas negativos o deficitarios de la esquizofrenia, puede agravar la enfermedad.

En los últimos 20 años numerosos estudios describen algún tipo de sintomatología depresiva con diferentes criterios diagnósticos y, utilizan diferentes intervalos llamado post-psicóticos

El porcentaje de depresión secundaria en pacientes esquizofrénicos varía entre 7 y 70 % con un valor medio del 25 %. Valor importante dado el alto índice de muerte por suicidio en esquizofrénicos (10 %).

El ICD-10, describe la depresión post-esquizofrénica, en cambio otros autores propusieron el término de depresión secundaria para ser incluido en el DSM IV, por sus implicancias en el tratamiento.

Esta categoría es preferible a la de depresión post-esquizofrénica del ICD10, que sugiere un desarrollo menos prolongado de la esquizofrenia.

Un problema con la adopción de este último criterio es el requerimiento de que un episodio psicótico productivo ha ocurrido en los últimos 12 meses. Diversos estudios dan datos de intervalos sustancialmente mayores.

El DSM-IV incluye la depresión post-psicótica, como trastorno depresivo no especificado:

Se cumplen los criterios diagnósticos para un episodio depresivo mayor.

El episodio depresivo mayor se superpone y aparece exclusivamente durante la fase residual de la esquizofrenia.

El episodio depresivo mayor no se debe a los efectos fisiológicos directos de la sustancia o enfermedad médica.

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-9. Depresión en la esquizofrenia / Diagnóstico diferencial

Diagnóstico diferencial

El primer diagnóstico diferencial es con la patología médica como alcoholismo, abuso de sustancias, y otras causas orgánicas de depresión.

Probablemente la mayor confusión diagnóstica, sea con la acatisia y la aquinesia inducidas por neurolépticos. Estos cuadros son fácilmente reconocibles cuando se acompañan de otros síntomas extrapiramidales. La aquinesia puede semejar la depresión por su estado de ánimo abatido, compromiso motor, ausencia de gestos espontáneos, anergia y anhedonia.

La acatisia se manifiesta básicamente por la inquietud motora de miembros inferiores, se acompaña frecuentemente de intensa disforia y puede ser causa de suicidio.

La aquinesia remite con medicación antiparkinsoniana, por el contrario la acatisia no responde a ella y sí lo hace relativamente a las benzodiazepinas y a los beta bloqueantes.

Ambos síndromes pueden mejorar con la disminución de la dosis o con el cambio por neurolépticos de menor potencia, como las fenotiazinas o los atípicos,

La respuesta específica al tratamiento no debiera ser el criterio diagnóstico, de todas maneras lo más efectivo es la observación luego de suspender el neuroléptico. Sin embargo esto es a veces impracticable.

Persiste también la controversia sobre la posibilidad de que los neurolépticos puedan producir depresión. En relación a este aspecto del tratamiento, pacientes agudos con y sin síntomas depresivos, mejoraron con neurolépticos aunque los primeros, un poco menos. Por otro lado en pacientes no tratados con estas drogas, fueron encontrados mayor cantidad de síntomas depresivos.

Un estudio retrospectivo de pacientes crónicos de la era pre-neuroléptica, mostraron una alta incidencia de sintomatología depresiva.

Otro diagnóstico diferencial, es con la depresión pre-psicótica, que se evidencia durante el curso de una descompensación. En este caso un breve período de control y de espera puede ser suficiente para dejar que se declare su verdadera identidad. También existen reacciones de frustración, con ánimo disfórico, en pacientes esquizofrénicos.

Los síntomas negativos de la esquizofrenia (anergia, anhedonia y afecto embotado) también deben ser diferenciados, así como el síndrome deficitario esquizofrénico, con

síntomas negativos durables, resistentes y que no responden a los neurolépticos típicos, ni al tratamiento con antidepressivos en general.

A veces es necesario diferenciarla de un trastorno bipolar, en el período depresivo

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-9. Depresión en la esquizofrenia / Comparación entre Pacientes esquizofrénicos con y sin depresión secundaria

Comparación entre Pacientes esquizofrénicos con y sin depresión secundaria

Trabajos iniciales postulaban que la sintomatología depresiva en la esquizofrenia era un predictor de pronóstico favorable. Estudios más recientes pusieron en evidencia que la sintomatología depresiva que sigue a una descompensación psicótica, se asocia a un pronóstico menos favorable y a un mayor número de recaídas. Estas observaciones no pueden aplicarse a aquellos pacientes cuya sintomatología depresiva aparece en los estadios tempranos del proceso de descompensación esquizofrénica.

Estos trabajos son coincidentes en el hallazgo de depresión post-psicótica y pobre sintomatología premórbida, rasgos esquizoides y neuróticos, comienzo insidioso de los primeros brotes y una historia familiar de depresión en parientes cercanos.

El porcentaje de suicidios en pacientes esquizofrénicos es aproximadamente de un 10 % muchos de ellos han tenido una historia de depresión o sintomatología de tipo depresivo.

Se han practicado estudios biológicos tendientes a diferenciar pacientes con y sin depresión secundaria:

1. Prueba de inhibición a la dexametasona.
2. Prueba de estimulación a la TRH.
3. MAO plaquetaria.

Una prueba de inhibición a la dexametasona positiva (no supresora) no es concluyente. Sin embargo, una causa de error en estos ensayos podría ser que los antiparkinsonianos y otras medicaciones anticolinérgicos pueden interferir con el resultado del test

En cuanto a la posibilidad de que exista predisposición genética, se ha observado que pacientes esquizofrénicos con parientes de primer grado con depresión unipolar, parecen más susceptibles de padecer depresión secundaria, luego de la resolución de su episodio

psicótico. Los neurolépticos se han asociado con la emergencia de síntomas depresivos, en pacientes que tenían familiares con depresión.

Por otro lado dos estudios específicos no han encontrado diferencias significativas en lo que se refiere a la aparición de desórdenes afectivos en familiares de pacientes esquizofrénicos con y sin episodios recurrentes de depresión.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-9. Depresión en la esquizofrenia / Tratamiento combinado (neurolépticos con antidepresivos)

*Tratamiento combinado
(neurolépticos con antidepresivos)*

Los resultados más convincentes son los de Siris (75a). Los pacientes fueron rigurosamente seleccionados en fase post-psicótica. Actualmente, estos pacientes entrarían en la clasificación de depresión post-psicótica del DSM-IV. Se agregó imipramina, en dosis de 150 a 200 mg/día, a la administración del decanoato de flufenazina. Los resultados fueron favorables, evaluados por diferentes escalas. No hubo diferencias entre los grupos placebo y tratado con imipramina, en cuanto a aumento de efectos adversos o al empeoramiento de síntomas psicóticos.

También se utilizó trazodone en dosis de 300 mg/día, combinado con neurolépticos. Este estudio también fue favorable, y fue muy preciso en cuanto a los criterios de inclusión.

De 14 estudios controlados, doble ciegos en comparación con placebo, 6 muestran resultados favorables.

Otro estudio que trató 40 pacientes con amitriptilina (100 a 200 mg/día), en combinación con neurolépticos, mostró mejoría de la depresión a los 120 días que desapareció a los 180 días.

A pesar de que usó dosis de desipramina de 250 mg/día y de amitriptilina de 230 mg/día, no se hallaron diferencias significativas entre los tratados y los del grupo control, en cuanto a la mejoría de la depresión. El grupo tratado presentó un incremento de los trastornos del pensamiento. Por otro lado no hubo diferencias entre los pacientes tratados con desipramina y los tratados con amitriptilina en cuanto a cambios en los síntomas depresivos.

Un estudio con tranilcipromina (20 mg/día) durante 6 meses, que incluyó 30 pacientes estables de su sintomatología esquizofrénica, con síntomas depresivos, encontró mejoría uniforme en los ítemes del BPRS. En otro con fluvoxamina, 30 pacientes clasificados como esquizofrenia crónica, se pudo demostrar que actúa específicamente en el sistema

serotoninérgico. Fue efectiva en el tratamiento de los síntomas negativos. La dosis utilizada fue de 50 mg/día al inicio y de 100 mg./día en la segunda semana de tratamiento. No se observaron exacerbación de síntomas psicóticos.

La administración de, fluoxetina a pacientes resistentes y esquizoafectivos mejoró los síntomas positivos y negativos. Dos de ellos presentaron agitación y otros dos interrumpieron el tratamiento por somnolencia. La interacción de fluoxetina con neurolépticos puede incrementar los efectos extrapiramidales.

El litio no ha sido bien estudiado en relación con el tratamiento de los síntomas de la depresión secundaria. En un estudio limitado a 11 pacientes, con síntomas depresivos luego de una crisis aguda, 6 de ellos mejoraron de su depresión con tratamiento de litio solamente, con concentraciones plasmáticas de 0,7 a 1,3 mEq/l Van Kammen y colab. (1980).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-9. Depresión en la esquizofrenia / Interacciones del tratamiento combinado

Interacciones del tratamiento combinado

Los neurolépticos pueden incrementar las concentraciones séricas de los antidepresivos tricíclicos hasta un 70 %, porque inducen mecanismos de inhibición enzimática. Las dosis iniciales del antidepresivo se deben incrementar de manera paulatina y realizar el monitoreo de los dosajes de concentración plasmática. Asimismo la concentración del neuroléptico puede incrementarse en un 50 %, citando se agrega un tricíclico al tratamiento, con la posibilidad de la aparición de síntomas extrapiramidales anticolinérgicos, especialmente si se incluye un agente antiparkinsoniano.

No está estandarizada la concentración plasmática útil para pacientes esquizofrénicos con depresión tratados con neurolépticos, no conviene en ese sentido hacer ninguna generalización. No obstante la dosis aconsejada de imipramina es de alrededor de 200 mg, pudiéndose incrementar según la aparición de efectos anticolinérgicos. Aproximadamente 7 mg de amitriptilina, 50 mg de imipramina, o 125 mg de desipramina pueden producir efectos anticolinérgicos similares a los de 1 mg. de benzotropina. Es importante señalar que el reemplazo de un antiparkinsoniano, por un tricíclico, no controla los efectos extrapiramidales pero puede reducirlos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-9. Depresión en la esquizofrenia / Conclusiones

Conclusiones

A pesar de que no existe un criterio común para el diagnóstico de los desórdenes afectivos de la esquizofrenia, hay suficientes evidencias de que la combinación de neurolépticos con antidepresivos puede ser eficaz cuando no hay síntomas activos de la enfermedad. El cuadro de depresión post-psicótica (DSM-IV es el que responde a esta alternativa de tratamiento.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofármacos antipsicóticos / 3-10. Esquizofrenia resistente

3-10. Esquizofrenia resistente

Aun con "criterios blandos" de resistencia a neurolépticos convencionales, debe efectuarse siempre el pasaje a los atípicos, antes de intentarse otras combinaciones. Hasta el presente la clozapina ha tenido mayor eficacia en pacientes resistentes, frente a clorpromazina y haloperidol. Quedan aún por demostrar las diferencias de efectividad (en estos pacientes) entre clozapina y risperidona u otros nuevos fármacos.

Los pacientes que se mantienen psicóticos de manera prolongada, pese al tratamiento neuroléptico, han sido un grupo en general poco investigado.

Esta falta de interés se ha debido a considerar la esquizofrenia como una única enfermedad y a que los pacientes que no mejoran no serían diferentes de otros, sino que estarían enfermos más severamente.

La teoría de la esquizofrenia como única enfermedad y la hipótesis dopamínica, como causa primaria, contribuyeron poco al desarrollo psicofarmacoterapéutico.

En la última década la habilidad de los investigadores para realizar estudios no cruentos

cerebrales llevaron a la discusión de la idea de diferentes subtipos de esquizofrenia.

Dada la similitud entre los pacientes esquizofrénicos severamente deteriorados y el progresivo deterioro de la demencia precoz, descrita por Kraepelin, se designó a estos pacientes "kraepelinianos".

Varios ítemes se han asociado al mal pronóstico: ausencia de respuesta al tratamiento neuroléptico clásico, mayores tiempos de hospitalización, comienzo temprano, anormalidades cerebrales, síntomas negativos, ausencia de síndrome afectivo, desórdenes familiares del espectro esquizofrénico, etc.

Por otra parte no está del todo determinado si estos pacientes constituyen un grupo que merece una categoría diferente como subgrupo o forma parte de un continuum hacia la cronicidad y la severidad.

Esto ha llevado a investigar sobre factores fenomenológicos, demográficos y/o biológico: que pudieran estar asociados a la pobre respuesta terapéutica y, por otra parte, a la exploración de estrategias terapéuticas alternativas que ofrezcan algún beneficio a este subgrupo de pacientes.

En realidad la respuesta a los neurolépticos típicos ha sido en general eficaz a nivel de síntomas positivos pero resta en muchos pacientes un severo déficit cognitivo que parece ser primario, que es altamente incapacitante y parece responder mejor a los neurolépticos atípicos.

La clozapina por ejemplo es un poderoso agonista M4, acción que aumenta la actividad colinérgica, por lo que podría mejorar los déficits cognitivos.

Desde el punto de vista clínico, se considera que un paciente esquizofrénico es resistente cuando manifiesta síntomas positivos de manera continua o reiteradas reinternaciones e lapsos cortos, siempre y cuando se conozca que el tratamiento psicofarmacológico ha sido medianamente adecuado. Son considerados resistentes aquellos pacientes que presentan:

1. Falta de respuesta o persistencia de:

- un síntoma positivo de forma marcada;
- varios síntomas negativos y positivos de forma leve o moderada, luego del empleo de por lo menos dos neurolépticos de diferentes grupos químicos en dosis equivalentes a 1000 mg o más de clorpromazina por día, durante un período de por lo menos seis semanas cada uno.

2. Reacciones adversas severas o intratables, de tipo neurológico.

Los criterios propuestos por Kane y otros en 1988 son más rigurosos:

- Histórico: no hubo período de buen funcionamiento durante cinco años, empleando por lo menos dos neurolépticos de diferentes grupos químicos en dosis equivalentes a 1000 mg por día de clorpromazina durante un período de seis

semanas cada uno.

b) Sincrónico: puntaje en la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) de por lo menos 45 y puntaje de 4 en la Clinical Global Impression Scale (escala de impresión clínica global: moderadamente enfermo), o por lo menos 4 puntos en dos de los siguientes cuatro ítemes de BPRS: desorganización conceptual, ideación paranoide, contenido inusual del pensamiento, conducta alucinatoria.

3. Prospectivo: descenso menor del 20 % en el puntaje total de BPRS, respecto del nivel basal, o un puntaje mayor de 35, o mayor de 3 en CGIS, después de seis semanas de tratamiento con 60 mg/día de haloperidol.

En realidad, esta exagerada puntuosidad para determinar la resistencia sirvió para que este tipo de pacientes se tratase con clozapina y se demostrase su eficacia. Corroborado hoy por nuevos estudios comparativos con haloperidol luego de 29 semanas de tratamiento la mejoría fue del 60 % vs del 12 % comparado en el grupo que recibió haloperidol. Por el contrario los estudios comparativos con risperidona mostraron eficacias similares.

El criterio para evaluar la respuesta deficiente al tratamiento en aquellos pacientes que no pueden ser considerados resistentes no es absoluto: es una decisión tomada entre el paciente, su familia, el equipo tratante y el testeo de la función neuropsicológica: memoria, atención, etc.

Si se justifica una diferencia entre ambas determinaciones, la conducta terapéutica apuntaría, en el caso del paciente con respuesta deficiente, a tener más en cuenta los factores anteriormente enumerados. En general, se apunta a evaluar y modificar el factor psicofarmacológico.

En cuanto a los mecanismos implicados, los hallazgos no son decisivos. Existen diferencias entre pacientes en cuanto a la correlación entre la concentración plasmática y la respuesta terapéutica a la droga.

Ello dio lugar a la hipótesis de que a pesar de una buena biodisponibilidad de la droga, habría diferencias individuales en la ocupación de receptores dopaminérgicos (DA). Sin embargo, existe una correlación lineal entre el aumento de concentración plasmática de la droga y el porcentaje del bloqueo de receptores.

Se observa una escasa diferencia, que no es significativa, entre pacientes con buena y mala respuesta en el porcentaje de disminución de disponibilidad de receptores (bloqueo) en una zona de importancia como es el cuerpo estriado.

Por lo tanto, no se han podido justificar las diferencias por el nivel de ocupación de receptores. Es posible que existan diferencias biológicas entre subgrupos de pacientes esquizofrénicos, en los que la actividad dopaminérgica no es crítica para la fisiopatología.

Otra hipótesis es que existan alteraciones funcionales del sistema dopaminérgico en el

turn-over de dopamina u otras, que no se visualizan con métodos de medición de alteraciones estadísticas (ocupación de receptores).

Antes de determinar que un paciente es resistente al tratamiento, deberían profundizarse por medio de la historia clínica y los exámenes complementarios los diagnósticos diferenciales con los trastornos afectivos, de ansiedad, obsesivo-compulsivos y las patologías orgánicas, como tumores frontales y la epilepsia temporal, y finalmente revisar las predicciones clínico-biológicas de respuesta neuroléptica.

Entre los exámenes más específicos, las variaciones del nivel de eliminación urinaria de ácido homovanílico (HVA) son útiles como predictoras y para la orientación diagnóstica.

Por otro lado, si bien los niveles plasmáticos de la droga en sangre no siempre son correlativos a la respuesta terapéutica, las concentraciones muy por debajo del nivel inferior del rango considerado terapéutico, especialmente en pacientes considerados resistentes, deben conducir al incremento de la dosis; esta conducta debe adoptarse en pacientes resistentes, aun cuando presenten concentraciones que se encuentren dentro del rango terapéutico.

En los casos de concentración muy baja o no detectable, otra conducta posible es recurrir a las drogas de depósito, que mantienen estable la concentración plasmática.

Una causa posible de baja concentración es el uso concomitante de drogas con actividad inductora enzimática, como la clorpromazina.

Por último, una vez confirmado el carácter de resistencia al tratamiento, la indicación es administrar drogas neurolépticas atípicas, siendo la clozapina de primera elección. De no ser posible su prescripción por los riesgos de efectos adversos, el esquema posible es intentar otra droga atípica y ensayar alguna de las combinaciones con anticonvulsivantes: antidepresivos benzodiazepinas.

Cuadro 35. Tratamiento combinado con otros psicofármacos en la esquizofrenia resistente

Síntomas	Tratamiento con:
Positivos severo	Valproato, BZD, TEC
Negativos severos	Ledopà, BZD, anfetamina
Depresivos	Antidepresivos, litio
Ansiedad	BZD
Impulsividad, agresividad, anomalías EEG	Carbamazepina, valproato

El uso de anfetaminas se encuentra en investigación. Los antidepresivos deben utilizarse luego de la fase subaguda de la enfermedad, es decir, al año de la crisis aguda. Deben administrarse concomitantemente con antipsicóticos y aun así controlar posibles reactivaciones agudas.

Existen trabajos que han estudiado los beneficios del lorazepam en la catatonía.

En relación con la electroconvulsivoterapia, existen evidencias de su valor en el tratamiento de la esquizofrenia aguda, especialmente en pacientes con catatonía y síntomas suicidas. Son mínimas las pruebas de su utilidad en pacientes resistentes, ya sea como única indicación o combinada con neurolepticos, aun cuando produzca mejoría sintomática, la respuesta es transitoria y seguida de recaídas. Dado que se necesitan múltiples aplicaciones de mantenimiento para llegar a una sustancial mejoría, se aumenta el riesgo de pérdida de memoria importante.

Las combinaciones con benzodiazepinas, si bien no tienen acción, al provocar la inhibición de la activación del estrés, por actuar en el sistema dopaminérgico cortical prefrontal, servirían como ayuda sintomática.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos

Ansiolíticos

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-1. Angustia y ansiedad 4-1. Angustia y ansiedad

La angustia es un estado de atención sensorial y motor. Es sentida como una amenaza o temor, de la cual no es posible precisar el objeto que la provoca. Esta estrechez de garganta u opresión visceral, Angst (alemán), angoisse (francés)], referida al espectro somático, se la denominó ansiedad cuando pasó al plano psíquico. En la actualidad, ambas sirven de manera indistinta, para expresar las tensiones psíquicas y somáticas. En el miedo, es posible precisar el objeto o la causa que lo provoca.

La ansiedad y la angustia son experiencias humanas universales. Son inherentes a la cultura, motivadas por ella y, a su vez, sus motores.

En Inhibición, síntoma y angustia, Freud dice:

Parece como si para cada sujeto existiese un límite más allá del cual fallase su

aparato anímico en el dominio de la descarga de magnitudes de excitación que se necesitan utilizar [...] ¿de dónde procede el factor que hace durar estas reacciones, el peligro y de dónde la prerrogativa que la angustia parece gozar sobre los otros afectos, de ser el único que provoca reacciones que se diferencian anormalmente de los demás y se oponen como inadecuados a la corriente vital?

El 15 % de la población presenta el más común de los trastornos psiquiátricos "Trastornos por ansiedad".

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiofóbicos / 4-2. Modelos neuroanatómicos del miedo y la ansiedad

4-2. Modelos neuroanatómicos del miedo y la ansiedad

La información relevante para la experiencia del miedo o ansiedad incluye:

-vías aferentes, a los sistemas sensoriales exteroceptivos del cerebro, que transmiten desde células receptoras periféricas al tálamo dorsal
-vías eferentes del circuito ansiedad-miedo, que median respuestas motoras esqueléticas, neuroendocrinas y autonómicas (amígdala, locus coeruleus, hipotálamo, sustancia gris periacueductal y estriado).

Existe un circuito neuronal funcional relacionado con el miedo y la ansiedad. El mismo estaría determinado por:

1. Un estímulo sensorial aferente (externo o interno), con la intensidad suficiente para producir miedo o ansiedad.
2. Estructuras neuronales, que permiten incorporar una experiencia previa del individuo (memoria), con una apreciación cognitiva del estímulo. Esta interacción es importante para poder ligar un significado afectivo al estímulo específico y generar respuestas adaptativas.
3. Proyecciones eferentes de dichas estructuras neuronales, capaces de mediar respuestas motoras, autonómicas y neuroendocrinas, que facilitan la supervivencia. También pueden generar la aparición patológica de síntomas y signos relacionados con la ansiedad.

La información relevante para la experiencia del miedo o ansiedad incluye a vías aferentes, a los sistemas sensoriales exteroceptivos del cerebro (auditivo, visual, somatosensorial), organizados como canales en serie, que transmiten en forma directa o a través de vías multisinápticas. La información sensorial contenida en un estímulo inductor de miedo o ansiedad, es transmitida desde células receptoras periféricas al tálamo dorsal. Una excepción es el sistema olfatorio, cuyos principales blancos en el cerebro son la amígdala y la corteza entorrinal.

Vías aferentes viscerales alteran la función del locus coeruleus y de la amígdala, ya sea a través de conexiones directas, o por vía de los núcleos paragigantocelularis (PG1) y del tracto solitario.

El tálamo transmite información sensorial a las áreas receptoras sensoriales primarias de la corteza. Estas regiones sensoriales primarias proyectan hacia áreas de asociación corticales polimodales y unimodales adyacentes. Las áreas de asociación corticales de los sistemas visual, auditivo y somatosensorial envían proyecciones a otras estructuras cerebrales, incluyendo la amígdala, corteza entorrinal, corteza orbitofrontal y giro cingulado. El hipocampo recibe impulsos integrados, convergentes, desde todos los sistemas sensoriales por vía de proyecciones desde la corteza entorrinal.

Mucha de la información sensorial del estímulo inductor de miedo y ansiedad es procesada primero en la corteza sensorial. Luego es transferida a estructuras subcorticales, las cuales están más involucradas en respuestas afectivas y comportamentales y somáticas.

La amígdala también recibe información sensorial directamente desde el tálamo. El núcleo geniculado medio del tálamo envía proyecciones a la amígdala y al hipotálamo. Las áreas talámicas asociadas con el sistema visual también inervan la amígdala. Estos datos avalan que la amígdala es un pilar en la transmisión e interpretación de información sensorial inductora de miedo y ansiedad. La amígdala recibe aferencias desde los sistemas exteroceptivos cortical y talámico y de las vías aferentes viscerales subcorticales. Las interacciones neuronales entre la amígdala y las regiones corticales, tales como la corteza orbitofrontal, habilitan al individuo para iniciar conductas adaptativas basadas en la naturaleza de la amenaza y de la experiencia previa.

Las vías eferentes del circuito ansiedad-miedo, que median respuestas motoras esqueléticas, neuroendocrinas y autonómicas incluyen: amígdala, locus coeruleus (LC), hipotálamo (HPT), sustancia gris periacueductal (PAG) y estriado.

Muchos de los cambios autonómicos debidos a estímulos inductores de ansiedad-miedo son producidos por los sistemas simpático y parasimpático.

Si se estimula el hipotálamo lateral se produce activación del sistema simpático (se incrementa la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca, la sudoración, la piloerección, la dilatación de las pupilas). La activación del núcleo paraventricular del hipotálamo

promueve la liberación de una variedad de hormonas y péptidos. El hipotálamo integra la información que recibe de varias estructuras cerebrales coordinando las respuestas simpáticas. La activación simpática y liberación de hormonas asociadas con el miedo y la ansiedad, se produce por estimulación del hipotálamo vía proyecciones desde la amígdala y el locus coeruleus.

EL PGI regula, también, la función simpática.

Los nervios vago y esplénico constituyen importantes proyecciones del sistema nervioso parasimpático. Aferencias al vago incluyen: hipotálamo lateral, núcleo paraventricular, LC y amígdala. Hay conexiones aferentes al nervio esplénico desde el LC. Así se explican los síntomas viscerales relacionados con la ansiedad, tales como los trastornos gastrointestinal y genitourinario.

El control del musculo esquelético, por el cerebro, en respuesta a emociones es complejo. Probablemente involucre vías entre las áreas de asociación corticales, de la corteza motora, del estriado y de la amígdala.

La amígdala es una estructura del lóbulo temporal, idealmente situada de manera anatómica, para coordinar respuestas y conductas de miedo en los mamíferos. Envía proyecciones eferentes a un amplio rango de estructuras blanco (corticales y subcorticales).

Las principales proyecciones eferentes son a la corteza: sensoriales primaria y de asociación; prefrontales; olfatoria e hipocampo; estriado ventral (núcleo accumbens, implicado en la recompensa condicionante); núcleo de la estría terminalis (vía principal del factor liberador de corticotrofina ligado al condicionante contextual); hipotálamo y tálamo.

Las proyecciones extensivas (casi enteramente desde el núcleo central de la amígdala) conducen a estructuras del tronco cerebral: núcleo motor dorsal del vago (para el control regulatorio cardiovascular); núcleo parabraquial (involucrado en la regulación respiratoria); locus coeruleus y núcleo dopaminérgico A8, A9, y A10 localizado en el área tegmental ventral (relevante para la recompensa condicionante).

Desde una perspectiva anatómica, la amígdala parece ser una estructura central para coordinar los componentes cognitivos, afectivos, neuroendocrinos, cardiovasculares, respiratorios y musculo esqueléticos, de las respuestas de ansiedad y miedo (ver cap. 1).

La amígdala recibe proyecciones aferentes desde varios sistemas cerebrales relevantes del miedo, haciéndola un área clave para la interpretación y procesamiento de los estímulos de miedo. Muchas de estas aferencias están conectadas recíprocamente, desde las estructuras mencionadas anteriormente.

Las proyecciones aferentes a la amígdala incluyen entonces:

- 1) las cortezas de asociación y sensorial (n euro transmisión aminoácida excitatoria);
- 2) tálamo;
- 3) hipotálamo;
- 4) núcleo monoaminérgico (locus coeruleus, núcleos dopaminérgico y del rafe dorsal);
- 5) núcleo parabraquial, el cual proyecta al núcleo central.

6) las aferencias interoceptivas, que proyectan desde estructuras viscerales.

La amígdala tiene información sensorial encauzada hacia ella, desde mecanismos interoceptivos y exteroceptivos. Los datos sensoriales de orden superior son transmitidos hacia ella desde las cortezas sensoriales. Estos inputs le permiten evaluar e interpretar el significado de una amenaza dada.

Varios estudios han proporcionado datos que vinculan a la amígdala directamente a las conductas de ansiedad y miedo. La estimulación eléctrica de la amígdala despierta conductas de miedo en animales, cambios fisiológicos asociados (incremento en la respiración, presión arterial, frecuencia cardíaca, movimientos faciales relacionados con el miedo, ciertas conductas reflejas (tal como el reflejo de sobresalto) y también los niveles decorticosteroides plasmáticos.

Los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal han mostrado que la estimulación eléctrica de la amígdala despierta estados de miedo complejos, que parecen tener un flashback cualitativo.

La amígdala juega un rol importante en recuperar de la memoria la carga afectiva almacenada en estructuras corticales. Las lesiones de la amígdala en distintas especies animales se hallaron asociadas a que las lesiones reducen de forma sustancial las conductas de miedo. Ayuda a determinar las respuestas emocionales a los estímulos sensoriales.

La amígdala tiene fuertes proyecciones a muchas áreas del estriado, incluyendo el núcleo accumbens, tubérculo olfatorio, y regiones del caudado y putamen. La porción del estriado que es innervado por la amígdala, también recibe eferencias desde la corteza orbitofrontal del área tegmental ventral. Las proyecciones amigdalocorticales y amigdaloestriadas están organizadas topográficamente. Áreas individuales de la amígdala pueden integrar información de los sistemas pálido-estriado-cortical. La importante innervación del estriado la corteza prefrontal por la amígdala indica que la amígdala es un regulador poderoso de estos sistemas. Estas interacciones entre la amígdala y el sistema motor extrapiramidal son importantes para desarrollar respuestas a estímulos amenazantes, especialmente los relacionados a experiencias adversas previas.

La ablación de la amígdala (particularmente el núcleo central) también interfiere con la adquisición del miedo condicionado.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-3.
Modelo neuronal de ansiedad y miedo
4-3. Modelo neuronal de ansiedad y miedo

Una vez que un estímulo sensorial inductor de miedo o ansiedad es transmitido a través del tálamo a los circuitos neurales de la corteza, hipocampo y amígdala, se estimulan trazos de memoria relevante, de experiencias post-traumáticas.

Este modelo incluye estructuras y vías involucradas en la transmisión de datos sensoriales a las áreas procesadoras de señales en las cortezas [entorrinal, límbicas (amígdala, hipocampo)] y en las estructuras del tronco cerebral (PGI, locus coeruleus).

Una vez que una amenaza o un estímulo de miedo es evaluado, a través de un proceso integrador de experiencias pasadas y presentes, las áreas procesadoras (corteza orbitofrontal, amígdala) formulan y seleccionan una respuesta de miedo o ansiedad.

Las estructuras clave que implementan la respuesta incluyen:

- Locus coeruleus (LC): activación noradrenérgica con respuestas neuroendocrinas y autonómicas por vía hipotalámica y la activación autonómica periférica paralela, por vía del núcleo paragigantocelularis (PGI);
- Hipotálamo: activación de componentes neuroendocrinos y autonómicos como respuesta al miedo a través del núcleo motor dorsal del vago (activación del sistema nervioso parasimpático), del parabraquial (hiperventilación inductora de miedo), del trigémino y del motor facial (expresión facial de miedo) y del estriado (activación motora);
- Sustancia gris peraqueductal (PAG): activación motora o esquelética inductora de miedo, ej.: respuesta "lucha o huida".

En este modelo, la amígdala se sitúa en el centro de las respuestas al miedo y la ansiedad. Ello se debe a las extensas conexiones -aférentes y eferentes-, a estructuras neuronales relevantes para el miedo que la ligan a procesos neurales pertinentes para conductas de ansiedad y miedo, tales como el miedo condicionante, la sensibilización y la extinción.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-4.
El rol de la experiencia previa
4-4. El rol de la experiencia previa

Dentro del sistema de la memoria del lóbulo temporal medio, la sensibilidad emocional de la amígdala y de la memoria del hipocampo están organizadas de forma separada. Existe una importante interacción entre el almacenamiento de la memoria y el afecto. La transferencia de la memoria almacenada en la corteza representa una transferencia desde la memoria consciente representacional, a procesos de memoria inconsciente, que de manera indirecta afectan el comportamiento.

La memoria y las conductas aprendidas previamente influyen en las respuestas a la ansiedad o al miedo, por vía de mecanismos neurales como son el miedo condicionante, la extinción y la sensibilización.

Pese a que, dentro del sistema de la memoria del lóbulo temporal medio, la sensibilidad emocional de la amígdala y de la memoria del hipocampo, están organizadas de forma separada, existe una importante interacción entre el almacenamiento de la memoria y el afecto.

El hipocampo y la amígdala son sitios de proyecciones recíprocas, convergentes desde áreas de asociación corticales polimodales y unimodales. Es probablemente, a través de estas interacciones, que las memorias almacenadas en la corteza son intensificadas y se desarrollan con mayor coherencia.

El sistema de memoria del hipocampo es esencial para la memoria a corto plazo. Sin embargo, el almacenamiento de la memoria a largo plazo puede ser organizado de tal forma que, mientras el tiempo pasa, con oportunidades de recuperación adicionales: subsecuentes y la adquisición de material relacionado, el rol del hipocampo va disminuyendo hasta que puede no ser necesario para la memoria.

La reposición de la memoria a largo plazo puede ser que se efectúe en las mismas áreas de la corteza donde tuvieron lugar las impresiones sensoriales iniciales.

La transferencia de memoria almacenada en la corteza puede representar una transferencia desde la memoria consciente representacional, a procesos de memoria inconsciente que indirectamente afectan el comportamiento.

Por lo tanto, una vez que un estímulo sensorial inductor de miedo o ansiedad es transmitido a través del tálamo dentro de los circuitos neurales involucrando a la corteza, al hipocampo y a la amígdala, trazos de memoria relevante de experiencias post-traumáticas son estimuladas.

PSIKOLIBRO

La potencia de las respuestas somáticas y cognitivas a los estímulos será fuertemente correlacionada con experiencias previas, debido al fortalecimiento de conexiones neuronales dentro del circuito. Estas relaciones neuroanatómicas funcionales pueden explicar cómo un simple estímulo sensorial, tal como una visión o un sonido, puede despertar una memoria específica.

Más aún, si la visión o el sonido fue asociada con un evento traumático particular, una cascada de síntomas relacionados con ansiedad y miedo sobrevendrá, mediada por el brazo eferente del circuito.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-5.

Miedo condicionante

4-5. Miedo condicionante

Hay evidencias que indican que es necesario un sistema noradrenérgico intacto, para la adquisición de respuestas de miedo condicionante (memorias vívidas de un evento traumático).

Memorias vívidas de un evento traumático, hiperactividad autonómica y aun flashbacks, se desencadenan por diversos estímulos sensoriales y cognitivos, que se asocian con el trauma original. Pacientes con trastornos de ansiedad como son el trastorno de pánico con agorafobia, las fobias simples y el trastorno por estrés post-traumático (TSPT) pueden presentarlos en forma habitual.

Consecuentemente, los pacientes comienzan a evitar esos estímulos en su vida diaria, o aparecen respuestas de aturdimiento, torpeza y enlentecimiento.

Varios paradigmas de la conducta indican un importante rol para los sistemas neuronales noradrenérgicos en los procesos involucrados en el miedo condicionante.

En experimentación, estímulos neutrales producidos con shock, incrementan el metabolismo cerebral noradrenérgico y déficit conductuales similares a aquéllos despertados por el trauma.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-6.

Extinción

4-6. Extinción

Es la pérdida de una respuesta emocional condicionada, previamente aprendida, siguiente a presentaciones repetidas de un estímulo de miedo condicionante, en la ausencia de un evento traumático contiguo. Sin embargo, las asociaciones originales están intactas aún, luego de la extinción.

Es posible que la habilidad del estímulo condicionante para despertar un espectro de conductas de ansiedad y miedo, resulte de un déficit en los mecanismos neurales involucrados en la respuesta de reducción o extinción.

La extinción ha sido explicada en términos de la desaparición de las asociaciones originales, que llevan a la producción de la respuesta condicionada. También la adquisición de nuevas asociaciones compite o "enmascara" la expresión de asociaciones que todavía permanecen intactas, y son productoras de respuestas.

Prevalece el concepto de que las asociaciones originales están intactas luego de la extinción. La representación del estímulo incondicionado, aun por encima de 1 año después de la extinción, es suficiente para reintegrar la respuesta extinguida, a un nivel de preextinción.

Este fenómeno puede ayudar a explicar que memorias traumáticas pueden permanecer inactivas por muchos años, solamente para ser despertadas por un evento estresante subsecuente o inexplicablemente por un estímulo de largo tiempo, asociado con el trauma original.

A pesar de que la extinción puede ser superada, en animales normales la extinción resulta en una reducción de la respuesta al miedo condicionada.

En humanos sanos, muchos miedos de la niñez se extinguen y no interfieren diariamente en la edad adulta. Los pacientes con una variedad de fobias o con TSPT describen memorias traumáticas persistentes, que no desaparecen. Algunos pacientes con trastorno de ansiedad tienen déficit en sistemas cerebrales involucrados en la extinción.

La amígdala puede ser necesaria para la extinción. Los antagonistas de los aminoácidos excitatorios (N-Metil-D-Aspartato), inyectados en la amígdala, previenen la extinción del sobresalto potenciado por el miedo. La actividad en la amígdala, durante las presentaciones del estímulo, puede ser esencial para la extinción del estímulo del miedo condicionado.

Esto puede resultar de procesos en la amígdala o por vía de estructuras que se proyectan a la misma (hipocampo, corteza prefrontal, área septal).

La extinción de respuestas al miedo condicionadas puede representar una supresión activa por la corteza de circuitos neurales subcorticales (tálamo, amígdala), que mantienen asociaciones aprendidas por largos períodos de tiempo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiofíticos / 4-7. Sensibilización

4-7. Sensibilización

Es el incremento en la sensibilidad fisiológica o comportamental que ocurre luego de la exposición repetida a un estímulo. Exposiciones intermitentes repetidas producen mayor sensibilidad. Por ello los pacientes, con trastornos leves o graves de la ansiedad, deben atravesar los eventos estresantes (aun las situaciones vitales), tratando de que los mismos sean únicos/agudos y no continuos/crónicos.

La sensibilización puede ser, generalmente, dependiente del contexto o condicionada.

Sin embargo, si la intensidad del estímulo o dosis de la droga es lo suficientemente alta, la sensibilidad de comportamiento ocurrirá aun si el entorno cambia.

En adición a la intensidad del estímulo y a la dosis de droga, el número y secuencia temporal de exposiciones son determinantes importantes del grado de sensibilidad producida.

Exposiciones intermitentes repetidas producen mayor sensibilidad. Otra variante crítica involucra el tiempo del intervalo entre el estímulo inicial y la exposición subsecuente. Un simple estímulo puede despertar sensibilidad del comportamiento, proporcionando que suficiente tiempo ha transcurrido entre la presentación inicial y la re-exposición subsecuente. Existe la sensibilización cruzada.

La exposición simple o repetida a un estresante potencia la capacidad de un evento estresante subsecuente para incrementar la función de la dopamina en el cerebro anterior, sin alterar aparentemente el turn-over basal del neurotransmisor.

Se ha podido demostrar que los componentes condicionados de sensibilidad están relacionados con la liberación incrementada de dopamina en el núcleo accumbens y con la función noradrenérgica. Animales previamente expuestos a un estresante, exhiben liberación incrementada de noradrenalina en el hipocampo, hipotálamo y corteza prefrontal, en re-exposición al estresante.

Antagonistas del receptor dopaminérgico (D2), bloquean el desarrollo, pero no el mantenimiento de la sensibilidad.

Antagonistas del receptor alfa-2 adrenérgico y agonistas benzodiazepínicos, bloquean el mantenimiento, pero no el desarrollo de la sensibilidad.

Las lesiones de la amígdala o del núcleo accumbens, bloquean el desarrollo de la sensibilidad del comportamiento inducida por cocaína. En contraste, las lesiones del hipocampo y de la corteza frontal no tienen efectos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiofíticos / 4-8. Neurotransmisores implicados en la ansiedad y el miedo

4-8. Neurotransmisores implicados en la ansiedad y el miedo

El estrés crónico incrementa los disparos del locus coeruleus. Este incremento está acompañado por la activación del sistema simpático. Puede existir una intensidad del umbral al estímulo para la co-activación del sistema noradrenérgico central y periférico. También están implicados otros sistemas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiofíticos / 4-8. Neurotransmisores implicados en la ansiedad y el miedo / Sistema noradrenérgico

Estímulos estresantes producen un marcado incremento en la función noradrenérgica cerebral. El estrés produce:

- incremento regional selectivo en el turn-over de noradrenalina (NA), en regiones del cerebro identificadas como parte del circuito neural de ansiedad (locus coeruleus, hipotálamo, hipocampo, amígdala, y corteza cerebral);
- incrementa los niveles de tirosina hidroxilasa en el locus coeruleus;
- disminuye la densidad de receptores alfa-2 adrenérgicos, en el hipocampo y la amígdala;
- los ansiolíticos cambian los efectos del estrés en el metabolismo noradrenérgico.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-8. Neurotransmisores implicados en la ansiedad y el miedo / Sistema noradrenérgico / Actividad del locus coeruleus y estados de conducta asociados al estrés y al miedo

Actividad del locus coeruleus y estados de conducta asociados al estrés y al miedo

El locus coeruleus (LC) es el principal núcleo contenedor de noradrenalina cerebral de los mamíferos, del neuropéptido Y y de la galanina. Estos últimos, co-localizados con la NA en las neuronas del LC actúan como neuromoduladores de la función noradrenalínica.

El LC recibe información aferente desde los sistemas sensoriales que monitorean los ambientes interno y externo. La información interoceptiva está encauzada a través de varios núcleos del tronco cerebral, incluyendo el núcleo paragigantocelularis (M).

Una activación paralela de neuronas del LC y de los nervios simpáticos esplénicos es producida por un estímulo nocivo. El LC, como la actividad esplénica simpática, son altamente sensibles a los eventos cardiovasculares periféricos (alteraciones en el volumen sanguíneo o en la presión sanguínea).

Los eventos internos, que deben ser adaptados para la supervivencia, como los trastornos termorregulatorios, la hipoglucemia, el aumento de la pCO₂, la disminución en la presión sanguínea, causan grandes incrementos y de larga duración en la actividad del LC.

Hay también influencias viscerales periféricas sobre la actividad del LC (distensión de la vejiga urinaria, colon distal, recto).

El sistema LC-noradrenalina, puede ayudar a determinar si, bajo amenaza, un individuo

presta atención a estímulos sensoriales externos o a eventos vegetativos internos. El sistema puede ser importante en la facilitación del planeamiento y ejecución de comportamientos para la supervivencia.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-8. Neurotransmisores implicados en la ansiedad y el miedo / Sistema noradrenérgico / Efectos del comportamiento Por estimulación del locus coeruleus

Efectos del comportamiento Por estimulación del locus coeruleus

La estimulación eléctrica del LC produce una serie de eventos conductuales, similares a una respuesta por miedo, que se observa en forma natural o experimental.

Estas conductas también pueden provocarse por la administración de fármacos como la yohimbina y la piperóxona. Estas drogas activan el LC por bloqueo de los autorreceptores alfa-2 adrenérgicos.

En cambio moléculas que disminuyen la función del LC inhiben las conductas del miedo. Ellas interactúan con la inhibición opiácea (morfina), con el GABA (benzodiazepinas) y con los receptores alfa-2 adrenérgicos (clonidina).

El aumento de la actividad del LC puede inducir formas de ansiedad o miedo patológico dependiendo de las condiciones ambientales.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-8. Neurotransmisores implicados en la ansiedad y el miedo / Sistema dopaminérgico

Sistema dopaminérgico

El estrés agudo incrementa la liberación y metabolismo de la dopamina en un número específico de áreas cerebrales. La influencia dopaminérgica en la corteza prefrontal media (CpFM) parece que es muy vulnerable al estrés.

Los ansiolíticos de tipo benzodiazepínico previenen los incrementos selectivos en la utilización de dopamina por la CpFM, siguiente al estrés moderado.

Por el contrario los agonistas inversos a las benzodiazepinas ejercen un efecto opuesto.

La activación selectiva de las neuronas dopamínicas en la CpFM puede ser inducida por la inyección intraventricular de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH), que tiene propiedades ansiogénicas.

El estrés favorece el metabolismo y la liberación de dopamina en otras áreas que reciben inervación dopamínica.

La inervación dopamínica en la CpFM es activada por el estrés (el área mesolímbica parece ser más sensible al estrés que el estriado).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-8.

Neurotransmisores implicados en la ansiedad y el miedo / Sistema

serotoninérgico

Sistema serotoninérgico

La serotonina tiene efectos inhibitorios sobre la función noradrenérgica en el LC y en la corteza

El estrés activa el turn-over de la serotonina por medio de un sistema, que tiene vías ansiolíticas y ansiogénicas en el cerebro anterior. Una diferencia primaria, de los efectos cualitativos de la serotonina, es entre el núcleo del rafe medio y dorsal.

El núcleo del rafe dorsal inerva la amígdala y el hipocampo por vía serotoninérgica, a través de los receptores 5-HT₂.

En contraste, la inervación del rafe medio del hipocampo, los receptores 5-HT_{1A} facilitarían la desconexión de asociaciones previamente aprendidas con eventos aversivos. También suprimirían la formación de nuevas asociaciones, proporcionando elasticidad para eventos aversivos.

El estrés crónico aumenta la densidad de receptores 5-HT₂ corticales y reduce los receptores 5-HT_{1A} hipocámpicos.

El estrés inducido incrementa el metabolismo de la serotonina y el triptófano cerebral, según la actividad del sistema nervioso simpático. El aumento de la densidad de los receptores 5-HT₂ corticales por el estrés depende de la integridad de las neuronas

noradrenérgicas cerebrales.

Los receptores benzodiazepínicos están presentes en todo el cerebro, en especial en la sustancia gris. Las benzodiazepinas potencian y prolongan las acciones sinápticas del neurotransmisor inhibitorio GABA.

Los receptores benzodiazepínicos centrales y los receptores GABA son parte de un mismo complejo macromolecular. Estos receptores tienen distintos sitios, a pesar de que están acoplados funcionalmente y se regulan unos a otros de una manera alostérica.

La fisiopatología de los trastornos de ansiedad está en relación con las alteraciones de la función de receptores benzodiazepínicos:

La administración de agonistas inversos de receptores benzodiazepínicos, como el B-carbonil-3-carboxi-etil-éster (B-CCE) produce efectos comportamentales, similares a los de la ansiedad (aumento de la frecuencia cardíaca, presión arterial, cortisol plasmático y catecolaminas).

La administración de beta-carbolinas (FG 7142) produce un aumento de la utilización de la glucosa cerebral local (en estructuras cerebrales involucradas en la memoria: núcleo septal lateral, cuerpos mamilares y núcleo talámico anterior).

Los efectos de las beta-carbolinas son bloqueados por acción de las benzodiazepinas.

Usando el modelo animal de estrés incontrolable, un modelo animal putativo para los trastornos de ansiedad, se observan alteraciones en la función de receptores benzodiazepínicos asociadas a este tipo de estrés.

Animales expuestos a estrés inescapable agudo, desarrollan una disminución en la unión de receptores benzodiazepínicos (en la corteza cerebral frontal e hipocampo y sin cambios en el estriado, cerebro medio, tálamo, cerebelo y protuberancia).

El estrés crónico ha sido asociado con la disminución de ligandos a receptores benzodiazepínicos (en corteza frontal, hipocampo e hipotálamo; con resultados mixtos en cerebelo, cerebro medio y estriado; y sin cambios en la protuberancia).

El decremento de los ligandos a los receptores benzodiazepínicos está asociado con alteraciones en la memoria (déficit en conductas de escape de laberinto, en animales de experimentación).

Los cambios en la función de receptores benzodiazepínicos parecen ser específicos para el estrés incontrolable y pueden ser bloqueados por la preadministración de benzodiazepinas.

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-8. Neurotransmisores implicados en la ansiedad y el miedo / Sistema neuroendocrino

Sistema neuroendocrino

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-8. Neurotransmisores implicados en la ansiedad y el miedo / Sistema neuroendocrino / Hormona liberadora de corticotrofina (CRH)

Hormona liberadora de corticotrofina (CRH)

La CRH (Corticotrophin Releasing Hormone), que activa el eje hipotálamohipofiso-adrenal, actúa también como neurotransmisor en sitios cerebrales extra-hipotalámicos. Tiene propiedades ansiogénicas, cuando se lo inyecta centralmente. Parece jugar un rol importante en las respuestas comportamentales, autonómicas y neuroendocrinas al estrés (ver cap. 2-2).

Los factores estresantes severos producen incremento en las concentraciones de CRH en la amígdala, hipocampo y LC. Ha sido demostrado que traumas de la vida temprana pueden producir cambios persistentes en los receptores a CRH.

De una manera dosis-dependiente, el CRH aumenta la frecuencia de kindling de las neuronas noradrenérgicas-LC. Un factor estresante, que active neuronas adrenérgicas, incrementa las concentraciones de CRH, en el LC.

La infusión de CRH en el LC tiene actividad ansiogénica y produce significativo incremento en el metabolito noradrenérgico 3,4-metoxidihidroxifenilglicol (MOPEG) en áreas del cerebro anterior (amígdala e hipotálamo). Las lesiones bilaterales de la amígdala disminuyen selectivamente las concentraciones de CRH en el LC.

El alprazolam disminuye selectivamente las concentraciones de CRH en el LC. En condiciones estresantes, regiones ricas en CRH y NA, como el LC, pueden participar mutuamente reforzando el feedback.

El CRH tiene importantes efectos sobre la función neuronal de la dopamina. La administración intraventricular del péptido aumenta el metabolismo de la dopamina en la corteza prefrontal, en forma similar al estrés. Sin embargo, no está claro si el mecanismo por el cual el sistema dopamínico de la corteza prefrontal es activado es el mismo al que está subordinado por efecto del estrés.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-8. Neurotransmisores implicados en la ansiedad y el miedo / Sistema de péptidos opiáceos

Sistema de péptidos opiáceos

Un efecto de la conducta primaria del estrés incontrolable es la analgesia, la cual resulta de la liberación de opiáceos endógenos (endogenous morphine-like factors). Existen evidencias de que la sensibilización ocurrida por reexposición a shocks menos intensos, en ratas previamente expuestas a shock incontrolable, produce también analgesia.

Estos efectos están mediados por una liberación inducida, por el estrés, de los opiáceos endógenos. La analgesia puede ser bloqueada por la naltrexone y muestra tolerancia cruzada a la analgesia con morfina.

Los péptidos opiáceos aumentan, luego del shock incontrolable agudo, pero no en el shock controlable.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-8. Neurotransmisores implicados en la ansiedad y el miedo / Sistema de neuromodulación peptidérgica

Sistema de neuromodulación peptidérgica

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-8. Neurotransmisores implicados en la ansiedad y el miedo / Sistema de neuromodulación peptidérgica / Colecistoquinina

Colecistoquinina

La colecistoquinina (CCK), un octapéptido originariamente descubierto en el tracto gastrointestinal, ha sido hallado en altas concentraciones en la corteza cerebral, amígdala, hipocampo de los mamíferos. Tiene efectos ansiogénicos y actúa como un neurotransmisor o neuromodulador en el SNC. Las BZD antagonizan la excitación neuronal y los efectos ansiogénicos de la CCK- Los antagonistas CCKB tienen acciones ansiolíticas en modelos animales.

PSIKOLIBRO

Estudios en sujetos humanos sanos han demostrado que la CCK4 induce ansiedad severa o ataques de pánico. Este efecto es reducido por el lorazepam.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-8. Neurotransmisores implicados en la ansiedad y el miedo / Sistema de neuromodulación peptidérgica / Neuropéptido Y
Neuropéptido Y

Bajas dosis de neuropéptido Y, administradas intraventricularmente, tienen efectos ansiolíticos en varios modelos animales de ansiedad. Estas acciones pueden estar mediadas por el neuropéptido Y en la amígdala.

El neuropéptido Y endógeno podría ser ansiolítico por activación de receptores Y1. Esta transmisión alterada del neuropéptido Y parece tener un rol importante en los síntomas de ansiedad.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-8. Neurotransmisores implicados en la ansiedad y el miedo / Sistema de neuromodulación peptidérgica / Agonistas a los receptores de adenosina
Agonistas a los receptores de adenosina

La adenosina es una purina que disminuye la liberación de otros neurotransmisores, como por ejemplo la acetilcolina, la noradrenalina, el glutamato, la dopamina, la serotonina y el GABA (ver cap. 1-14).

La adenosina favorece la apertura de los canales de potasio e inhibe la apertura de los canales de calcio, acciones mediadas por la proteína G.

Por sus efectos centrales, la adenosina es sedativa, anticonvulsivante, analgésica y ansiolítica.

Las metilxantinas (cafeína, teofilina) actúan como antagonistas de los receptores A1 (se localizan pre y postsinápticamente, es mediado por la proteína G de manera inhibitoria ya que bloquea a la adenilciclasa, que es la enzima generadora de AMP cíclico).

La cafeína es ansiogénica en sujetos normales, pero puede producir un franco ataque de pánico en pacientes con ese trastorno.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-9. Predisposición genética en el trastorno por ansiedad
4-9. *Predisposición genética en el trastorno por ansiedad*

No sólo los factores estresantes y panicogénicos pueden producir efectos agudos en el organismo. Por alteraciones en el proto-oncogén, estas eventualidades pueden dejar memoria, transcripta genéticamente, que afecte la reacción del organismo de manera permanente.

Se ha encontrado un aumento en la frecuencia de crisis de angustia, en familiares de individuos con trastornos por angustia, en relación con normales.

Estudios en mellizos muestran una mayor frecuencia de concordancia para el trastorno por angustia entre gemelos monocigóticos, que en mellizos dicigóticos.

Mientras una cantidad de factores panicogénicos inducen proto-oncogenes en áreas comunes del cerebro, como el gyrus dentado y el hipocampo, otros agentes parecen activar proto-oncogenes en diversas áreas cerebrales. Estos hallazgos son considerados como etiológicos de los trastornos de pánico.

Es posible que sustancias panicogénicas activen diferentes estratos neuronales en el cerebro, aunque haya un camino final común, como el gyrus dentatus y el hipocampo, que son siempre activados,

Los proto-oncogenes son componentes normales de la célula, como el c-fos y el c-jun, factores de transcripción en el ARNm, que afectan la transcripción genética (ver cap. 1-22).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-10. Clasificación de los ansiolíticos
4-10. *Clasificación de los ansiolíticos*

PSIKOLIBRO

Sin duda, son las benzodiazepinas los ansiolíticos de elección. Han desplazado a todos los otros tranquilizantes. Nuevos grupos (azapironas, beta-carbolinas), que actúan sobre el mismo receptor, se están ensayando clínicamente.

Los ansiolíticos pueden clasificarse desde el punto de vista clínico en:

- 1) Benzodiazepinas
 - a) de acción prolongada
 - b) de acción intermedia
 - c) de acción corta
 - d) de acción ultracorta

- 2) No-benzodiazepinas
 - a) azapironas
 - b) imidazopiridinas
 - c) B-carbolinas

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos /

4-11. 1) Benzodiazepinas

4-11. 1) Benzodiazepinas

Las BZD tienen diversas acciones farmacológicas [desde la ansiolisis (agonismo parcial) hasta la hipnosis, miorelajación, inhibición de las convulsiones, trastornos mnésicos (agonismo completo)], según sea su grado de ocupación del receptor gabérgico. Cada BZD se liga de diferentes maneras a las subunidades proteicas del receptor.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos /

4-11. 1) Benzodiazepinas / Acciones farmacológicas de las benzodiazepinas

Acciones farmacológicas de las benzodiazepinas

Las principales propiedades de las benzodiazepinas son:

1) Acción sedante.

Este efecto se refiere a la capacidad de tranquilización psíquica y de provocar la atenuación o disminución de la actividad física o motora.

El poder de sedación está vinculado a una disminución de la coordinación motora, de la capacidad intelectual y del estado de vigilia. Esta propiedad se traduce clínicamente por somnolencia, alargamiento de los tiempos de reacción (físicos y mentales) y una "borrachera" residual al día siguiente. Todo ello requiere que se tomen precauciones cuando se realizan actividades laborales, manuales o psíquicas, que impliquen riesgos (choferes, torneros, ejecutivos, etc.).

2) Acción ansiolítica.

La acción ansiolítica supone el control de la angustia o ansiedad psíquica, con la consiguiente disminución de la tensión y sus repercusiones somáticas. El incremento de cantidad (externo o interno) puede desbordar el manejo y el paciente, siendo necesario el efecto ansiolítico a fin de que este desequilibrio no se traduzca en incapacidad.

3) Acción facilitadora del sueño (hipnófora).

Las benzodiazepinas no son hipnóticas. Su acción sobre el sueño se debe a su efecto ansiolítico y miorelajante, que se ejerce en la fase IV del sueño (ver cap. 5). Es inconveniente de los derivados benzodiazepínicos que poseen una vida media larga es que al ser administrados por la noche provocan el denominado efecto residual (hang-over) al día siguiente, caracterizado por una sensación de somnolencia o borrachera o entorpecimiento de la coordinación psicomotora.

4) Acción anticonvulsivante.

El diazepam, el flunitrazepam y el clonazepam se caracterizan por presentar un mayor efecto anticonvulsivante que las demás benzodiazepinas.

5) Acción miorelajante central.

6) Acción inhibitoria de los reflejos condicionados y de los reflejos medulares: polisinápticos.

7) Acción desinhibidora de conductas estresantes ("angustia experimental") en animales de laboratorio.

Si se condicionan animales de laboratorio (ratas, monos, etc.) a una situación con doble mensaje, los animales se deprimen y dejan de responder.

Por ejemplo, se puede condicionar a un animal de modo que al oír una señal acústica presione una palanca y obtenga así alimento. Cada respuesta es seguida por un refuerzo positivo (alimento) y simultáneamente por un refuerzo negativo (shock eléctrico). Al poco tiempo el animal deja de responder. Si se le administran benzodiazepinas previamente en la alimentación, el animal incrementa las respuestas hasta llegar al nivel anterior a la experiencia como si no hubiesen existido los refuerzos negativos.

En cambio, los neurolepticos y las anfetaminas no influyen sobre la depresión del animal ni, por lo tanto, sobre la falta de respuestas provocada por la experimentación.

El correlato a nivel humano es difícil de explicar. Cabría preguntarse si el efecto sobre la tolerancia a la frustración no implica diferentes niveles de angustia. Estos niveles en el ser humano no pueden solucionarse únicamente a nivel neuroquímico sin su correspondiente correlato a nivel del sistema consciente.

8) Acción antiagresiva.

Si bien las benzodiazepinas producen este efecto en algunas especies animales, provocan en otras un aumento de la agresividad. Esta acción se debería a un bloqueo de la inhibición cortical que permite que el control sea ejercido por niveles subcorticales. Este efecto se puede comprobar en el hombre (especialmente en gerontes), donde se observa un aumento de la hostilidad y agresividad en aquellos pacientes que no toleran la frustración.

9) No presentan acción antipsicótica.

A diferencia de los neurolépticos, las benzodiazepinas no tienen acción antidelirante ni alucinolítica.

10) Potenciación de sus efectos por el alcohol.

11) Efectos sobre la conducta durante la administración crónica.

Los efectos de las benzodiazepinas durante su administración crónica pueden dividirse en efectos persistentes (tranquilización), transitorios (alteraciones en el proceso de consolidación de la memoria) y permanentes o que producen tolerancia (sedación, alteraciones psicomotoras).

Cuadro 2. Acciones clínicas de las benzodiazepinas

Propiedad	Acciones clínicas	Ubicación del receptor GABA
Sedante	Disminución de la actividad física, motora, de la concentración, de la atención y de las funciones cognitivas	Corteza Hipotálamo
Ansiolítica	Antiagresiva, ansiolítica, anticonflicto (prueba de Geller), reacción paradójal	Amígdala Hipocampo
Anticonvulsiva	Provocadas por TEG o por efecto kindlinç	Corteza
Miorrelajante	Relajación muscular de origen central	S. reticular ascendente Por polsinapsis medular (?)
Hipnófora	Inductor del sueño	S. reticular ascendente
Amnésica	Acciones sobre la memoria reciente Acciones sobre la consolidación anterógrada	S. reticular ascendente Hipocampo

Las alteraciones en la memoria pueden también presentarse en pacientes que han usado circunstancialmente las benzodiazepinas. Estas alteraciones de la memoria anterógrada se manifiestan durante el proceso de aprendizaje.

La información es registrada pero no puede ser almacenada. Si en cambio se realizan pruebas de memoria después que se ha aprendido la información, no se observan alteraciones.

Sigue siendo tema de controversia si las benzodiazepinas de acción intermedia (lorazepam) y corta (triazolam) pueden producir amnesia por actuar más rápidamente y no permitir que se consolide la información más reciente. Sin embargo, las benzodiazepinas de acción prolongada (diazepam, flurazepam) también pueden producir los mismos efectos.

Esta alteración de la memoria reciente representa la memoria de sucesos específicos (antes, durante y después de los hechos), que difiere de la memoria de consolidación o del "conocimiento", donde interviene la memoria de hechos anteriores, del lenguaje y del

PSIKOLIBRO

aprendizaje. Seguramente estas diferencias tienen expresión neuroquímica: los anticolinérgicos como la escopolamina alteran ambos tipos de memoria y se puede observar en las demencias seniles de tipo Alzheimer. Las amnesias de los síndromes cerebrales orgánicos (síndrome de Korsakoff, encefalitis), al igual que las amnesias producidas por las benzodiazepinas, los barbitúricos y el alcohol, tienen un marcado déficit de la memoria anterógrada. Es probable que la memoria reciente se relacione con el sistema reticular ascendente y el hipocampo, donde existen vías noradrenérgicas con receptores benzodiazepínicos que son inhibidos.

Por otra parte, la memoria de esfuerzo, es decir, aquella que necesita de la participación del sujeto, como en la depresión o en la demencia de la enfermedad de Parkinson, no es afectada por las benzodiazepinas.

Se deberá prestar atención, entonces, a pacientes que necesitan adquirir nueva información durante el tratamiento con benzodiazepinas.

El efecto sedante y los tiempos de reacción aumentados en la administración aguda de benzodiazepinas no se presentan en la administración crónica (fenómeno de tolerancia).

Pacientes adictos a otros fármacos que llegaron a tomar hasta 450 mg/d de diazepam durante diez años, mostraron un estado paranoide confusional durante el período de abstinencia casi sin signos de dependencia física.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos /

4-11. 1) Benzodiazepinas / Mecanismos de acción

Mecanismos de acción:

Todas las benzodiazepinas se originan de la unión de un núcleo bencénico con otro núcleo heptagonal que posee dos átomos de nitrógeno en posición 1 y 4 o 1 y 5, conocidas desde 1891 en la literatura alemana y desde 1933 en la polaca como heptoxdiazinas.

Antes del descubrimiento del clordiazepóxido (1959), los barbitúricos eran administrados en bajas dosis, como inductores del sueño. Su escaso rango terapéutico, y la aparición de hábito y adicción, hicieron que la industria farmacológica centrara su búsqueda en el primer eslabón de la cadena, ligado a los tranquilizantes de nuestros días, el mephenesine, cuyas acciones son la relajación muscular, la sedación y el sueño. Su escasa vida media, determinante de su corta duración de acción, llevó a seguir la búsqueda hasta el meprobamato.

Éste fue el primero que se definió con un perfil de acción caracterizado por la relajación muscular y el efecto ansiolítico. Descubierta en 1954, comenzó a comercializarse en 1957. De allí en adelante, la industria farmacéutica continúa lanzando al mercado las diferentes moléculas de benzodiazepinas, apuntando a una mayor especificidad con menores efectos adversos.

Las BZD ejercen su acción a través de su interacción con el sistema GABA. Al incrementar la inhibición, mediada por el ácido gammaminobutírico (GABA), sobre el receptor, producen ansiolisis, sedación, miorelajación y un efecto anticonvulsivante.

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio, el más extendido en el sistema nervioso central, ya que aproximadamente un tercio de las sinapsis son gabaérgicas.

Interactúa con otros neurotransmisores: dopamina, serotonina, noradrenalina acetilcolina; se sintetiza a partir del ácido glutámico que deriva de la glucosa, con la participación de la enzima glutámico-decarboxilasa (GAD) presente en el sistema nervioso central y órganos periféricos (hígado, riñón y páncreas) (ver el cap. I).

Su metabolización se realiza a través de la gabaaminotransferasa (GABA-T), enzima de localización mitocondrial, específica del SNC. Este sistema cuenta con tres tipos de receptores: GABA-A, GABA-B y GABA-C.

El receptor GABA-A es el que más interesa, ya que existen suficientes evidencias de que es el implicado en la ansiedad:

- 1) El lugar de unión a las BZD está localizado en este receptor; y los ligandos que se unen a ese lugar pueden aumentar o disminuir la ansiedad.
- 2) Las BZD agonistas son ansiolíticos, los agonistas inversos beta-carbolinas son ansiogénicos (pueden precipitar pánico). La beta-carbolinas monometilamida ha causado severa ansiedad en voluntarios humanos.
- 3) El antagonista flumazenil desplaza a ambos, agonistas y agonistas inversos, del sitio de unión benzodiazepínicos, antagonizando sus acciones. Todo esto demuestra que el receptor GABA-A modula la ansiedad en los humanos.

Este subtipo de receptor es una subunidad compuesta por proteínas.

Hasta el momento, en los mamíferos ha sido identificada una variedad de subunidades: 6 del tipo alfa, 4 del tipo beta, 4 del tipo gamma, una del tipo delta y dos ro, que se han clonado y secuenciado.

Dentro de las clases de subunidades, llegan a tener entre un 30 y un 40 % de aminoácidos homólogos. Dentro de cada clase de subunidad, la homología entre las

secuencias de los aminoácidos llega al 60-80%. Cada subunidad está codificada por un gen diferente y los distintos genes que codifican una subunidad individual están, en parte, localizados en diferentes cromosomas.

La heterogeneidad del receptor GABA-A y su amplia distribución en el cerebro, la necesidad de estar formada por 5 subunidades para un receptor intacto, y las recientes evidencias que sugieren que puede haber otros receptores con 2, 3 o 4 subunidades explicarían las acciones farmacológicas y electrofisiológicas. Existen diferentes localizaciones de ARNm de subunidades en células individuales, y diferente composición y distribución de receptores, indicando que la composición del receptor GABA es diferente, no sólo en distintas regiones del cerebro, sino también en diferentes células de esa región, y también en el cuerpo y las dendritas de una misma célula.

La sola sustitución de un aminoácido en la subunidad alfa 3, incrementa 10 veces la afinidad de unión de algunos compuestos.

Una variación en la unión de la gamma 2, le confiere la posibilidad de unión al etanol.

Los efectos del etanol en el receptor, dependen de un sitio de desforilación adicional, y puede existir una sensibilidad genéticamente aumentada para el deterioro de la función motora frente a dosis moderadas de alcohol, que dependen de la mutación de un nucleótido de una subunidad del receptor GABA-A en cerebelo.

Otra mutación natural en la subunidad alfa-6 confiere una sensibilidad anormal a ciertas BZD.

La parálisis familiar periódica que asemeja un trastorno de pánico, se debe a variaciones en el voltaje que disparan los canales iónicos.

La regulación de la función del receptor varía ampliamente con los ligandos BZD, neuroesteroides GABA, según la subunidad alfa que forme el receptor. Una variante adicional la aportan los diferentes subtipos de gamma. No queda claro el rol de la subunidad beta, aunque podría tener que ver con la sensibilidad del receptor.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-11. 1) Benzodiazepinas / Receptor BZD periféricos Esteroides Neuroactivos "Epalons"

Receptor BZD periféricos

Esteroides Neuroactivos "Epalons"

El receptor BZD periférico, que se localiza en la membrana mitocondrial de tejidos periféricos, está compuesto por tres subunidades: un sitio de unión de isoquinolina, un canal aniónico voltaje dependiente y un carrier nucleótido de adenina. El rol más importante de este receptor es la regulación de la biosíntesis de esteroides.

Existen evidencias de una nueva clase de esteroides con actividad neuronal. Estos esteroides tienen alta especificidad por el complejo GABA-A central, y no actúan en receptores hormonales clásicos. Los que interactúan con los receptores GABA-A son los mejor estudiados.

Lo hacen en un sitio específico diferente al de las BZD y los barbitúricos. Los ejemplos más conocidos son metabolitos de la progesterona y deoxicorticosterona. La acción de estos esteroides consiste en potenciar alostéricamente la acción del GABA sobre el ionóforo de cloro, en un sitio de unión único.

Estos neuroesteroides fueron denominados epalons (abreviatura de epialopregnanolona), metabolito endógeno de la progesterona con potente acción sobre el complejo GABA-A. Sus acciones farmacológicas son similares a las de las BZD. Podría pensarse en un futuro como una nueva clase de agentes ansiolíticos anticonvulsivantes e hipnóticos.

Su eficacia es menor que las de las BZD. Hasta el momento, se desconoce si su limitada eficacia se debe a la selectividad del subtipo de receptor, a su actividad como agonista parciales o a ambas.

El estrés ha demostrado afectar los receptores benzodiazepínicos periféricos en dos sentidos: el estrés agudo está asociado con el aumento en la densidad de estos receptores y el crónico con la down regulation.

El colesterol y sus derivados, que abundan en el SNC, sirven como precursores de diferentes neuroesteroides, que modulan la excitabilidad neuronal a través de los receptores GABA-A.

Esta regulación de los receptores por esteroides centrales o periféricos puede constituir una evidencia de comunicación entre el cerebro y el cuerpo para dar una respuesta integrada a distintos estímulos externos y señales internas. La alteración de la modulación del GABA-A por estos neuroesteroides, se los relaciona con la memoria, el estrés, la ansiedad, la depresión, las convulsiones, etc.

Las alteraciones en su biosíntesis, por la dieta o por psicofármacos, pueden afectar la excitabilidad de las neuronas. Las diferencias hereditarias en el nivel de síntesis y catabolismo de los diferentes neuroesteroides pueden ser una razón subyacente a variantes individuales de excitabilidad del SNC, contribuyendo a las diferencias en las tendencias personales, incluyendo la susceptibilidad a las adicciones.

La estructura del subtipo de receptor GABA-A está formada por varias subunidades que delimitan el canal de cloro.

El ión, al ingresar en la célula, produce una hiperpolarización de la membrana, que

determina la disminución de su excitabilidad y, por lo tanto, su inhibición.

Este receptor, denominado también complejo receptor-benzodiazepínico, tiene una estructura que le permite, según el sitio donde interactúe con las diferentes sustancias, lograr modificar su estructura.

Básicamente pueden describirse el canal del cloro, el sitio de unión del GABA y el sitio de unión de la BZD. En este último, no sólo actúan las BZD sino también otras drogas.

Han sido descritos varios subtipos de receptores designados con la letra griega omega (o), con diferentes localizaciones y funciones. Los distintos receptores omega están determinados por las subunidades que conforman el canal de cloro (alfa, beta, gamma, delta, épsilon, cada uno con subíndices numéricos).

Según la combinación entre estas subunidades, se determina el tipo de receptor omega. Por ejemplo, el receptor omega 1 está compuesto por las subunidades alfa 1, beta 2 y gamma 2. Han sido descubiertos 6 tipos diferentes de receptor omega.

A su vez, los distintos receptores omega tienen diferente localización en el sistema nervioso: en el cerebelo predominan los omega 1; en el cerebro los omega 1 y 2, y tienen localización periférica los omega 3.

Otro modo de alterar la fisiología del receptor gabaérgico dependerá del tipo de sustancia que actúe sobre él.

Hay sustancias, como las benzodiazepinas, que son agonistas completos de este sistema, es decir que, en presencia de la droga y según su potencia, el sistema responde con el máximo de su capacidad.

Hay otras drogas que, frente al mismo receptor, desencadenan una respuesta menos intensa; es el caso de los agonistas parciales, por ejemplo, las imidazopiridinas (alpidem, zolpidem).

Otras son agonistas inversos, como algunas betacarbolinas, que actúan sobre el receptor desencadenando una respuesta contraria al disminuir la afinidad del GABA por su sitio de unión (proconvulsivante, ansiogénica).

También existen antagonistas competitivos y no competitivos. El flumazenil es un antagonista competitivo de las BZD y otras sustancias, es decir que las desaloja de su sitio de unión al receptor, lo que resulta de utilidad en los casos de intoxicación aguda por BZD, ya que de este modo se revierte el cuadro clínico de la depresión del SNC.

La bicuculina y la picrotoxina son también antagonistas competitivos, pero por diferentes mecanismos: la primera, por inhibición competitiva del GABA; la segunda, por su acción directa sobre el ionóforo de cloro.

A partir de preparados acuosos de cerebros de ratas, bovinos y seres humanos pudieron aislarse ligandos endógenos, que son sustancias agonistas del receptor BZD. Pudieron

detectarse en cortes cerebrales humanos conservados en parafina desde 1940, lo que descarta la contaminación industrial o por ingestión de preparados comerciales, ya que las BZD fueron sintetizadas años más tarde.

Estas sustancias agonistas fueron identificadas cromatográficamente como diazepam, desmetildiazepam y oxazepam. Fueron encontradas en la leche vacuna, en numerosas especies vegetales -que se utilizan como alimentos- y en microorganismos que contaminan a los vegetales. Existe la posibilidad de que podrían haber sido sintetizadas en el cerebro, ya que se encontraron almacenadas en vesículas presinápticas y en el citoplasma neuronal.

Se hallaron también sustancias con efecto agonista inverso, como el inhibidor de la unión del diazepam (DBI), el octadecaneuropeptido (ODN), la endozepina (EP) y la N-butil-β-carbolina-3-carboxilato (β-BCC).

El balance resultante entre estas "BZD-naturales" y los receptores determinaría el nivel de ansiedad o estrés y las respuestas correspondientes en cada individuo.

En síntesis, existen básicamente dos modos de interacción con el sistema GABA:

- 1) según el tipo de receptor omega estimulado;
- 2) según las características específicas de la droga que actúe.

Las BZD aumentan la afinidad del neurotransmisor GABA por su sitio de acción, sin diferenciar el subtipo de receptor omega, y se comportan como un agonista completo, es decir que en bajas concentraciones de GABA potencian la acción inhibitoria de este último.

Si bien todas se comportan como agonistas completos, hay algunas más potentes que otras (clonazepam > lorazepam > diazepam. > oxazepam).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-12. Farmacocinética de las benzodiazepinas

4-12. Farmacocinética de las benzodiazepinas

Una mayor liposolubilidad determina un comienzo más rápido y una menor duración de la acción. En general, es más rápido el ingreso a la sustancia gris -desarrollando una fase más lenta- que a la sustancia blanca y al tejido adiposo. Esto último tiene importancia respecto de la acumulación de las BZD, principalmente en las de

acción prolongada.

Desde hace varios años se clasifica a las BZD por sus diferencias farmacocinéticas, dado que, desde el punto de vista de su efectividad, son todas casi equivalentes.

A partir del desarrollo de los conocimientos sobre el sistema gabaérgico, los subtipos de receptores, las distintas potencias de las BZD, las diferencias en su afinidad por los receptores, la aparición de tranquilizantes no-BZD y de los agonistas parciales (completos e inversos), se agregan nuevos elementos para considerar cuál BZD elegir en el momento de la prescripción.

Sin embargo, las características farmacocinéticas continúan siendo los factores fundamentales en la elección adecuada de una BZD para cada situación clínica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-12. Farmacocinética de las benzodiazepinas / Vías de administración

Vías de administración

Las BZD tienen una muy buena absorción administradas por vía oral, con excelente tolerancia digestiva. Las diferencias en el tiempo de absorción, es decir, el comienzo de su acción, dependen del tipo de formulación: los preparados tipo retard y la presencia de alimentos en el estómago retardan su absorción.

Con respecto al diazepam, una dosis ingerida por vía oral se absorbe aproximadamente en 30 minutos, mientras que otras, como el clonazepam, pueden demorar hasta dos horas y media. El clorazepato es básicamente una prodroga, ya que debe pasar por el tracto gastrointestinal para convertirse en N-desmetildiazepam, a fin de producir su efecto clínico.

La vía intramuscular no es más rápida ni más segura, particularmente en el caso del diazepam, que muchas veces se utiliza en la urgencia. Aun más, al no ser hidrosoluble puede precipitar en forma de cristales.

En cambio, el lorazepam ha demostrado una buena absorción por esta vía, ya que es hidrosoluble. La vía parenteral puede ser considerada una alternativa válida en caso de trastornos gastrointestinales.

La vía intravenosa puede presentar complicaciones del tipo de las tromboflebitis en el caso del diazepam. Se han descrito casos de apnea por inyección rápida del lorazepam por esta vía.

En Inglaterra, se producen supositorios de diazepam para aquellas circunstancias en que

se requiera una acción rápida o que la vía intravenosa sea desaconsejable o impracticable, y en el tratamiento de las convulsiones en la infancia, pues permiten ser aplicados por los familiares como medida de urgencia.

Otra vía de administración, que resulta útil por su rápida absorción, es la sublingual. Existen formulaciones específicas de lorazepam de 1 mg en tabletas sublinguales. También pueden indicarse gotas de clonazepam por esta vía, lo que permite un rápido suministro de la dosis adecuada para calmar crisis graves de ansiedad o pánico.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-12. Farmacocinética de las benzodiazepinas / Distribución y metabolismo

Distribución y metabolismo

Luego de una dosis única de BZD, la duración de su acción depende, en gran parte, de sus características de distribución, pero después de tomas repetidas, como ocurre habitualmente, entra en juego otro factor que adquiere suma importancia: la metabolización.

La mayoría de las BZD muestran un alto grado de unión a proteínas, pero hay diferencia entre ellas. Por ejemplo, la fracción libre del diazepam es de aproximadamente el 2 % mientras que la del clonazepam alcanza el 15 %.

El alto grado de unión a proteínas impide la eficacia de la diálisis en caso de sobredosis del tranquilizante.

La concentración plasmática de estos ansiolíticos no permite establecer una correlación con sus efectos clínicos, dado que depende de la cantidad y calidad de la droga presente a nivel de los receptores.

Las BZD atraviesan la barrera hematoencefálica para poder ejercer su acción farmacológica.

Las propiedades fisicoquímicas que determinan su grado de acceso al SNC y LCR son:

- el grado de unión a las proteínas;
- la liposolubilidad, y
- la constante de ionización.

Una mayor liposolubilidad determina un comienzo más rápido y una menor duración de la acción. En general, es más rápido el ingreso a la sustancia gris -desarrollando una fase más lenta- que a la sustancia blanca y al tejido adiposo. Esto último tiene importancia respecto de la acumulación de las BZD, principalmente las de acción prolongada.

Las BZD atraviesan la placenta y llegan a la leche materna. La biotransformación se realiza por oxidación y glucuronización a nivel hepático. El diazepam, el clordiazepóxido, el clorazepato, el cloxazolam, el estazolam, el alprazolam, el oxazolam y el prazepam, al

pasar por el proceso oxidativo, generan uno de los metabolitos activos más importantes: el N-desmetildiazepam, cuya vida media oscila alrededor de las 100 horas. Este metabolito tiene una potencia menor que las "drogas madres", pero mantiene su actividad sobre los receptores y, por lo tanto, su acción farmacológica. Esta característica influye también en el fenómeno de acumulación.

Estas drogas son susceptibles de interacciones medicamentosas con aquellos compuestos que modifican las enzimas oxidativas hepáticas (cimetidina, disulfiram, isoniazida y anticonceptivos orales), y pueden disminuir el metabolismo oxidativo -potenciando los efectos de las BZD-, si bien clínicamente no resultan tan importantes.

Un aspecto a tener en cuenta respecto de los metabolitos activos, en algunos casos, es la posibilidad de desarrollar tolerancia, como las drogas de origen y a veces hasta el fenómeno de tolerancia cruzada entre BZD y sus metabolitos.

Se ha demostrado que la tolerancia cruzada -producida por un tratamiento previo con BZD capaz de desarrollarla fácilmente- puede reducir el efecto farmacodinámico de la administrada posteriormente, que en sí misma tenga un menor potencial de desarrollar ese fenómeno.

La capacidad de inducir tolerancia estaría más relacionada con la eficacia intrínseca de la droga que con sus parámetros farmacocinéticos, como es la vida media.

La metabolización del nitrazepam, flunitrazepam, lorazepam, oxazepam y temazepam no depende de la suficiencia hepática, ya que se eliminan por nitrorreducción, hidroxilación y glucuronización. Por estos motivos, se las considera de utilidad en gerontes, en pacientes con daño hepático y en aquellos que consumen medicamentos que alteren la metabolización a través del hígado, ya que en estos casos se registra una modificación de las enzimas oxidativas.

La mayoría de las BZD se eliminan por la orina en forma de metabolitos hidroxilados y conjugados glucurónidos.

La excreción de las BZD de acción ultracorta, como el triazolam y el midazolam, que implican la formación de metabolitos hidroxilados, se encuentra disminuida en pacientes añosos. Esto parece ser menos pronunciado para el midazolam y en el caso de gerontes de sexo femenino (se cree que esto último se debería a la modulación estrogénica sobre los receptores).

Además de las mencionadas interacciones a través de las enzimas oxidativas, la administración conjunta de medicamentos que modifiquen el pH gástrico puede retrasar la absorción de las BZD.

Si bien está establecido que la utilización de otras drogas puede alterar las características farmacocinéticas de estos tranquilizantes, no está claro que modifiquen sustancialmente sus efectos farmacodinámicos. Por último, las interacciones con otros agentes psicofarmacológicos pueden ocurrir no sólo a nivel farmacocinético sino también por su antagonismo, competitividad o potenciación a nivel de los receptores.

En el caso del alcohol, éste también actúa sobre los receptores gabaérgicos, así como puede ser modificado el metabolismo de las BZD por las alteraciones hepáticas alcohólicas.

El flumazenil, antagonista del receptor omega de las BZD, tiene una acción ultracorta. En algunos casos, cuando es suministrado para contrarrestar los efectos de una intoxicación por BZD de acción prolongada, existe el riesgo de que los efectos depresores vuelvan aparecer, una vez metabolizado el flumazenil.

Cuadro6. Interacciones medicamentosas de las benzodiazepinas

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-12. Farmacocinética de las benzodiazepinas / Interacciones farmacocinéticas

Interacciones farmacocinéticas

P S I K O L I B R O

Fármacos	Mecanismo	Interacción con las benzodiazepinas
Alcohol	Acción central. ¿Mayor ingreso de clora a la neurona?	Se potencian recíprocamente los efectos sedantes y la disminución de la coordinación motora sobre el sistema nervioso central. La interacción aparece a los 90 minutos de la administración conjunta, persiste luego de 3 horas y puede aparecer hasta 10 horas después de la última dosis de las benzodiazepinas. - Las benzodiazepinas de acción corta y ultracorta presentan menos intensidad en las interacciones. - Los pacientes detectan este empeoramiento del rendimiento psicofísico, que se puede tornar peligroso para la conducción de automóviles o trabajos de precisión
Analgésicos		
Propoxifeno	Inhibición P450-3A 4	Prolonga la vida media del alprazolam
Antibióticos		
Isoniazida	Mayor vida media. Disminuye el clearance del diazepam.	Potencia los efectos de las benzodiazepinas. Se deben disminuir las dosis de diazepam.
Rifampicina	Aumento del metabolismo microsomal hepático. Incrementa la fase I de degradación de las BZD.	Se deben aumentar las dosis de diazepam.
Ketoconazol	Inhibe el citocromo P450-3A4.	Se deben reducir las dosis de triazolam.

Fármacos	Mecanismo	Interacción con las benzodiazepinas
Macrólidos	Inhibe el citocromo P450-3A4. Disminuye el clearance midazdam y triazolam	Se deben disminuir las dosis del midazolam y triazolam.
Anticoagulantes orales		
	Las BZD incrementan el metabolismo microsomal hepático de los anticoagulantes	Las benzodiazepinas potencian el efecto de los anticoagulantes orales.
Anticonvulsiantes		
Acido Valproico	Desplaza a las BZD de su unión a proteínas e inhibe su metabolismo.	Potencia el efecto de las BZD. Se deben disminuir las dosis de BZD.
Carbamazepina	Inducción enzimática	Puede requerir aumento de las dosis de BZD.
Fenitoína o difenilhidatoína		Las benzodiazepinas (diazepam) pueden inhibir o aumentar la concentración plasmática de la fenitoína.
Antidepresivos		
		Se potencian recíprocamente los efectos sedantes y anticolinérgicos.
Amitriptilina y otros tricíclicos	Compiten con el alprazolam por los mismos citocromos	Potencian la sedación. Menor rendimiento psicomotor.
Fluoxetina	Inhiben el citocromo P450 2D6 y 3A4	Disminuye el clearance de alprazolam y diazepam, no de clonazepam ni de triazolam.
Fluvoxamina	Inducción enzimática	Disminuye el clearance y aumenta la vida media del diazepam
Nefazodone	Disminuye metabolismo del triazolam	Menor rendimiento psicomotor

PSIKOLIBRO

Fármacos	Mecanismo	Interacción con las benzodiazepinas
IMAO		Pueden producir edemas solos o en combinación con las benzodiazepinas.
Antihistamínicos H2	Inhiben los citocromos P450. Los antihistamínicos H2 inhiben el metabolismo microsoma hepático, lo que retarda en un 100% la eliminación de las benzodiazepinas, con el consiguiente aumento de su concentración plasmática.	La interacción es mayor entre las benzodiazepinas que se metabolizan en fase I (oxidación y N-deal-kilación) como el diazepam, clordiazepóxido, clobazam, etc., que aquellas que se metabolizan por fase II (conjugación glucorónica), como por ejemplo el lorazepam u oxazepam. La ranitidina posee menos potencia de interacción que la cimetidina.
Cimetidina	Inhibición isoenzimas P450	Potencia las acciones de las benzodiazepinas.
Omeprazol	Inhibición P450-2C	Alteración del diazepam en metabolizadores rápidos
Betabloqueantes Propranolol	Disminuye la oxidación del diazepam	Potenciación. No interfiere con el alprazolam ni con el lorazepam
Digoxina		Las benzodiazepinas potencian el efecto de la digoxina
Estimulantes Xantinas (caféina, teofilina)	Antagonismo en el receptor	Antagonizan la disminución del rendimiento psicomotor
Fenobarbital	Inducción enzimática	Efectos opuestos. Ajustar la dosis

Fármacos	Mecanismo	Interacción con las benzodiazepinas
Levodopa		Las benzodiazepinas, en algunos casos, disminuyen el efecto antiparkinsoniano de la levodopa probablemente por aumento de la acetilcolina central, que antagonizaría la respuesta dopaminérgica de la L-dopa.
Lidocaina		La administración de diazepam IV potencia el efecto antiarrítmico de la lidocaina.
Litio		La interacción produjo hipotermia en un caso.
Relajantes musculares Antidespolarizantes: : tubocurarina, galamina Despolarizantes: succinilcolina, deametonio		El diazepam IV potencia la acción de los relajantes neuromusculares antidespolarizantes e inhibe el bloqueo del sistema acetilcolina - acetil - colinesterasa que producen las drogas despolarizantes sobre la placa neuromuscular esquelética. En muy altas concentraciones el diazepam ejerce una acción depresora sobre la placa neuromuscular que puede provocar relajación y parálisis.

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-12. Farmacocinética de las benzodiazepinas / Clasificación y características de las benzodiazepinas

Clasificación y características de las benzodiazepinas

Las distintas BZD tienen en común ciertas características farmacocinéticas. Éste es el fundamento por el cual una de las clasificaciones más prácticas para su uso clínico se basa en su vida media (cuadro 7).

Se las divide en cuatro grupos:

- De acción prolongada
- De acción intermedia
- De acción corta
- De acción ultracorta

Las de acción prolongada tienen una vida media mayor que 24 horas y suelen tener metabolitos activos. La mayoría de este grupo (diazepam, lorazepam, clonazepam, clonazepam óxido, clonazepam, etc.) se transforma en desmetildiazepam, cuya vida media oscila entre 50 y 120 horas.

El flurazepam, que también pertenece a este grupo, tiene un metabolito activo, el desalkilflurazepam, cuya vida media es superior a 100 horas. Este grupo de drogas tiene la ventaja de que pueden ser administradas en una sola toma diaria, e incluso ingeridas por la noche pueden tener un resto de acción ansiolítica al día siguiente. Esto último debe tenerse en cuenta, ya que su efecto farmacológico puede transformarse en efecto adverso al disminuir el rendimiento de las actividades psicomotoras.

Estas BZD se acumulan a través del tiempo y con dosis repetidas. En pacientes añosos o con función hepática alterada es conveniente la disminución de la dosis, a fin de evitar la acumulación y la toxicidad consiguiente.

Las de acción intermedia son aquellas cuya vida media oscila entre 12 y 24 horas (alprazolam, bromazepam, flunitrazepam, lorazepam, nitrazepam, etc.). Este grupo se caracteriza por una menor acumulación y por poseer menores metabolitos activos, es decir que la acción farmacológica es ejercida, básicamente, por la droga madre.

El hecho de que varios de los compuestos de este grupo son eliminados por los mecanismos de conjugación con glucurónidos hace que sean más útiles en pacientes con su función hepática disminuida (lorazepam, flunitrazepam, nitrazepam). Por su vida media más corta, se aconseja repartir la dosis diaria en varias tomas.

Las de acción corta poseen una vida media entre 6 y 12 horas. La mayoría no presenta metabolitos activos; prácticamente no existe la acumulación. A este grupo pertenecen el loprazolam, el oxazepam y el temazepam.

Las de acción ultracorta tienen una vida media de eliminación menor que 6 horas. Dada esta característica, su principal indicación sería como hipnótico. El midazolam y el triazolam pertenecen a este grupo. No presentan metabolitos activos ni fenómenos de acumulación.

Cuadro 7. Clasificación de las benzodiazepinas por su vida media y comienzo de acción.

Benzodiazepinas Tipo de acción (hs)	Dosis equiva- lentes mg/día	Comienzo de acción	Vida media (hs)	Metabolitos activos más importantes (vida media en hs)
Prolongada (más de 24 hs)				
Clobazam	10	Intermedio	12-60	Desmetilclobazam
Clonazepam	0.5	Intermedio	18-50	
Clorazepato	7.5	Rápido	30-100	Desmetildiazepam (48-120)
Diazepam	5	Rápido	30-100	Desmetildiazepam (48-120)
Flurazepam	15	Rápido	50-100	Desalkilflurazepam (50-100)
Ketazolam	30	Intermedio	40-50	Desmetildiazepam (48-120)
Intermedia (12-24 hs)				
Alprazolam	0.5	Intermedio	6-20	Alfa-hidroxi alprazolam
Bromazepam	3	Intermedio	10-20	3-hidroxibromazepam
Estazolam	2	Intermedio	12-30	
Flunitrazepam	2	Rápido	12-24	7-amino-flunitrazepam (13-16)
Lorazepam	1	Intermedio	12-14	
Lormetazepam	1	Rápido	10-12	Lorazepam (12-14)
Corta (6-12 hs)				
Loprazolam	Rápido	Rápido	6-12	
Oxazepam	Lento	Lento	5-21	
Temazepam	Lento	Lento	8-15	Oxazepam (6-18)
Ultracorta (menos de 6 hs)				
Midazolam	Rápido	Rápido	2	Alfa-hidroxi midazolam (1-2)
Triazolam	Rápido	Rápido	1.7-3	7-alfa-triazolam (3-5)

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos /

4-13. Efectos adversos

4-13. Efectos adversos

De todos los efectos adversos, las alteraciones mnésicas constituyen los de mayor importancia. Dado que se administran durante lapsos prolongados, es un efecto secundario que puede evitarse, si se las indica por plazos adecuados, con un monitoreo continuo por parte del médico administrador y no por parte del paciente. Las BZD que reúnan mayor potencia, mayor liposolubilidad y menor vida media, son potencialmente favorecedoras del efecto mnésico.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos /

4-13. Efectos adversos / a) Alteraciones de la memoria

a) Alteraciones de la memoria

En agosto de 1991, una crónica policial conmocionó el mundo científico: en Estados Unidos, una mujer de 57 años asesinó a su madre, de 83, en un estado paranoide y fue declarada inimputable.

Este estado clínico, con el aparente olvido de lo sucedido, fue atribuido a la ingesta crónica de triazolam, y dio por resultado la demanda judicial al laboratorio UpJohn por 21 millones de dólares.

En una apresurada reacción, las autoridades sanitarias de nuestro país -imitando lo realizado por Inglaterra- decidieron retirar del mercado todos los productos que contenían triazolam, por considerarla "una droga peligrosa".

Desde hace tiempo se observó la acción deletérea que ejercen las BZD sobre la memoria.

Ya en 1968 aparecen los primeros informes acerca de importantes alteraciones de la memoria anterógrada, consecutivas a la administración de diazepam por vía intravenosa.

Son varios los mecanismos atribuidos a este fenómeno, y que pueden sintetizarse en:

- los que dependen de la dosis, la farmacocinética y las vías de administración, y
- los que dependen de las modificaciones a nivel de los ligandos endógenos del complejo receptor omega.

Existe una relación directa entre la ocupación del receptor omega y los efectos de las BZD. Cualquier condición farmacocinética que modifique la biodisponibilidad de la droga a ese nivel determinará no sólo los efectos clínicos deseados sino también la aparición de los efectos colaterales.

El efecto ansiolítico de las BZD se logra con una baja ocupación del receptor o su equivalente, que depende de un agonismo parcial a ese nivel. A medida que se produce una mayor ocupación del receptor omega o se administran fármacos de mayor potencia (agonistas completos) que tengan mayor liposolubilidad o menor vida media, aparecen los efectos antiepiléptico, hipnótico, amnésico, miorelajante y sedante, en ese orden, y que dependen de la mayor ocupación del receptor.

A la inversa, puede afirmarse que cuanto mayor sea el número de receptores libres, se observará un mayor efecto ansiolítico, frente a los demás efectos clínicos de las BZD.

Cuadro 9. Acciones farmacológicas de los agonistas y antagonistas del receptor omega(1)

Ligandos del receptor omega			
(2) Agonistas <<<< Antagonistas >>>> Agonistas inversos			
Efectos clínicos por facilitación gabaérgica		Efectos clínicos por depleción gabaérgica	
- Ansiolítico	- Amnésico	- Ansiogénico	- Promnésico
- Anticonvulsivante	- Miorrelajante	- Proconvulsivante	- Miotónica
- Hipnótico	- Sedante	- Alerta	- Hiperrefléxico

Agonista:
Es la estimulación de un receptor por un ligando. Luego de esta acción continúan una serie de reacciones, que comienzan con la activación de la proteína G, la unidad catalítica y los segundos mensajeros: Alta potencia: (mayor ocupación del receptor) (efectos anticonvulsivante, hipnótico, amnésico, miorrelajante y sedante (efectos ordenados de menor a mayor ocupación). Baja potencia: (menor ocupación del receptor) efecto ansiolítico.

Agonista parcial
Ejerce un efecto similar al agonista completo, pero su acción sobre el receptor es más débil. El agonista parcial también es bloqueado por los antagonistas, de la misma forma que un agonista mayor (mayor efecto ansiolítico: beta-carbolinas, abecarnil).

Antagonista:
Es el bloqueo de la acción de todo tipo de agonistas. Por sí mismo un antagonista no tiene actividad. Es necesaria la presencia de un agonista para que el antagonista bloquee su acción (flumazenil).

Agonista inverso:
Provoca la acción opuesta al agonista. No bloquea al agonista desde la apertura del canal, como lo hace un antagonista. Sin embargo, la más clara diferencia con un antagonista es que el agonista inverso nunca abre los canales iónicos sino, por el contrario, produce su cierre. Por otra parte un antagonista puede actuar sobre un agonista inverso, tal cual lo hace sobre un agonista (FG-741).

Cuadro 10. Relación entre la vida media y la potencia benzodiazepínica (a mayor ocupación del receptor omega, mayor potencia)

Potencia	Vida media prolongada (más de 24hs)		Vida media corta-ultracorta (6-12hs)	
	Benzodiazepinas	Dosis equivalentes (mg/día)	Benzodiazepinas	Dosis equivalentes (mg/día)
Alta potencia	Clonazepam	0.5-4	Alprazolam Lorazepam Triazolam	1-6 1.6 0.125-0.5
Baja potencia	Clordiazepóxido Clorazepato Diazepam Flurazepam	15-40 15-60 5-40 15-30	Oxazepam Temazepam	10-120 15-30

Es por ello que estas diferencias, tanto individuales como interpersonales en los efectos clínicos de una misma BZD, se observan cuando se varía la dosis, situación empírica buscada por los adictos consumidores de altas dosis de BZD ("buscadores de síntomas" ver cap. 14-5).

Un adecuado equilibrio entre agonistas y agonistas inversos en el SNC sería determinante para la percepción de la ansiedad y del estrés con sus reacciones consecutivas, así como para una buena modulación de los mecanismos que intervienen en la consolidación de la memoria.

Las alteraciones de la memoria, consecutivas a la administración exógena de las BZD, se explican sobre la base de los siguientes hechos

- 1) Demostración de la existencia de BZD endógenas.
- 2) Hallazgos de que diferentes procedimientos de entrenamiento con animales liberan BZD en varias regiones del cerebro (septum, amígdala e hipocampo).
- 3) La demostración de que la microinyección del antagonista de la BZD flumazenil en esas regiones cerebrales produce una facilitación selectiva de la memoria, según el tipo de prueba y de la región.
- 4) La comprobación de que la microinyección del agonista gabaérgico muscimol, en las mismas regiones, causa amnesia retrógrada, mientras que el antagonista bicuculina produce facilitación de la memoria.

Para comprender estos fenómenos es necesario acordar una cierta terminología:

-Adquisición: es el proceso por el cual la información, que será eventualmente incorporada, entra al SNC. Las situaciones en las que esto ocurre se denominan experiencia de aprendizaje o sesiones de entrenamiento.

PSIKOLIBRO

-Consolidación: es el proceso inmediatamente posterior, por el cual algunas de las experiencias serán almacenadas. Este paso está modulado por distintos sistemas de neurotransmisión de hormonas. Se encuentran involucrados la amígdala, el septum y el hipocampo.

-Tratamiento preentrenamiento: se denomina así al administrado antes de la sesión de entrenamiento, con lo que se influye así primordialmente sobre la adquisición.

-Tratamiento posentrenamiento: es el que se realiza unos pocos segundos después de la experiencia de aprendizaje, por lo que se actúa principalmente sobre la consolidación.

Las sesiones de entrenamiento que se realizan con animales de laboratorio son de dos tipos: las de habituación o de acostumbamiento, acompañadas por un bajo nivel de estrés, y las de evitación, en las que el animal intenta huir o evitar un dolor u otro estímulo displacentero. La evitación puede lograrse mediante la acción (evitación activa) o la inhibición de la acción (evitación pasiva o inhibitoria); en todas estas situaciones experimentales el animal es sometido a un elevado nivel de estrés.

Cuando se administran dosis bajas del antagonista flumazenil (5 mg/kg) a ratas en un tratamiento preentrenamiento, se incrementan la retención de habituación a una chicharra y el comportamiento de evitación activo e inhibitorio.

La administración preentrenamiento del agonista inverso β -BCC también incrementa la retención de comportamiento de habituación y de evitación, con dosis 5 a 20 veces menores que las ansiogénicas o proconvulsivantes. Este efecto de la β -BCC, es antagonizado por bajas dosis de flumazenil (2 mg/kg), inefectivas por sí mismas. Esta misma dosis de flumazenil antagoniza el efecto deletéreo sobre la memoria que producen el diazepam y el triazolam en el preentrenamiento.

La facilitación de la memoria observada con la administración de flumazenil sugiere que el aprendizaje en estas pruebas es pasible de un fenómeno de regulación descendente (down regulation) por un mecanismo que involucra al GABA y a los agonistas benzodiazepínicos. En aquellas pruebas de evitación donde existe un estrés agudo con liberación de BZD endógenas, es significativamente mayor el efecto favorecedor de la memoria que ocasiona el flumazenil en contraste con las pruebas de habituación (cuadro 10).

Las BZD que reúnan mayor potencia, mayor liposolubilidad y menor vida media serán potencialmente más favorecedoras del efecto amnésico.

La presencia de la amnesia anterógrada durante un tratamiento con BZD no necesariamente implica su suspensión. Deberá evaluarse si los beneficios del tratamiento superan los inconvenientes provocados por la amnesia. En estos casos, se aconseja disminuir la dosis e idear estrategias para paliar el déficit mnésico, tratando de realizar un registro escrito y evitar que el pico plasmático de la BZD se alcance durante los momentos

en que se requiera un mayor rendimiento.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-13. Efectos adversos / b) Tolerancia, dependencia y supresión
b) Tolerancia, dependencia y supresión

La dificultad de los pacientes en interrumpir los tratamientos con BZD y los cuadros desencadenados por su discontinuación rápida o lenta ha llevado a una controversia en la que los términos de adicción, abuso y dependencia no son claramente distinguible (cuadro 14)

Cuadro 14. Supresión de benzodiazepinas: sintomatología clínica

Anímica	Perceptiva	Cognitiva	Delirante
Ansiedad nerviosismo	Visuales (oscilación) Auditiva (hiperacusia) Táctil (fasciculaciones) Cerebelosa	Dificultad en la concentración Alteraciones de la memoria	Pérdida de la percepción Pérdida del entorno Ideas delirantes
Gastrointestinal	Motora-somática	Neurológica	
Anorexia Náuseas Vómitos	Agitación, inquietud, sudoración Temblor, fatiga Letargo, pérdida de energía Alteraciones en la coordinación	Convulsionantes	

Se denomina dependencia a la incapacidad para discontinuar una droga debido a la aparición de un cuadro de supresión. Se debe distinguir quién lo recibió por una indicación médica de quien se la autoadministra por su cuenta. Los pacientes que reciben la BZD por indicación médica rara vez entran en una escalada de aumento de dosificación. La tolerancia se manifiesta más bien a ciertos efectos clínicos, y aparecen primero los efectos sedante y miorrelajante, presentándose en sentido inverso a la ocupación del receptor.

PSIKOLIBRO

Es frecuente ver a pacientes medicados durante años con trastornos cognitivos más o menos visibles en los que se evidencia el fenómeno de dependencia consecutivo a la discontinuación abrupta del tratamiento.

Se deben distinguir tres fenómenos ligados a la discontinuación:

1. El efecto recaída, que es un recrudecimiento de los síntomas originales, de comienzo gradual, si no se instaura nuevamente el tratamiento.
2. El efecto rebote se caracteriza por la rápida aparición de síntomas similares a los originales, pero más severos, que tienen una duración transitoria y se manifiestan con insomnio, sueño con características ansiógenas, aumento del REM, cefaleas, temblor y ansiedad.
3. El fenómeno de supresión consiste en la aparición de síntomas nuevos de intensidad variable, según el grado de dependencia, y que de forma habitual aparecen entre el primero y séptimo días luego de la discontinuación, y pueden durar hasta cuatro semanas sin tratamiento.

Cuadro 15. Discontinuación de benzodiazepinas: Rebote, recaída y supresión

	Síntomas	Severidad	Curso
Rebote	+ / -	>	Comienzo rápido y transitorio
Recaída	+ / -	+ / -	Comienzo gradual y persistente
Supresión	Nuevos	Variable	Comienzo variable. Duración 2-4 semanas o mayor

Dado que la dependencia no aparece con el uso de BZD a corto plazo y los estudios metódicos a largo plazo son escasos, es necesario identificar los siguientes factores de riesgo, en la administración crónica de BZD durante largos períodos de tiempo:

- a) Diagnósticos erróneos y terapéuticas inapropiadas: Se halló un alto porcentaje de otras patologías (20 % de pacientes con depresión mayor, 30 % de pacientes con trastorno de pánico tratados solamente con BZD).
- b) Tendencia al uso de dosis altas.
- c) Incorrecta elección farmacológica por desconocimiento de la farmacocinética.
- d) Excesivo tiempo de tratamiento.

e) Características del paciente, ya que aquellos que presentan antecedentes de dependencia, con trastornos fronterizos de la personalidad o con enfermedades crónicas, presentan mayores riesgos.

Los mecanismos subyacentes al fenómeno de dependencia se pueden clasificar en:

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-13. Efectos adversos / b) Tolerancia, dependencia y supresión / 1. Modificaciones en los ligandos endógenos

1. Modificaciones en los ligandos endógenos

Se postula que luego de la administración prolongada de fármacos con efecto agonista sobre los receptores omega ocurren cambios compensatorios a nivel de las sustancias endógenas con efecto agonista inverso. Es decir que cuanto mayor sea la potencia del agonista utilizado y mayor el tiempo de administración, la discontinuación abrupta llevará a una situación de desequilibrio a favor del agonista inverso, con manifestaciones clínicas variadas que pueden ir desde la aparición de ansiedad hasta la de cuadros convulsivos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-13. Efectos adversos / b) Tolerancia, dependencia y supresión / 2. Mecanismos compensatorios de sistemas no gabaérgicos

2. Mecanismos compensatorios de sistemas no gabaérgicos

Las acciones farmacológicas de las BZD son atribuibles primariamente a cambios en la función gabaérgica, pero existen alteraciones secundarias en diferentes sistemas de neurotransmisión.

A nivel de la serotonina existen evidencias de cambios en la función serotoninérgica durante la administración de BZD, por lo que se infiere que las neuronas gabaérgicas controlan directamente el sistema serotoninérgico a nivel del rafe dorsal, y producen una reducción inicial de la actividad serotoninérgica por inhibición presináptica.

Mecanismos de regulación ascendente (up-regulation) compensatorios determinan un aumento relativo del tono serotoninérgico después de la suspensión abrupta, con aparición de síntomas clínicos en el cuadro de supresión que obedecen a esta causa.

Con las catecolaminas ocurre algo similar. Altas dosis de BZD disminuyen el turn-over de noradrenalina y la actividad del locus coeruleus, aumentada en el estrés. Existe también evidencia de rebote de la actividad noradrenérgica durante la supresión. Los hallazgos de

P S I K O L I B R O

MOPEG incrementado en la orina de pacientes con supresión de BZD confirman estas hipótesis.

Es muy probable que las alucinaciones y las ideas paranoides, que pueden presentarse en el síndrome por supresión, se deban a la hiperactividad de proyecciones dopaminérgicas centrales.

Algunas de las acciones de las BZD sobre el apetito están mediadas por procesos que involucran a los péptidos opioides. Es probable que la pérdida del apetito en la supresión se correlacione con la disminución de su función, que podría también contribuir a los cambios en el humor y a la disforia.

Es menos conocida la interrelación con el sistema purinérgico. Las BZD incrementan la liberación de adenosina en la corteza cerebral e inhiben su recaptación en los sinaptosomas. Existen evidencias de que las BZD modulan la actividad del sistema purinérgico, con el que comparten efectos anticonvulsivantes, sedativos y atáxicos, pero no los ansiolíticos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos /

4-13. Efectos adversos / b) Tolerancia, dependencia y supresión / 3.

Modificaciones a nivel de los receptores

3. Modificaciones a nivel de los receptores

A nivel de los receptores GABA se pudo verificar un aumento de la eficacia de los agonistas inversos y una disminución de la eficacia de los agonistas .

Esto se produciría por un deslizamiento global de la función del receptor en el sentido de los agonistas inversos.

Esta hipótesis se ve reforzada por el hallazgo de que el antagonista flumazenil puede provocar convulsiones en ratones tratados previamente con flurazepam.

Además, la administración a ratones de un agonista inverso parcial, con efectos meramente ansiogénicos, produjo convulsiones luego de un tratamiento prolongado con BZD, por lo que se evidencia un aumento de eficacia en esas condiciones .

Estos efectos se manifiestan entre la semana 10° y 14° debidos a un cambio en la configuración proteica en el receptor más que a la síntesis de nuevos receptores. Pareciera así que este deslizamiento del receptor en la dirección del agonista inverso puede contribuir a generar muchos de los elementos de la tolerancia y supresión benzodiazepínica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / **4-13. Efectos adversos / e) Reacciones paradójicas**

e) Reacciones paradójicas

Se denominan así a las respuestas que se obtienen con dosis habituales, y que se caracterizan por alteraciones del carácter y de los procesos intrapsíquicos, que limitan la capacidad del enfermo y son opuestas al objetivo terapéutico buscado. Su mecanismo es desconocido y son muy difíciles de predecir.

Son más frecuentes en niños, en gerontes y en pacientes con profundas alteraciones de su sistema de neurotransmisión (adictos a sustancias psicoactivas, trastornos cerebrales orgánicos).

Presentan sintomatología variable: depresión, reacciones paranoides e hipomaníacas hostilidad, irritabilidad, agresividad y ataques de furia. En niños se han descrito cuadros con alucinaciones y gran labilidad emocional.

Sin embargo, en ciertos pacientes se han podido predecir estos efectos. Se trata de aquellos que presentan una historia con un bajo nivel de tolerancia a la frustración y un escaso control de sus impulsos autodestructivos y agresivos.

Los agonistas completos (diazepam) pueden desencadenar ataques de agresividad en estos casos; no se han podido comprobar estos efectos con los agonistas parciales (oxazepam).

También se han observado reacciones paradójicas en enfermos con severos trastornos renales y cardiovasculares, cuya intolerancia a la frustración física probablemente haya sido desinhibida por las BZD. Por ello, puede considerarse, en estos casos, como un efecto terapéutico que deberá evaluarse dentro del tratamiento psicoterapéutico general del paciente.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / **4-13. Efectos adversos / d) Efectos neurológicos**

d) Efectos neurológicos

PSIKOLIBRO

En altas dosis o en pacientes con marcada sensibilidad se observan a veces disartria, ataxia, vértigos y nistagmo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos /

4-13. Efectos adversos / e) Efectos anticolinérgicos

e) Efectos anticolinérgicos

Son mucho más benignos y de menor cuantía que los provocados por los neurolépticos y por los antidepresivos.

La retención urinaria y la precipitación de accesos de glaucoma son los más importantes. El acceso glaucomatoso depende de la influencia de la BZD sobre la dilatación pupilar. El bloqueo colinérgico del iris, de los músculos ciliares del cristalino, provoca midriasis y parálisis de la acomodación, determinando así el aumento de la presión intraocular.

Sin embargo, se han descrito en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho episodios glaucomatosos agudos causados por desequilibrios neuróticos y psicóticos. En estos casos, las BZD podrían estar indicadas si no es posible controlar el desequilibrio psíquico del enfermo con otras medidas psicoterapéuticas. Deberá acompañar a la medicación con BZD un seguimiento oftalmológico adecuado, que incluya controles periódicos de la presión intraocular y la medicación antiglaucomatosa apropiada.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos /

4-13. Efectos adversos / f) Aumento del apetito y del peso corporal

f) Aumento del apetito y del peso corporal

Aún no se ha podido determinar si estos efectos se deben a la acción ansiolítica o a una acción directa a nivel hipotalámico, pues a veces se presentan juntamente con galactorrea y amenorrea.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos /

4-13. Efectos adversos / g) Acciones sobre el embarazo

g) Acciones sobre el embarazo

Es preferible evitar su administración durante el primero y segundo trimestre del embarazo, dado el riesgo de malformaciones congénitas. Durante el tercer trimestre puede pasar a la sangre fetal una cantidad importante, por lo que pueden observarse cuadros de supresión posligadura de cordón. El recién nacido puede presentar irritabilidad, temblor, aumento del tono muscular e hiperreflexia o convulsiones. Por lo tanto, es precisa una cuidadosa historia de la medicación recibida por la madre en el parto y posparto.

La administración de BZD como miorelajantes uterinos durante el trabajo de parto puede producir el nacimiento de niños hipotónicos y con crisis apnéicas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos /

4-13. Efectos adversos / h) Manejo de la discontinuación

h) Manejo de la discontinuación

Es conveniente considerar todas las variables en juego antes de discontinuar la medicación de un paciente que ha tomado por largo tiempo BZD.

Deberá evaluarse el riesgo/beneficio de la discontinuación. Ciertamente que es preferible la administración durante períodos breves, pero en ocasiones ello es imposible, como en los trastornos de ansiedad generalizada, trastornos de pánico, etc.; situaciones en las que hay que sopesar la probabilidad de una dependencia, frente a la certeza de una sustancial mejoría clínica, que el paciente confirma (cuadros 14 y 15).

La discontinuación debería intentarse sólo en óptimas circunstancias, cuando el paciente está con un mínimo de estrés posible, y saludable tanto emocional como físicamente.

Una forma recomendable de discontinuar la medicación benzodiazepínica consiste en disminuir las dosis diarias en un 25 % en la primera semana y otro 25 % en la segunda. En general, muchos pacientes toleran hasta ese momento el retiro de la medicación sin necesidad de administrar otro fármaco.

El otro 50 % resulta siempre más difícil, por lo que se sugiere extremar las precauciones: retiro de 12,5 % semanal si es tolerado, para llegar idealmente a la suspensión total en 6 semanas (ver cap. 14).

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos /

4-14. Benzodiazepinas de alta potencia

4-14. Benzodiazepinas de alta potencia

La alta potencia está dada por el mayor agonismo (u ocupación) de la BZD con el receptor. Este tipo de BZD presenta el efecto tranquilizante y las demás acciones farmacológicas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos /

4-14. Benzodiazepinas de alta potencia / Triazolobenzodiazepinas: Alprazolam

Triazolobenzodiazepinas: Alprazolam

El agregado de un anillo nitrogenado a las 1-4 benzodiazepinas dio origen a las triazolobenzodiazepinas. La adición de 1 o 2 radicales cloro origina el alprazolam o el triazolam, respectivamente.

Es difícil pensar que esta pequeña modificación origine cambios tan importantes en el perfil farmacocinético y clínico. Sin embargo, los datos experimentales indican una vida media de 12-15 horas y efectos antipánico del alprazolam, y una vida media de 1,5-5 horas con efecto hipnoinductor rápido del triazolam.

El alprazolam es una BZD con propiedades ansiolítica, hipnótica, relajante y anticonvulsiva. En dosis equivalentes es de 5 a 15 veces más potente que el diazepam.

Posee un comienzo de acción más rápido y una acción más reducida que el diazepam.

La absorción de la droga, administrada por vía oral, es rápida y compleja; las concentraciones máximas en plasma se alcanzan entre la primera y segunda horas.

A las 96 horas se obtuvo en orina el 80 % de la dosis marcada. La biodisponibilidad es de 92 %. El tiempo de absorción es más lento si se la ingiere junto con alimentos, pero el

grado de absorción es el mismo que tomada en ayunas.

Es agonista de los receptores GABA-benzodiazepínicos.

En la polisomnografía nocturna, de forma similar a lo que hacen los antidepresivos, alarga el período de latencia REM. Este tiempo de latencia, que se mide desde el comienzo del sueño hasta la aparición del primer REM, dura alrededor de 90 minutos en sujetos normales. En los pacientes depresivos este tiempo disminuye hasta valores inferiores a los 60 minutos, constituyendo, para algunos investigadores, un marcador biológico de la depresión mayor.

El triazolam y el alprazolam son las únicas BZD que, además de alargar el período de latencia (característica de las drogas antidepresivas), disminuyen la frecuencia y la aparición de períodos REM.

Entre los pacientes con fobias y/o pánico que responden al tratamiento con alprazolam, la sensibilidad de respuesta a la dosis es sumamente variable.

La metabolización depende del clearance y de las enzimas citocromos P450-IIID6 P450-HIA hepáticas, para la conjugación con glucurónidos de la droga madre y sus metabolitos más importantes (alfa-hidroxi-alprazolam, 4-hidroxi-alprazolam, alfa-4-hidroxi-alprazolam y benzofenona), todos ellos con afinidad por el receptor GABA-A.

Con el citocromo P450-IIID6, que está genéticamente determinado, el alprazolam compete con algunos antidepresivos tricíclicos (desimipramina, nortriptilina) y con bloqueantes beta-adrenérgicos (propranolol, timolol). Este citocromo es el que determina la existencia de poblaciones de "metabolizadores lentos o rápidos".

El citocromo P450-IIIA es más inespecífico y no tiene determinación genética; se lo puede encontrar también en la mucosa intestinal. Metaboliza numerosas drogas (midazolam, triazolam, verapamil, lidocaína, etc.).

El hecho de poseer mayor liposolubilidad y una eliminación relativamente rápida, lo situaría como agonista BZD total, con los mecanismos de mayores riesgos de tolerancia; aunque en estudios a corto plazo no ha podido ser comprobado.

Diversos investigadores concuerdan en que 1 mg/oral de alprazolam es equivalente a una concentración plasmática de 10 ng/ml.

Para que la sintomatología de los ataques de pánico (con o sin fobia) pueda ser yugulada por el alprazolam, son necesarios niveles plasmáticos superiores a los 40 ng/ml (ideal, por encima 60 ng/ml).

Sin embargo, se ha podido observar que cuanto mayor es la concentración plasmática (dosis orales superiores a los 6 mg/d), si bien existen mayores éxitos terapéuticos también aumentan en frecuencia los efectos adversos. Sin embargo, se calcula que estos últimos se presentan en el 50 % de la población con niveles plasmáticos muy elevados.

Lógicamente, los efectos colaterales dependerán de la capacidad individual de eliminación de la droga y sus metabolitos, de cada paciente.

Los efectos secundarios que requieren mayor farmacovigilancia son la impulsividad (hacia sí o terceros), los fenómenos de dependencia y los de abstinencia. Sin embargo, en un metaanálisis realizado que abarcó a 3574 pacientes, no se encontraron diferencias para estas acciones con otras BZD, pese a ser la cuarta droga recetada en 1992 en Estados Unidos.

Su uso también es común en la ansiedad de la manía, la esquizofrenia y la depresión, ya que tiene un débil efecto antidepressivo.

No se ha podido demostrar que el alprazolam induzca más que otra BZD crisis de agresión o suicidio.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos /

4-14. Benzodiazepinas de alta potencia / Clonazepam

Clonazepam

El clonazepam es una benzodiazepina que, desde su aparición, hace más de 20 años, fue habitualmente prescrita como anticonvulsivante e indicada en otras afecciones neurológicas.

En los últimos años, se ha extendido su uso a la práctica clínica en diferentes trastornos psiquiátricos. Es considerada de alta potencia, debido a que su eficacia es mayor que la de otras BZD, a igual dosis.

Comparte las acciones farmacológicas específicas del grupo (sedativo, anticonvulsivante, miorelajante, etc.) al incrementar la inhibición mediada por el GABA. Posee además otros mecanismos de acción que la diferencian:

- incrementa la concentración de serotonina en el espacio intersináptico;
- periféricamente actúa de forma similar a la glicina y
- produce, además, un bloqueo de tipo alfa-2 agonista del receptor noradrenérgico.

Se caracteriza por una prolongada vida media de eliminación (19-60 horas), lo que permite una administración en 1 o 2 tomas, en una dosis diaria usual de 0,5 a 4 mg.

Su tiempo máximo de absorción es de 2,5 horas, que puede variar en función de la presencia o ausencia de alimentos en el estómago.

Su potente acción sedativa resulta útil en combinación con los neurolépticos en casos de agitación psicomotriz. De este modo, se obtienen resultados satisfactorios, con menor incidencia de efectos adversos extrapiramidales al disminuir las dosis de los antipsicóticos.

Resulta especialmente efectiva para la tranquilización en pacientes añosos, en quienes el uso de neurolépticos provoca mayores efectos secundarios, pese a que tiene que ser vigilada su acción sobre los trastornos mnésicos y la ataxia, que en esta edad son más frecuentes.

Una de las principales indicaciones actuales del clonazepam es el tratamiento de los trastornos por pánico solo o en combinación con antidepressivos, dado que en comparación con el alprazolam generaría menor tolerancia al tener el clonazepam menor liposolubilidad y mayor vida media.

Asimismo, ha demostrado ser eficaz en el control o disminución de los síntomas de las crisis maníacas.

Su utilización profiláctica en los períodos intercríticos de estos trastornos afectivos es muy controvertida.

Debido a sus características farmacocinéticas, a su afinidad por los receptores gabaérgicos y a su acción antiadrenérgica se la utiliza en el tratamiento de las adicciones; distintas sustancias o cuando se ha desarrollado tolerancia a otras benzodiazepinas, a fin de facilitar la deshabitación.

Se la ha utilizado, entre otros agonistas gabaérgicos, en pacientes que padece disquinesia tardía con resultados positivos.

Los efectos adversos corresponden a los de este grupo de tranquilizantes: presentándose con mayor frecuencia sedación, mareo, ataxia y somnolencia.

El "efecto paradójico", al igual que con las demás BZD, es más habitual en los niños y los gerontes.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos /

4-15.2) No benzodiazepínicos

4-15.2) No benzodiazepínicos

Las imidazopiridinas actúan selectivamente sobre diferentes subtipos del receptor omega. Se las postula como de mayor especificidad para la ansiedad o el insomnio. La azapironas actuarían a través de la serotonina y las beta-carbolinas (agonistas parciales), en estudio, aparecen con un buen efecto ansiolítico.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-15.2) No benzodiazepínicos / a) Imidazopiridinas

a) Imidazopiridinas

Constituyen una nueva clase química y terapéutica de fármacos, con efectos sobre el sueño y la ansiedad. Poseen selectividad para los subtipos de receptores omega del complejo receptor GABA-A. Las dos imidazopiridinas que existen actualmente para el uso clínico son el alpidem (Ananxy1, NR, Francia) y el zolpidem (ver cap. 5).

El zolpidem es altamente selectivo para el subtipo receptor omega 1, por lo cual estaría indicado como hipnótico. Poseen este tipo de receptor la sustancia gris y el cerebelo. En cambio, el omega 2 tendría una distribución mayor en la médula espinal.

El alpidem, en cambio, tiene una afinidad para los subtipos omega 1 y 3, y no para el omega 2. Su selectividad por el receptor omega 1, con una muy baja actividad intrínseca, parece asociarse con su acción ansiolítica selectiva. Tiene una gran afinidad por el receptor omega 3, pero el rol de éste permanece aún desconocido.

Desde el punto de vista farmacocinético, tiene una amplia distribución en los tejidos ricos en lípidos, incluyendo el SNC. Después de una dosis de 3 mg/ kg por vía oral o intravenosa, más del 80 % es excretado por las heces, en un período que supera los 6 días. El 74 % se excreta por vía biliar a las 7 horas de su administración.

Se encontraron tres metabolitos activos, con acción farmacológica similar a la de la droga madre, que se eliminan con vida media similar.

Los niveles cerebrales, una vez que atraviesa la barrera hematoencefálica, son 2,5 a 4 veces mayores que los hallados en el plasma.

La dosis diaria habitual oscila entre 25 y 150 mg.

Algunos autores encontraron que su efecto ansiolítico es superior al de la buspirona y comparable al del diazepam, el lorazepam, el alprazolam y el clordiazepóxido. Sin

embargo, otros autores demostraron que posee un perfil ansiolítico similar al del diazepam y el lorazepam.

Comparándolo con el lorazepam, no se observó taquifilaxia luego de 12 meses de tratamiento, ni tampoco ansiedad rebote luego de suspenderlo, después de 6 meses de tratamiento.

Tendría una especial indicación en gerontología por sus escasos efectos nocivos sobre el desempeño psicomotor, cognitivo y de la memoria. Los estudios efectuados sobre la memoria inmediata y diferida se han visto poco alterados en dosis de 75 a 150 mg/d.

La afinidad del alpidem por los receptores de tipo omega 3 es mayor en los hombres que en las mujeres. Por esta razón, se cree que tendrían una modulación de tipo estrogénico.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-15.2) No benzodiazepínicos / b) Azapironas

b) Azapironas

Comprende un grupo de moléculas entre las que se encuentra la buspirona, gepirona, isapirona y tandospirona.

Ejercen su efecto sobre las vías serotoninérgicas actuando fundamentalmente en tres niveles:

- sobre los autorreceptores presinápticos somatodendríticos 5-HT_{1A}, con acciones de agonistas completos (en el rafe dorsal);
- por regulación descendente, luego de dos semanas de latencia y
- sobre los receptores postsinápticos 5-HT_{1A}, localizados (fundamentalmente en hipocampo) por un mecanismo adenilciclasa dependiente.

Con dosis de 20 mg/día se observa una vida media de 5-7 horas.

Los efectos ansiolíticos son similares a los de las BZD, pero no comparten ninguno de los demás efectos de éstas. Requieren un período de latencia variable para ejercer su acción, que puede extenderse más allá de las 2 semanas.

En animales de experimentación, poseen una potente acción antiagresiva y desinhibidora de las conductas estresantes.

Los efectos adversos más comunes son vértigos, náuseas y cefaleas; pueden presentarse más raramente efectos neuroendocrinos: aumento del cortisol plasmático y de

la ACTH, hiperprolactinemia, aumento de somatotrofina y descenso de la temperatura corporal.

No se han descrito casos de dependencia a la buspirona, experimentales ni en humanos. En especial, se la comparó, en pacientes adictos, con otros fármacos a través de una escala que valora 102 ítems de adicción (ARCI, Addiction Research Center Inventory), demostrando tener el menor índice adictivo, incluso en dosis altas (40 mg/d).

Podría ser particularmente útil en ansiedades en las que se requiera un uso prolongado. Algunos autores indican su empleo en la depresión mayor (por su efecto antidepresivo) en combinación con IRSS.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos / 4-15.2) No benzodiazepínicos / c) Beta-carbolinas. Abecarnil

c) Beta-carbolinas. Abecarnil

Es un derivado de una clase de compuestos conocidos como β -carbolinas, las cuales se ligan selectivamente y con alta afinidad al receptor benzodiazepínico. Es un agonista parcial.

Los modelos animales sugirieron que el abecarnil es un potente ansiolítico. Comparado con las benzodiazepinas, tiene menores interacciones con el etanol. En el primer ensayo doble ciego controlado con placebo de abecarnil, se encontró que con dosis de 3-9 mg/día, los pacientes mostraron mejoría en ratings globales, comparados con dosis más altas (7,545 mg/día y 15-30 mg/día) y placebo. Con dosis más altas, los pacientes experimentaron efectos sedativos del SNC y leves a moderados síntomas de abstinencia con una pérdida de eficacia.

Ha demostrado una potente actividad ansiolítica y anticonvulsivante. Resulta seguro, en dosis superiores a 90 mg/día, con efectos adversos similares a las BZD (fatiga, mareos, alteraciones en la marcha, inseguridad al conducir), que aparecen también con la dosis usual.

En un estudio multicéntrico se ha comprobado su utilidad en el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), en dosis de 3-9 mg/día.

Comparado con alprazolam y placebo en un estudio doble ciego se lo encontró especialmente eficaz en el tratamiento del TAG. A largo plazo y en forma intermitente presentó menos síntomas de supresión que el alprazolam.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Ansiolíticos /

4-16. Características del tratamiento con benzodiazepinas

4-16. Características del tratamiento con benzodiazepinas

Pese a su inocuidad, es uno de los pocos tratamientos psicofarmacológicos, en que el médico administrador, debe esclarecer exhaustivamente con el paciente la bondad y riesgos del mismo. Se debe diferenciar a los pacientes que no cumplen con las directivas impartidas para el tratamiento, de aquellos otros que no lo hacen por características de personalidad (riesgo adictivo). En estos últimos se deben aumentar los controles y disminuir la cantidad de medicación que se prescribe por receta. De cualquier forma, siempre se medirá la ecuación riesgo/beneficio, ya que por ejemplo la "dependencia" a las benzodiazepinas será de menores riesgos, frente a otras sustancias adictivas (alcohol, cocaína, opiáceos, etc.).

Médicos y pacientes tienden a utilizar las benzodiazepinas como sustitutos, cuando "no es posible" realizar un tratamiento psicoterapéutico, en situaciones vitales o estresantes que producen ansiedad, o ante la incapacidad para adecuarse a circunstancias que hasta ese momento aparecían como normales o "sanas" y que ahora se consideran anormales ("enfermas").

Esta indicación o uso debe discutirse con el paciente, a quien hay que advertir sobre los probables efectos adversos del fármaco, como somnolencia, efecto residual al día siguiente (hangover), la potencialización con el consumo de bebidas alcohólicas y el peligro de la sobre o subdosificación por interacciones medicamentosas (especialmente antihistamínicos como la cimetidina y anticoagulantes orales). Se ha de comunicar a los pacientes sobre los efectos paradójicos, y la posibilidad de que, en algunos casos, se produzcan amnesias anterógradas, debiéndose evaluar las expectativas puestas por cada enfermo en el tratamiento.

Se deberá realizar una prueba de tratamiento durante 1-2 meses como metodología para valorar la eficacia del medicamento indicado en el período agudo de la enfermedad y otra prueba de administración intermitente del fármaco (con períodos libres de medicación) durante el período crónico.

PSIKOLIBRO

Las benzodiazepinas de acción prolongada (en general con metabolitos activos producidos por la biotransformación en dos fases de excreción: oxidación y glucuronización) alcanzan la estabilización de sus niveles plasmáticos luego de 1 a 2 semanas. Durante este lapso pueden producirse períodos de mayor o menor concentración plasmática. En el primer caso aparecerán síntomas de sobredosificación (somnolencia, ataxia) y, en el segundo caso, de ineffectividad terapéutica. Si no se controla con cuidado esta situación, el paciente desechará la medicación por inútil. Esta alternativa se puede evitar modificando adecuadamente las dosis e investigando las interacciones farmacológicas durante las primeras semanas. Las benzodiazepinas de acción intermedia o corta (en general con pocos metabolitos activos producidos por la biotransformación en una fase única de excreción por glucuronización) tienen efectos menos duraderos y alcanzan niveles plasmáticos rápidamente, por lo cual se administran varias veces al día.

La discontinuación en la administración de ambos tipos de benzodiazepinas debe hacerse muy lentamente, en especial con las de acción corta por la posibilidad de generar fenómenos de rebote, ya sea de ansiedad o de insomnio, como se ha observado con el triazolam, con el agravante de producir alteraciones de la amnesia de retención y/o anterógrada.

Las principales diferencias diagnósticas que deben establecerse para utilizar benzodiazepinas y/o antidepresivos es si existen crisis de ansiedad generalizada (ataques de pánico) acompañadas o no de alteraciones fóbicas y síndromes obsesivo-compulsivos (véanse capítulos especiales sobre pánico y trastorno obsesivo-compulsivo).

Estas diferencias permitirán indicar medicaciones adecuadas que en un 50-80 por ciento resultan efectivas en estos trastornos neuróticos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos

Hipnóticos

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos / 5-1.

Sueño - vigilia

5-1. Sueño - vigilia

El dormir es un proceso reparador y activo, tanto desde el punto de vista neuroquímico como psicológico. El mantenimiento del ritmo circadiano sueño-vigilia saludable es un factor de adaptación fundamental a lo largo del ciclo vital. Cambios en el sueño, en la calidad del mismo, en el estado de alerta diurno, tienen una enorme importancia para un buen funcionamiento cotidiano y una adecuada performance cognitiva.

Los elementos implicados en la alteración del sueño normal se relacionan con las afecciones médicas, con los eventos de la vida cotidiana (en especial los factores estresantes crónicos), los relacionados con el trabajo y las preocupaciones financieras. Todos ellos contribuyen al aumento de la patología psiquiátrica, en especial la depresión, la ansiedad y el consumo de alcohol.

Los duelos y las pérdidas significativas disminuyen la eficacia del sueño, acortan la latencia del REM (Rapid Eye Movements) y disminuyen la cantidad de ondas lentas en una gama que va, del duelo normal a la depresión. Siendo el REM el buffer que modula esta situación. Los estudios del sueño, en pacientes en duelo, sugieren que las modificaciones del REM (aumento de la densidad) podrían ser útiles como marcadores biológicos del proceso de adaptación.

En contraposición, el adecuado soporte social modula el impacto de los factores estresantes crónicos. En la medida que disminuye este soporte social, el impacto del estrés se hace más notorio y comienzan los trastornos del sueño.

Existe una estrecha relación entre el sueño y el sistema inmunológico, demostrado por la capacidad de los mediadores del sistema inmunológico de alterar la actividad del sueño en animales de laboratorio. La interleuquina 1 (IL-1), el interferón α -2 y el FNT (Factor de Necrosis Tumoral), tienen la capacidad de aumentar el sueño de ondas profundas.

En los seres humanos, la IL-1 está muy relacionada con el sueño y los anticuerpos anti IL-1 inhiben el sueño en ratones normales. El receptor específico, antagonista IL-1, bloquea el efecto somnogénico de la IL-1. El receptor antagonista para la IL-1 reduce la cantidad de sueño no-REM transitoriamente (ver cap. 2-1).

Existe una amplia distribución de ARN mensajero (ARNm) y de receptores IL-1 en el cerebro. Se ha detectado la presencia de IL-1 en las neuronas del hipotálamo, así como también secreción de IL-1 en LCR y plasma durante el ciclo sueño-vigilia.

Otros factores que hablan de esta relación son que la IL-1 regula otras sustancias que inhiben y favorecen el proceso del sueño. Puede aumentar la liberación de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) y éste, en cambio, inhibe el proceso del sueño normal. El FNT y el interferón son somnogénicos si se los administra intraventricularmente.

Es muy probable que el sueño modifique la respuesta inmunológica, probablemente por favorecer la secreción de interleuquinas durante el mismo. Existe una asociación temporal, entre el comienzo del sueño de ondas lentas y la secreción de IL-1 e IL-2, ligadas a la activación de los linfocitos natural killer (NK). Por otra parte, la privación del sueño altera la inmunidad: 48 hrs. de privación del sueño reduce la respuesta proliferativa de linfocitos a la fitohemaglutinina, si se la compara con niveles basales.

Después de 40 hrs. de vigilia hay una disminución de la actividad de las células NK. Incluso, pequeñas reducciones del sueño, producen modificaciones en la inmunidad temprana.

El efecto de privación del sueño, que se produce en la depresión y el estrés sugiere que probablemente exista una relación entre insomnio, trastornos del sueño, alteraciones inmunológicas y depresión.

La actividad lítica de las NK se observa durante el sueño de sujetos normales. Existe entre el insomnio y las células NK un correlato negativo en el duelo (en particular mujeres), en situaciones de severo estrés, en la depresión mayor y en la comorbilidad entre depresión y alcoholismo.

Cuando se produce la disminución del sueño en la depresión (ondas lentas), se asocia con una disminución de la secreción de IL-1 e IL-2, alternativamente.

Dado que el sueño se asocia a una disminución del flujo simpático, la disminución del tiempo total del dormir -o la pérdida de su eficacia-, provoca un aumento de la actividad simpática, que contribuye a una reducción de la inmunidad celular.

Desde la antigüedad, el hombre ha intentado encontrar sustancias que le permitiesen

dormir. Así, el cannabis, se utilizó por sus propiedades sedativas e hipnóticas: en Europa, en el siglo XIX; en Francia, Moreau de Tours la recomendaba como hipnótico y calmante en patologías psiquiátricas; en Gran Bretaña fue prescrita por largo tiempo como somnífero, y vino de los médicos de la reina Victoria refirió haberla recetado durante más de 30 años a pacientes insomnes.

Numerosas sustancias vegetales sedativas fueron utilizadas como hipnóticos (belladona, adormidera, valeriana, pasionaria).

La adormidera (siglo IV ac), fue la preferida de Hipócrates y de Celso (siglo I ac), médico del emperador Augusto). Aristóteles utilizaba las propiedades hipnóticas del alcohol; Galeno (siglo II) fue el primero en hablar de la higiene del sueño y en considerar que los hipnóticos no eran suficientes para el tratamiento de los trastornos del dormir.

A partir de 1804, con el desarrollo de la industria, se aislaron alcaloides de las sustancias vegetales sedativas. El alcaloide extraído de la adormidera por Seturner, en 1817, fue bautizado por Gay Lussac "morfina", en alusión al dios del sueño. Desde esa época se describen, también, los riesgos de la dependencia de los alcaloides.

En 1826, se comienzan a utilizar las propiedades sedativas de los bromuros y, al mismo tiempo, se descubren los trastornos diurnos por su acumulación.

A mediados del siglo XIX, Von Bascyer, obtiene la síntesis del ácido barbitúrico y a partir de 1903, cuando Fischer sintetiza el barbital, comienza su reinado. Largo tiempo considerado como un excelente somnífero, fue poco a poco suplantada por los nuevos derivados de acción más corta, a fin de evitar sus efectos negativos sobre la vigilia hasta mediados de los '60 en que se empieza a conocer el efecto nocivo de los barbitúricos. Se sintetizan otros agentes, que son utilizados como hipnóticos: prometazina, clorpromazina, antihistamínicos, meprobamato, talidomida, metaqualone.

En 1957, Sternbach sintetiza el clordiazepóxido, inaugurando el reinado de las benzodiazepinas, que perdura hasta el día de hoy, a las que se agregaron las imidazopiridinas (zolpidem) y las ciclopirononas (zopiclona), en los últimos años.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos / 5-2.

Neurofisiología del sueño

5-2. Neurofisiología del sueño

El dormir tiene dos estadios: la etapa de sueño sincronizado o no-REM con 4 etapas de profundización y la etapa desincronizada o REM, que se asemeja a la vigilia fisiológica y se caracteriza por poder soñar.

Basándose en la información aportada por el electroencefalograma (EEG) de las distintas zonas de la corteza cerebral, por el electrooculograma (EOG) y el electromiograma (EMG) de los músculos antigravitacionales (habitualmente los mentonianos), es posible diferenciar de la vigilia los siguientes tipos de sueños:

1) El sueño ortodoxo, sincronizado (S) o no-REM (non-Rapid Eye Movements: sin movimientos oculares).

Se caracteriza por ondas lentas y amplias. En el EOG no hay movilidad ocular, la circulación cerebral es similar a la de la vigilia y el ritmo cardíaco es regular. Tiene cuatro etapas de profundización:

- La etapa 1 es de transición entre la vigilia y el sueño. El ritmo alfa de la vigilia en el EEG es sustituido por un ritmo theta.
- La etapa 2 está definida por la presencia de usos de sueño y complejo K. El complejo K está constituido por una onda negativa de gran amplitud seguida de forma inmediata por una onda positiva. Es típica la desaparición de estos complejos en la enfermedad de Alzheimer.
- Las etapas 3 y 4, dominadas por ondas lentas (slow waves sleep; SWS) aparecen rápidamente al comenzar el proceso de dormir, en las personas que se han cansado intensamente durante el día.

Estos estadios están vinculados a la síntesis de proteínas y del ARN. Durante este período se pueden registrar valores elevados de hormona del crecimiento, prolactina y hormona luteinizante.

La hormona del crecimiento acelera los procesos de regeneración y crecimiento en todos los tejidos.

Estas etapas se prolongan si durante el día se realizaron ejercicios físicos intensos, se sintió hambre o se ingirieron anfetaminas u otros anorexígenos. El incremento de la secreción de la hormona tiroidea produce iguales efectos.

2) El sueño paradójico, desincronizado (D) o REM (Rapid Eye Movements: movimientos oculares rápidos, con actividad onírica).

Se caracteriza por presentar en el EEG ondas de bajo voltaje similares a las de la vigilia. La movilidad ocular es la característica del oculograma; hay aumento de presión arterial y de la frecuencia respiratoria, relajación muscular y erección del pene.

El 80 % de las personas que son despertadas durante este período pueden evocar un ensueño creado a partir de las fantasías y pensamientos del sujeto que está soñando. Su contenido se vincula a deseos, temores y actividades de su pasado inmediato.

La movilidad ocular es característica en el oculograma. Se observa aumento de la presión arterial y de la frecuencia respiratoria, relajación muscular, erección del pene y sueños. Cada fase dura alrededor de 20 minutos, presentándose alrededor de cinco veces durante la noche. En el recién nacido, el sueño paradójico ocupa el 50 % del tiempo que pasa durmiendo, en tanto que en el geronte esta proporción disminuye a valores inferiores al 15 %.

La circulación cerebral se encuentra aumentada en comparación con la de la vigilia, lo cual indica su intenso metabolismo cerebral.

La duración del sueño se prolonga de forma compensatoria durante varios días, cuando previamente se ha impedido esta fase. En pacientes que han tomado barbitúricos o anfetaminas este período compensatorio, con mayor cantidad de fases REM, puede extenderse a ocho semanas. Esta compensación posterior podría indicar la necesidad del cerebro de sintetizar durante esta etapa determinadas proteínas vinculadas al aprendizaje y a la memoria, sin las cuales no puede seguir funcionando adecuadamente.

La sustancia reticular, que se extiende desde el bulbo hasta los núcleos talámicos pasando por el hipotálamo, recibe impulsos de vías somatosensoriales, los que son transmitidos al cerebro, que pasa así al "estado de vigilia". Si se destruye la formación reticular, los animales de experimentación duermen de forma permanente.

Normalmente una persona se duerme a los quince minutos de haber apagado la luz, entre siete y ocho horas diarias; el 20-25 % de este tiempo corresponde a la fase REM

Un adulto joven pasa en una noche por las siguientes etapas:

- 1) 4 y 5 % (20'-25') en etapa 1;
- 2) 46-50 % (220--24V) en etapa 2;
- 3) 6-8 % (30'-38') en etapa 3;
- 4) 10 al 16 % (48'-77') en etapa 4, y
- 5) 20 al 28 % (95'-135') en la etapa REM.

Cuando un adulto joven concilia el sueño, éste transcurre sucesivamente por las etapas 1, 2 y 3 hasta la etapa 4. El primer período de sueño REM tiene una duración de 5 minutos; el ciclo se repite 3 o 4 veces y en cada repetición la duración del REM se va prolongando.

Cada ciclo de alternancia sueño REM/no-REM dura 90 minutos.

La profundidad del sueño aumenta progresivamente a medida que transcurren las etapas. El sueño es más profundo cuanto mayor es el estímulo necesario para despertar a un individuo.

Durante las etapas de sueño profundo 3 y 4 se producirán la restauración tisular y la síntesis de proteínas, asociadas a la sensación de un sueño más reparador.

El tiempo total del sueño alcanza sus valores elevados (14-16 horas diarias) en el recién nacido y en el lactante, luego disminuye hasta 10 horas a los 8 años y 7-8 horas diarias a los 10 años.

El sueño comienza con el período de no-REM, progresa desde los estadios más superficiales hasta los más profundos, interrumpido cada 90 minutos, aproximadamente, por períodos REM. El período no-REM es más común al comienzo de la noche, en tanto que el REM es más prolongado al final de la noche.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos / 5-3.

Neurotransmisión y sueño

5-3. Neurotransmisión y sueño

Las interacciones entre diferentes neurotransmisores permiten el dormir adecuado. Su modificación puede lograrse por sustancias endógenas o exógenas (hipnóticos).

La membrana celular es un mosaico de diferentes receptores sobre los que actúan distintos neurotransmisores. El receptor se modifica por la acción de los ligandos endógenos (sustancias naturales productoras de sueño [SPS]), sustancia delta o exógenos (fármacos hipnóticos), que cambia la interacción de éstos con otros neurotransmisores. Son numerosos los neurotransmisores que están relacionados con el proceso del sueño.

Durante el sueño REM hay una descarga tónica de las neuronas colinérgicas del SARA (subsistema del sueño paradójico, ON), mientras se suspende la descarga de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas (subsistema del sueño paradójico, OFF).

La serotonina (5-HT), localizada al nivel de los núcleos del Rafe, es prohipnótica e interviene en la formación de un péptido endógeno inductor del sueño -por lo tanto, es hipnótica por sí misma y por su contribución a la síntesis de este ligando endógeno- e inhibe la acción postsináptica de la dopamina.

La noradrenalina, por su acción sobre los receptores alfa-1, alfa-2 y beta-2, es prohipnótica.

La dopamina tiene una actividad provigilia, lo que explica en parte el efecto hipnoinductor de algunos antipsicóticos (bloqueantes dopaminérgicos).

La histamina es provigilia (los antihistamínicos, al bloquear los receptores H1, producen somnolencia).

El gabaaminobutírico (GABA), inhibidor del SNC, actúa sobre el receptor gabaérgico A₁ B y facilita la acción presináptica de la serotonina.

En la actualidad, se conocen subtipos de receptores GABA-A (ligados al ionóforo de cloro), que son fracciones alostéricas ligadas al receptor; una de ellas denominada omega 1 es la que se define como hipnoselectiva (ver cap. 4-10).

El subtipo de receptor omega 1 está anatómicamente, en un mayor porcentaje, en la corteza cerebral y el cerebelo.

Los hipnóticos que actúan a través del receptor gabaérgico lo afectan, y producen un mayor número de aperturas del canal de cloro en la unidad de tiempo. Los barbitúricos, e cambio, producen una apertura persistente del canal del cloro, lo que explica sus efectos de alta tolerancia y toxicidad.

Los péptidos opioides son prohipnóticos, mientras que se cree que la colescistoquinina, es seransiogénica-panicogénica, es provigilia.

La melatonina tiene mayor liberación nocturna, es prohipnótica y capaz de revertir el efecto jet-lag (insomnio producido por una alteración cronobiológica en aquellas personas que efectúan viajes intercontinentales).

Los neurotransmisores purinérgicos (adenosina), que interactúan sobre los receptores A₁ y A₂, generan interacción con el sistema dopaminérgico. El estímulo de los receptores A₁ produce una inhibición presináptica de la DA (efecto similar neuroléptico). La privación del sueño incrementa la densidad de los receptores a la adenosina A₁ en la corteza y el estriado. La administración de adenosina en el cerebro provoca en el EEG un perfil similar al del sueño profundo. La cafeína bloquea los receptores A₁, y tiende a suprimir el REM y el tiempo total de sueño.

La sustancia productora de sueño (SPS), es endohipnótica, se cree que se sintetiza en la glia (considerada hasta hoy, una partenaire silenciosa de la neurona).

El sistema inmunológico también participa de algunas relaciones con el sueño. Los

liposacáridos y el muramilo péptido, presentes en las paredes bacterianas, inducen un aumento del sueño no-REM y un descenso del sueño REM. Las citoquinas, como el factor de necrosis tumoral (FNT), la interleuquina (IL1) y los interferones aumentan el sueño no-REM y disminuyen o no afectan el sueño REM.

Las prostaglandinas modifican el sueño, y su bloqueo, producido por la cafeína, sería otro de los factores por los cuales tiene su efecto provigilia.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos / 5-4.

Alteraciones psiconeurobiológicas. Sueño y trastornos psiquiátricos. La polisomnografía

5-4. Alteraciones psiconeurobiológicas. Sueño y trastornos psiquiátricos. La polisomnografía

La arquitectura del sueño (porcentajes de sus diferentes etapas) puede ser modificada por la edad y por diferentes trastornos. Para alguno de ellos la polisomnografía puede constituirse en un marcador biológico.

El sueño ocupa casi el 70 % del día de un niño, y de ese sueño del 40 al 50 % está dedicado al sueño REM.

Es casi imposible diferenciar el estado vigilia del estado de sueño, cuando el bebé se encuentra en vigilia tranquila, ésta sólo podría identificarse por medio de un registro polisomnográfico. El sueño REM ya se identifica como tal desde el nacimiento, aún en el niño prematuro, pero no antes de las 28-30 semanas de vida intrauterina. En cambio, el sueño no-REM se va estructurando con el correr de los meses, siguiendo las pautas de la maduración cerebral. En la medida en que éstas se definen van cambiando las proporciones del sueño no-REM, REM y vigilia. Esta condición es de tal importancia que, en la actualidad, quienes trabajan con estudios polisomnográficos de neonatos y lactantes, pueden sugerir con gran aproximación si la maduración neurológica de un niño se

relaciona con su edad cronológica.

En consecuencia, las modificaciones que se van produciendo en el sueño están acotadas a la estructuración del sueño no-REM, la que se completa antes del primer año de vida, así como a la disminución en la cantidad de sueño REM, el que se estabiliza en 20-25 % del total del sueño nocturno hacia el final de la adolescencia.

La modificación de los patrones polisomnográficos por el estrés y las alteraciones del estado de ánimo, no impide que, además, otras enfermedades ejerzan su efecto directo sobre el sueño. Esto resulta claro con relación a neurocircuitos y neurotransmisores implicados en el proceso de sueño.

La disminución en la acción serotoninérgica acompaña varias de las manifestaciones clínicas de la depresión:

- disminución del estado de ánimo
- insomnio
- disminución latencia REM
- alteraciones del ritmo circadiano

Los agonistas colinérgicos causan un acortamiento de la latencia REM y un aumento de mismo, particularmente en pacientes con trastornos afectivos e historia familiar de trastorno afectivo. Estos cambios en el sueño de pacientes depresivos reflejan anomalías en la neurotransmisión, particularmente con incremento de la acción colinérgica noradrenérgica.

Contrariamente, la disminución del REM que se observa en el Alzheimer se debería a un déficit en el sistema colinérgico. En los pacientes esquizofrénicos se sugiere que la pérdida del sueño de ondas lentas y la evidencia de atrofia en la TAC y la PET se correlaciona con la severidad de los síntomas negativos. A su vez, la reducción en la latencia REM aumenta el riesgo de recurrencia.

La disminución de la actividad del sueño de ondas lentas en un paciente deprimido, e remisión clínica, es un factor premonitorio de recurrencia, a tal punto, que si fuera posible testear a estos pacientes con polisomnografías, la presencia de disminución de ondas lentas indicaría la necesidad de continuar con tratamiento psicofarmacológico y psicoterapéutico, a pesar de la remisión sintomática (cuadro 3).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos / 5-5.
Tratamiento de los trastornos del sueño
5-5. Tratamiento de los trastornos del sueño

Existen medidas inespecíficas y fármacos para poder lograr dormir. Los psicofármacos tienen indicaciones y maneras diferentes de uso, que deberán tenerse en cuenta, para poder indicarlos por cortos o largos periodos de tiempo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos / 5-5.
Tratamiento de los trastornos del sueño / Tratamientos inespecíficos
facilitadores del sueño
Tratamientos inespecíficos facilitadores del sueño

Luego de la evaluación y diagnóstico del trastorno médico y/o psiquiátrico subyacente al trastorno del sueño, además del tratamiento específico deben incluirse ciertas recomendaciones al paciente. Estas medidas no resolverán por sí mismas probablemente el insomnio, pero es importante que el paciente conozca cuál conducta puede brindarle un beneficio adicional y cuál puede perjudicarlo.

1. El dormitorio no debe ser utilizado para trabajar, comer, leer o mirar televisión. Si no puede conciliarse el sueño después de 15-20 minutos deberá trasladarse a otro ambiente, leer con luz suave, evitar mayor estimulación y retornar a la cama sólo cuando tenga sueño nuevamente. La intención es restablecer la conexión psicológica entre dormitorio y dormir, más que dormitorio-insomnio-ansiedad.
2. Factores ambientales: la temperatura ambiental, la ventilación, la luz, el colchón y la cama son factores que deben contribuir al confort para facilitar el dormir.
3. Mantener ritmos diurnos similares: Despertarse a la misma hora, actividad, alimentación, etc. Evitar o disminuir siestas.
4. Se recomienda cenar con frugalidad a la hora habitual. Si bien el alcohol ingerido en un ambiente tranquilo es inductor del sueño, en un medio de excitación induce una estimulación por desinhibición. Se ha podido comprobar que su ingestión provoca un

insomnio medio (despertar durante la noche).

5. Posición de relajación en la cama. Un día cargado de situaciones psicológicamente "no resueltas" puede dar origen a contracciones musculares, localizadas o generalizadas. La posición habitual será suficiente si no impide la relajación: de lo contrario se recomendará la posición de espalda. La música suave, la luz tenue y la lectura de un libro no ansiógeno contribuirán a aumentar la relajación.

6. No se deberán tomar sustancias o medicamentos estimulantes por la noche. El café o el té después de la cena, si bien constituyen una necesidad para muchos pacientes, deberán eliminarse y cambiarse por infusiones digestivas o sedantes (por ejemplo, té de tilo). Los medicamentos psicoestimulantes, como los antidepresivos desinhibidores, las gotas nasales con efedrina o sustancias similares, los antiasmáticos o antigripales que contengan vasoconstrictores, se administrarán con la merienda como última toma. En el se enumeran algunas drogas que pueden alterar el sueño.

7. El ejercicio físico es conocido vulgarmente como un buen inductor del sueño. Se lo puede cuantificar de acuerdo con respuestas ergométricas. La actividad física se realizará preferentemente por la mañana o en horas tempranas de la tarde, especialmente si son realizadas en el ámbito competitivo o resultan estresantes. A diferencia de las actividades deportivas que son estimulantes, la actividad sexual no sólo sería un esfuerzo físico moderado sino que actuaría por otros mecanismos de descarga energética que provocarían relajación y necesidad de restaurar la energía a través de un sueño reparador. Se denomina equivalente metabólico (EMT) al consumo basal de un individuo en estado inactivo y sentado, que es de 3,5 ml de oxígeno, kg/minuto:

- Posición sentada inactiva: 1 EMT
- Actividad sexual: 5 EMT
- Tenis no profesional: 7 EMT
- Nadar 120 metros en 3 minutos: 9 EMT
- Competencia de fútbol: 12 EMT

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos / 5-6.
Tratamientos farmacológicos del sueño. Clasificación
5-6. Tratamientos farmacológicos del sueño.
Clasificación

La síntesis química del clordiazepóxido en 1960, una heptoxdiazina (unión de un núcleo bencénico con un heptagonal, que posee nitrógeno), conocida desde 1891, inaugura el reinado de las benzodiazepinas. En los últimos años se agregaron las imidazopiridinas (zolpidem), las ciclopirrolonas (zopiclona), los antidepresivos y neurolépticos con propiedades sedativas y la melatonina, cuyo uso popular, extendió sus indicaciones más allá de las específicas.

Los fármacos hipnóticos pueden clasificarse de la siguiente forma:

- 1) Hipnóticos benzodiazepínicos
 - a) de acción prolongada
 - b) de acción intermedia
 - c) de acción corta
 - d) de acción ultracorta
- 2) Hipnóticos no benzodiazepínicos
 - a) ciclopirrolonas
 - b) imidazopiridinas
 - c) antidepresivos sedativos
 - d) neurolépticos sedativos
 - e) antihistamínicos
 - f) barbitúricos y otros
 - g) melatonina

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos / 5-6. Tratamientos farmacológicos del sueño. Clasificación / 1) Hipnóticos benzodiazepínicos

1) Hipnóticos benzodiazepínicos

Las características de la absorción de una benzodiazepina (BZD) determinan la rapidez del comienzo de su acción.

En los hipnóticos, se considera rápida la absorción que se lleva a cabo dentro de los 30 minutos de ingerida la droga. Aquellas que tardan alrededor de una hora se las considera adecuadas. Las que presentan un rango de absorción más prolongado (hasta 2 horas) son consideradas inefectivas como hipnóticos, pero útiles como ansiolíticos.

Para evaluar un hipnótico, deberán tenerse en cuenta, sus características de absorción, de distribución, su duración de acción y la vida media de eliminación.

Una dosis única de diazepam es efectiva y sin producir efectos adversos, cuando es

utilizada ocasionalmente, pese a que su vida media de eliminación es de aproximadamente 30 horas. Pero cuando se la administra diariamente a lo largo del tiempo, pueden producirse fenómenos de acumulación, como con cualquier otra BZD de acción prolongada.

Por lo tanto, es aconsejable que al prescribir BZD hipnóticas, éstas posean una distribución y eliminación continua. Aquellas cuya eliminación sea ultrarrápida (menor de 3 horas) serán muy efectivas para la inducción del sueño, mientras que las que se eliminan de forma rápida (menor de 5 horas) favorecerán su mantenimiento (triazolam, midazolam).

El loprazolam, que posee una vida media corta (6-8 horas), se absorbe en menos de 60 minutos. En los rendimientos cognitivos e intelectuales no mostró alteraciones significativas en dosis de 1-2 mg/noche. En un estudio multicéntrico, que abarcó a 430 pacientes con una edad promedio de 55 años, se pudo comprobar que la mayoría de los pacientes se durmieron por espacio de 4-8 horas, sin que apareciesen efectos residuales (hang-over) por la mañana.

El diazepam, flunitrazepam, flurazepam y otras tienen un rápido comienzo de acción, una amplia distribución y una vida media de eliminación más prolongada, provocarán, al ser ingeridas crónicamente, fenómenos de acumulación.

Las diferencias farmacocinéticas pueden no ser tan notables entre distintos individuos sanos y/o jóvenes. Pero en pacientes de edad o en aquellos que presentan daño alteración del metabolismo hepático, los efectos adversos pueden adquirir importancia durante el día.

Las BZD de acción ultracorta, como el triazolam, pueden ser una buena alternativa como inductores del sueño, pero se necesitan dosis más altas para mantenerlo incrementándose las posibilidades de desarrollar efectos adversos a la mañana siguiente incluyendo amnesia anterógrada, ansiedad diurna y fenómenos de rebote.

Las de acción intermedia y prolongada (lorazepam, diazepam, clonazepam, flunitrazepam) pueden resultar más útiles a los efectos de sostener el sueño durante la noche y más aún en los casos en que se requiera una acción sedante diurna adicional. Este posible beneficio debe ser evaluado en función de la probabilidad de que se transforme en una mayor incidencia de efectos adversos y fenómenos de acumulación.

El desarrollo de la tolerancia dependerá, entonces, de las características de la farmacocinética (absorción, distribución, eliminación) y de la acción que cada BZD desarrolle en el nivel de los receptores.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos / 5-6.
Tratamientos farmacológicos del sueño. Clasificación / 2) Hipnóticos
no-benzodiazepínicos**

2) Hipnóticos no-benzodiazepínicos

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos / 5-6.
Tratamientos farmacológicos del sueño. Clasificación / 2) Hipnóticos
no-benzodiazepínicos / a) Ciclopironas**

Las ciclopironas son una nueva clase de drogas con acción hipnosedativa. La primera de ellas que está disponible para uso clínico es la zopiclona.

Químicamente, tiene una estructura diferente de la de las benzodiazepinas; sin embargo, también tiene actividad hipnótica, ansiolítica, anticonvulsivante y miorrelajante.

Su sitio de acción es el complejo receptor benzodiazepínico. Actúa sobre la neurotransmisión gabaérgica y el ionóforo de cloro, pero en un lugar diferente al de las benzodiazepinas. También se diferencia de estas últimas por la localización de los receptores, donde ocurre la unión. La zopiclona actúa sobre los localizados en el cerebro, principalmente en la corteza, el cerebelo y el hipocampo, y no sobre los periféricos.

Su efecto clínico más útil e importante es el hipnótico: acorta el tiempo de latencia del sueño, aumenta su duración, mejora su calidad y disminuye el número de despertares nocturnos.

En estudios comparativos, la eficacia clínica es similar a la del nitrazepam (5 mg), flurazepam (15-30 mg), triazolam (0,5 mg), ligeramente inferior a la del flunitrazepam de 2 mg y superior al de 1 mg.

En cuanto a la arquitectura del sueño, la zopiclona acorta el estadio 1 y alarga la duración de los estadios 2, 3 y 4. El sueño REM no se ve afectado significativamente en su duración, si bien está retrasada la aparición del estadio 1 del período REM.

Dosis mayores a 7,5 mg pueden disminuir el número total de períodos REM. En este punto, hay diferencias con respecto a los barbitúricos y las benzodiazepinas, en particular sobre las fases 3-4 y el sueño REM.

El fenómeno del insomnio rebote, frecuente al abandonar la medicación hipnótica, fue menor que con benzodiazepinas. En un estudio con voluntarios, al segundo día de

suspender la zopiclona se comprobó incremento de ansiedad, aumento del tiempo de latencia del sueño y disconformidad matinal, que disminuyeron espontáneamente al cuarto día.

Mediante ensayos terapéuticos realizados con distintas dosis de zopiclona se llegó a la conclusión de que la dosis hipnótica óptima es de 7,5 mg, ya que los efectos beneficiosos sobre el sueño en cuanto a la latencia, la cantidad de despertares nocturnos, la duración y la calidad se mantienen prácticamente constantes con dosis entre 6 y 9 mg por noche.

Por encima de estos valores, no es tan marcado el aumento de su eficacia como el de los efectos adversos, con excepción de los resultados obtenidos en pacientes psiquiátricos internados que requirieron dosis mayores (10-15 mg/ noche).

En relación con los efectos mencionados sobre las funciones psicomotoras, se detectó un mínimo deterioro de los tests experimentales con dosis de 7,5 mg, siendo más significativo con dosis mayores de 10 mg. Comparativamente, la disminución del rendimiento psicomotor fue menor que con dosis habituales de flurazepam y flunitrazepam, y similar a producido por nitrazepam.

El deterioro de la memoria, tanto inmediato (una hora después de la ingesta del hipnótico) como a la mañana siguiente, es un efecto indeseable del tratamiento del insomnio. A la hora de haberla ingerido, la zopiclona afecta a los procesos de la memoria del mismo modo que las benzodiazepinas. Los resultados de los tests efectuados al día siguiente transcurridas diez horas a partir de la toma, fueron significativamente menores o no se detectó amnesia.

El efecto ansiolítico de la zopiclona es mucho menor que el producido por el diazepam. En trabajos comparativos, con pacientes prequirúrgicos, este último demostró ser mucho más eficaz en la ansiedad preoperatoria.

Como anticonvulsivante, los estudios en animales demostraron una menor actividad que las benzodiazepinas, al igual que el efecto miorrelajante, que resultó similar al de clordiazepóxido, pero menos potente que el del nitrazepam.

Se han realizado estudios con zopiclona en voluntarios sanos y en pacientes cirróticos con insuficiencia renal. Una dosis oral de 7,5 mg se absorbe rápidamente; en el 95 % de los casos la absorción se lleva a cabo una hora después de la ingestión. El pico de concentración plasmática se alcanza entre media y una hora y media. Existe una relación lineal entre la concentración plasmática y la dosis de 5 a 15 mg

La biodisponibilidad en seres humanos es del 80 %, lo que sugiere un poco significativo efecto "primer paso", independientemente de la dosis administrada. Su distribución es rápida y generalizada en los tejidos, incluidos el cerebro, la placenta, la leche materna y la saliva. La alta concentración hallada en esta última explicaría uno de sus efectos adversos más frecuentes: el sabor amargo. Su rápida distribución está relacionada con el bajo grado de unión a proteínas séricas (en el 45 % de los adultos).

La zopiclona se metaboliza por tres vías principales: decarboxilación (la más importante),

demetilación y oxidación. Esta última vía es la única que presenta un metabolito activo (aunque menor que la droga original); todos los demás son inactivos y se excretan por vía renal. La decarboxilación produce metabolitos inactivos que son eliminados en parte por el pulmón, como el dióxido de carbono.

El 4-5 % de la dosis se excreta sin cambios y el 100 % entre las 24-48 horas. La vida media promedio de eliminación es de 5 horas; en ancianos con fallas hepáticas se extiende hasta 8 horas. Esto estaría relacionado con el descenso de los niveles séricos de la albúmina. En pacientes con fallas renales leves, no se requiere una modificación de la dosis.

Los efectos adversos más frecuentes son el sabor amargo y la sequedad bucal, que son dosis-dependientes.

En los estudios clínicos se halló una baja incidencia de somnolencia, embotamiento intelectual y cansancio matinal, correlacionados con la rápida eliminación del fármaco. No se detectaron alteraciones de parámetros respiratorios ni cardiovasculares, salvo un estudio, con pacientes añosos, en que el 24 % se quejaron de palpitaciones.

En un estudio de farmacovigilancia que incluyó a 10.000 pacientes con edad promedio de 52 años (63 % mujeres y 37 % hombres), el 93 % completaron el estudio, un 8,2 % presentó efectos adversos, que provocaron la discontinuidad del tratamiento en el 2,8 % de ellos. En la evaluación global, el fármaco resultó eficaz para más del 80 % de los pacientes.

En un test de evaluación de tolerancia, de hasta 17 semanas, no se registró tendencia al aumento de dosis de la zopiclona.

Se realizó un trabajo de investigación para estudiar el desarrollo de dependencia física. En este estudio, se suministró a distintos grupos de ratas benzodiazepinas y ciclopirononas (zopiclona y zuriclona). Al interrumpir el tratamiento, se estudió en cada grupo la sensibilidad de los receptores mediante un agonista inverso parcial, no habiéndose encontrado modificaciones en las ratas tratadas con ciclopirononas. De acuerdo a estos datos, no inducirían dependencia física en las ratas.

Al evaluar el potencial abusivo de la zopiclona en pacientes alcohólicos y adictos a sustancias psicoactivas, éstos se mostraron "insatisfechos" con la droga y poco interesados en su consumo. No hubo interacciones con el alcohol.

Las drogas que afectan el vaciamiento gástrico pueden influir sobre la actividad hipnótica de la zopiclona.

Con respecto a las dosis y a su administración, lo habitual es un comprimido de 7,5 mg de zopiclona, 30-60 minutos antes de acostarse. Dosis mayores que 10 mg incrementan los efectos adversos sin aumentar significativamente la eficacia. Los pacientes psiquiátricos internados pueden requerir dosis mayores.

En caso de daño hepático, debe reducirse la dosis, mientras que no sería necesario

disminuirla en pacientes con fallas renales moderadas o leves. Si bien los efectos de hang-over son mínimos, se ha de advertir a los pacientes sobre posibles fallas en su alerta y su rendimiento psicomotor.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos / 5-6. Tratamientos farmacológicos del sueño. Clasificación / 2) Hipnóticos no-benzodiazepínicos / b) Imidazopiridinas

b) Imidazopiridinas

Las imidazopiridinas constituyen una nueva clase química y terapéutica de fármacos, con efectos sobre el sueño y la ansiedad. Poseen selectividad para los subtipos de receptor omega del complejo receptor GABA-A. Las dos imidazopiridinas que se utilizan actualmente en la clínica son el zolpidem y el alpidem.

El zolpidem es altamente selectivo para el subtipo receptor omega 1. Poseen este tipo de receptor la sustancia gris y el cerebelo. En cambio, el omega 2 tendría una distribución mayor en la médula espinal.

Este tipo de acción sobre los receptores omega determina el perfil farmacológico de zolpidem. Tiene acciones predominantemente hipnóticas y sedantes, más que miorrelajantes y anticonvulsivantes.

La selectividad del zolpidem para el subtipo de receptor omega 1, junto con una actividad altamente intrínseca, sugiere que la activación de este tipo de receptores puede ser importante para la actividad de las drogas hipnóticas.

El alpidem, en cambio, tiene una afinidad para los subtipos omega 1 y 3, y no para el omega 2. La selectividad por el receptor omega 1, con una muy baja actividad intrínseca parece asociarse a su acción ansiolítica selectiva. Tiene una gran afinidad por el receptor omega 3, pero el rol de éste permanece aún desconocido,

Se diferencia de las BZD hipnóticas por sus propiedades hipnoselectivas específicas. El efecto sedativo no se asocia a una actividad miorrelajante o atáxica (1, 25). No se produce taquifilaxia con la administración prolongada.

El zolpidem reduce el tiempo de latencia y aumenta la duración total del sueño. Prolonga el estadio 2 (de sueño leve), el 3 y 4 (profundo) de la fase no-REM.

En comparación con otras BZD, prolonga la duración de los estadios 3-4 del no-REM y no influye sobre el estadio 1.

En un estudio efectuado en pacientes psiquiátricos internados, se observó que no modifica la cantidad de despertares nocturnos, en comparación con el placebo administrado.

Desde el punto de vista farmacocinético, presenta una biodisponibilidad del 70 %, y su

concentración plasmática máxima varía entre media y tres horas. Su vida media es de 2,4 horas.

La fijación a las proteínas plasmáticas es del 92 %. Es excretado, como metabolito inactivo, en un 53 % por orina y en un 37 % por las heces.

En los ancianos con reducción del clearance, se recomienda utilizar la mitad de la dosis.

Los efectos colaterales son dosis-dependientes y predominan principalmente los síntomas de astenia, náuseas, vómitos, cefaleas, temblores y sensación de ebriedad. Pasa a la leche materna.

Comparando los efectos de 10 mg de zolpidem con 0,5 mg de triazolam, se ha demostrado que son efectivamente seguros y que ambos aumentan la duración del sueño durante el período de tratamiento, sin disminuir su eficacia hasta los 90 días.

Los hipnóticos de corta duración zolpidem y triazolam no tienen efectos importantes sobre los gases en la sangre arterial, ni tampoco influyen sobre el control de la respiración de los pacientes conscientes con severo EPOC, en comparación con los hipnóticos de vida media larga que llevan, generalmente, a un deterioro de la función respiratoria.

La dosis de 5 mg de zolpidem para los gerontes ha demostrado ser eficaz en comparación con la de 0,25 mg de triazolam.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos / 5-6. Tratamientos farmacológicos del sueño. Clasificación / 2) Hipnóticos no-benzodiazepínicos / c) Antidepresivos sedativos c) Antidepresivos sedativos

Los trastornos del sueño se presentan en el 80-90 % de Los pacientes con algún tipo de depresión y muchas veces es su síntoma de presentación. Además, el riesgo de recurrencias y recaídas es mayor en aquellos que presentan anomalías del dormir en forma pertinaz. En la mayoría de los casos, esta alteración consiste en: despertares nocturnos, interrupción del sueño en la madrugada, sensación de no haber descansado o ni siquiera dormido durante la noche, es decir, en una mala calidad y cantidad del sueño. El tratamiento del trastorno afectivo se realiza con antidepresivos y la expectativa es que el insomnio se corrija con el mejoramiento del cuadro clínico general.

En otras situaciones se recurre a antidepresivos sedativos aún cuando no exista un trastorno depresivo. Este uso se ha ido extendiendo, y hoy es habitual la prescripción de antidepresivos sedativos en dosis bajas para el tratamiento del insomnio, cuando se desea evitar el uso de benzodiazepinas (abusadores de sustancias, trastornos respiratorios severos, etc) . También suelen utilizarse en el tratamiento del insomnio de rebote tras el abandono de los hipnóticos benzodiazepínicos.

La mianserina es un tetracíclico bloqueante alfa-2 presináptico, antagonista 5-HT 1,2 y 3 y posee actividad antihistamínica. Aumenta los estadios 3 y 4 del sueño. Carece de los efectos anticolinérgicos de los tricíclicos, siendo su efecto adverso más común la sedación. Han sido reportados casos de discrasias sanguíneas y más raramente artralgias y edemas. La dosis como hipnótico es menor que la indicada como antidepresivo. Se utilizan entre 7,5 y 30 mg., por noche. Su pico plasmático se produce a las 3 horas.

El trazodone es un antidepresivo serotoninérgico que suele ser utilizado con buenos resultados como inductor del sueño. Se usa en dosis inferiores a las utilizadas para el tratamiento antidepresivo. No parece haber tolerancia al efecto hipnótico. El trazodone y la amitriptilina pueden prolongar los estadios 3 y 4 del sueño. Se absorbe bien y rápidamente por vía oral. Sus efectos adversos más frecuentes son: la sedación, la hipotensión, los mareos y los malestares gastrointestinales.

Está contraindicado su uso en el período inmediato posterior al infarto agudo de miocardio. Puede incrementar los niveles plasmáticos de digoxina y fenitoínas. Otro efecto secundario poco habitual pero potencialmente grave es el priapismo. Algunos autores lo indican como hipnótico para el insomnio producido por agentes antidepresivos como la fluoxetina o los IMAO. En estos casos debe controlarse estrictamente al paciente por el riesgo de un síndrome serotoninérgico. Se lo utiliza en dosis entre 25 y 100 mg por la noche.

La amitriptilina es un tricíclico sedativo que suele ser utilizado como hipnótico en dosis de 25-75 mg por noche. Es el que presenta mayores efectos anticolinérgicos de los antidepresivos tricíclicos. En pacientes añosos, sus efectos anticolinérgicos, puede potenciarse con otros medicamentos (antiparkinsonianos, antipsicóticos) facilitando, a veces, un cuadro de confusión. Su uso es habitual como coadyuvante en los tratamientos del dolor.

La trimipramina es un antidepresivo tricíclico sedativo con buena respuesta hipnótica. Este último, como el trazodone y los IRSS, tienden a suprimir el REM sólo en dosis altas de modo inconsistente. En general, todos los antidepresivos retrasan la aparición de primer período REM y disminuyen su tiempo total, es decir, que en general tienden a ser supresores del REM. Por el contrario sólo el bupropion y el nefazodone tienden a aumentarlo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos / 5-6. Tratamientos farmacológicos del sueño. Clasificación / 2) Hipnóticos no-benzodiazepínicos / d) Neurolépticos sedativos d) Neurolépticos sedativos

Los antipsicóticos en dosis significativamente menores que las habituales, pueden ser

una alternativa válida como terapéutica del insomnio, cuando han fracasado otras estrategias o con pacientes psicóticos.

Los neurolépticos sedativos como la clorpromazina o la levomepromazina son antagonistas D2, bloqueantes alfa adrenérgicos, anticolinérgicos y antihistaminérgicos.

También se usan los atípicos como el haloperidol y el bromperidol (0,5-3 mg) o la trifluoperazina (1-2 mg). En pacientes psicóticos, puede aumentarse la dosis nocturna del atípico (clozapina), para aprovechar su efecto sedativo como hipnótico. La risperidona puede, por el contrario, en algunos casos provocar ansiedad e insomnio.

Deben evaluarse los riesgos y beneficios de la utilización de neurolépticos como hipnóticos en cada caso. Los efectos adversos son un punto central a considerar, en especial en el caso de los pacientes de la tercera edad.

En el caso de los sedativos los más importantes son la hipotensión ortostática, la sedación, la taquicardia y la visión borrosa, entre otros; mientras que para los atípicos debe evaluarse la aparición de síntomas de extrapiramidismo (temblor, rigidez, disquinesias, etc.).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos / 5-6. Tratamientos farmacológicos del sueño. Clasificación / 2) Hipnóticos no-benzodiazepínicos / e) Antihistamínicos

e) Antihistamínicos

Los antihistamínicos clásicos, como la difenhidramina, por su capacidad bloqueante H1 provocan una disminución en el estado de alerta y vigilancia, favoreciendo la sedación. En dosis de 50 mg puede resultar útil como hipnoinductor. Su eficacia para el mantenimiento del sueño es relativa. Sus efectos adversos más frecuentes son: la sedación, los mareos, la hipotensión, la incoordinación motora y a veces, agitación. Los pacientes gerontes, y en especial cuando están polimedcados, pueden incluso llegar a la confusión.

Se absorbe rápidamente y tiene un pico máximo de acción entre 1-4 horas. Potencia la acción de otros depresores del sistema nervioso central y en particular, con los IMAO presenta interacciones farmacocinéticas que pueden determinar la aparición de mayores efectos anticolinérgicos y prolongar la sedación.

La prometazina, que es un derivado fenotiazínico, potente antihistamínico, clásicamente utilizado como sedativo. Se utiliza en dosis de 25~50 mg. Se absorbe fácilmente y tiene un rápido comienzo de acción, la cual se extiende por 4-6 horas. En ancianos, es más frecuente que se presenten mareos, sedación, hiperexcitabilidad, boca seca y retención urinaria, por lo tanto, deben iniciar el tratamiento con dosis menores.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos / 5-6. Tratamientos farmacológicos del sueño. Clasificación / 2) Hipnóticos no-benzodiazepínicos / f) Barbitúricos y otros

Los barbitúricos actúan sobre el receptor omega pero en un sitio distinto que las benzodiazepinas, facilitando la acción del GABA y la hiperpolarización de la membrana. El uso de los barbitúricos como hipnóticos es muy limitado debido a la inducción de tolerancia, su bajo rango terapéutico, sus efectos adversos y las dificultades para su interrupción. Otras drogas como la glutetimida y el meprobamato también han caído en desuso para el tratamiento del insomnio.

Lo mismo ocurre con el hidrato de cloral, que tiene una vida media corta (4-6 horas) cuyo uso prolongado puede llevar al desarrollo de tolerancia y ocasionalmente dependencia física. Sus efectos adversos incluyen malestar epigástrico, náuseas, ataxia pesadillas entre otros. En sobredosis, provocan, como los barbitúricos depresión respiratoria y cardiovascular.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos / 5-6. Tratamientos farmacológicos del sueño. Clasificación / 2) Hipnóticos no-benzodiazepínicos / g) Melatonina

La melatonina se sintetiza, a partir del triptófano, en la glándula pineal a través de la hidroxilación y descarboxilación a serotonina, y por N-acetilación y O-metilación de la serotonina a melatonina. Se secreta hacia la circulación, donde presenta un ritmo circadiano con máximos durante el período de oscuridad.

Su síntesis no es exclusiva de la glándula pineal, también está presente en la retina, glándula paratiroides, intestino y glándulas lagrimales. Sin embargo, la pinealectomía en mamíferos, así como también en pacientes con pinealomas, resulta en niveles plasmáticos indetectables de melatonina. Esto ha llevado al concepto de que la producción extrapineal de la hormona tiene un efecto probablemente local (paracrino).

La actividad biosintética y secretoria de la glándula pineal responde primariamente a estímulos lumínicos (regulación neural) y secundariamente a estímulos hormonales

provenientes de los tejidos periféricos (regulación hormonal).

La función metabólica de la glándula está regulada por la longitud del fotoperíodo. En los mamíferos, la información fotosensorial es captada por los fotorreceptores retinianos y se transmite al núcleo supraquiasmático (NSQ) anterior vía el haz retinohipotalámico. Desde allí un segundo grupo de fibras viaja hacia la región periventricular y tuberal media y, luego, al hipotálamo lateral, cuyas neuronas finalmente se proyectan a la columna intermediolateral de la médula espinal. Allí se originan las conexiones preganglionares que llegan a los ganglios cervicales superiores, para finalmente arribar a la glándula pineal, a través de fibras postganglionares noradrenérgicas que interactúan con receptores adrenérgicos postsinápticos.

El esquema sobresimplificado de regulación pineal, noradrenalina (NA)receptores adrenérgicos β 1-aumento de AMPc-síntesis y liberación de melatonina, ha sido reemplazado recientemente por un modelo más complejo, "multi-señal", del control de la secreción de melatonina.

Receptores 1 postsinápticos, los cuales potencian el efecto β 1a través de activación de fosfolipasa C, movilización de calcio citosólico, activación de proteína-quinasa C y fosfolipasa A2 y liberación de los eicosanoides (ácidos grasos polisaturados): prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. A todos ellos se los llama hormonas locales o autacoides por tener acciones autocrina o paracrina.

En segundo término, existen investigaciones neuroanatómicas y electrofisiológicas que avalan la existencia de una inervación central que contribuye al control secretorio de la glándula. Esto se correlaciona con el hallazgo de varias poblaciones de terminales nerviosas en la pineal, además de las clásicas catecolaminérgicas. Se trata de terminales que contienen vesículas grandes, que corresponden a fibras peptidérgicas y otras vesículas pequeñas, que podrían corresponder a terminales colinérgicos y/o aminoacidérgicos. Se han determinado numerosos sitios aceptores para neurotransmisores o neuromoduladores en la glándula pineal de mamíferos, entre ellos binding de glutamato, receptores para GABA tipo A y B, de BZP -centrales y periféricos-, 5-HT, acetilcolina (muscarínicos), sustancia P, VIP, dopaminérgicos, neuropéptido Y y diversashormonas.

En tercer término, existen evidencias claras acerca de un control paracrino de la actividad pineal. Un caso recientemente identificado es el del sistema gabaérgico, que cumple con una serie de requisitos para ser considerado una señal paracrina. El GABA pineal: los receptores para GABA tipo A y B caracterizados farmacológicamente, producen respectivamente inhibición de la liberación de melatonina inducida por NA (efecto postsináptico) y de la liberación de NA de las terminaciones nerviosas (efecto presináptico).

Si bien las señales neurales constituyen el principal regulador de la función pineal, distintas observaciones indican que la glándula pineal, más que constituir un componente abierto del sistema neuroendocrino, posee una retroalimentación hormonal por los distintos órganos efectores cuyas funciones afecta. Tal observación constituye la base bioquímica para los cambios en la amplitud del ritmo diario de melatonina detectables durante el ciclo

estral de la rata, la oveja, y en la mujer, superpuestas a los cambios pineales circadianos producidos por el ciclo luz-oscuridad.

La hormona se secreta por un mecanismo de difusión simple primariamente hacia la sangre, penetrando en diversos humores corporales, como el líquido amniótico. La melatonina no se almacena, de tal forma que la variación diaria en su biosíntesis o contenido pineal es un indicador de la secreción glandular. La concentración intrapineal de melatonina en humanos varía entre los valores diurnos y nocturnos de 50 y 40000 ng/g, respectivamente. La melatonina circula en plasma unida en un 80 % a albúmina y el resto en forma libre, presentando un ritmo circadiano, con valores máximos nocturnos que oscilan alrededor de unos 100 pg/ml en humanos. El pico de secreción se halla entre las 2 y las 6 de la mañana, sin relación clara con las fases del sueño.

La amplitud del ritmo de melatonina está influida por:

1. La edad.
2. La estación del año: en verano, por lo general se adelanta una hora, y en invierno se retrasa.
3. El ciclo menstrual.
4. Estilos de vida, tipos de trabajo que condicionen diferentes tiempos de exposición al sol.
5. Drogas que disminuyen la amplitud del pico nocturno, tales como los bloqueantes.
6. Efecto de la luz: la luz brillante artificial de intensidad mayor de 2500 lux (similar a la hallada en el mediodía de un día de verano) anula el pico nocturno dentro de los 10 a 20 minutos de la exposición. La misma intensidad lumínica aplicada por la mañana adelanta el pico secretorio y, por la tarde, en las últimas horas de luz, lo retrasa. La luz fluorescente presente en los hogares y lugares de trabajo (200 lux) no suprime la secreción de la hormona.
7. Estrés: diferentes tipos de estrés inducidos en animales, tales como cirugía, hipoglucemia e inmovilización, aumentan el contenido pineal y/o la secreción de melatonina. El ejercicio en el hombre puede incrementar su secreción.

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos / 5-6.
Tratamientos farmacológicos del sueño. Clasificación / Mecanismo de Acción
Mecanismo de Acción

Estudios recientes han demostrado que la pinealectomía o la administración de melatonina alteran el ritmo circadiano en sitios aceptores para GABA y benzodiazepinas en el sistema nervioso central de roedores.

La administración de antagonistas de los receptores benzodiazepínicos bloquea la acción de la melatonina sobre diversos ritmos, la actividad cronobiológica central y la resincronización del ritmo circadiano.

Se han identificado tres subtipos de receptores para la melatonina, que se denominan: ML1, ML2 y ML3.

La complejidad de la acción hormonal hace difícil la formulación de un esquema coherente sobre el sitio y el mecanismo de acción. Para ejercer sus efectos, la hora en que se administra la melatonina es crítica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos / 5-6.
Tratamientos farmacológicos del sueño. Clasificación / Farmacocinética
Farmacocinética

La vía de utilización más común es la oral. La concentración pico ocurre a la hora y su vida media es de 30 a 50 minutos. Su absorción es influenciada por la ingesta, con picos más evidentes luego de una ingesta copiosa. Se elimina por metabolización hepática.

Si bien el tratamiento con melatonina tiene un amplio margen de seguridad, existe en la actualidad la tendencia a aconsejar su uso específicamente en los trastornos del sueño relacionados con alteraciones del ritmo cronobiológico.

Indicaciones

- Síndrome de adelanto de fases.
- Síndrome de atraso de fases.
- Trastorno del sueño en pacientes ciegos.
- Trastorno del sueño por cambio del huso horario (jet lag).

- Trastorno del sueño por cambio frecuente en los turnos de trabajo (Shiftwork).

Contraindicaciones relativas

- Pacientes que reciben esteroides.
- Mujeres embarazadas.
- Mujeres que amamantan.
- Pacientes con enfermedades autoinmunitarias.
- Pacientes con leucemia o linfoma.
- Niños.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos / 5-6.
Tratamientos farmacológicos del sueño. Clasificación / Interacciones medicamentosas

Interacciones medicamentosas

Presenta interacciones con: BZD, retrasan 45-50 minutos el pico de concentración nocturna; carbidopa, interfiere en la producción; triptófano, aumenta la síntesis en el tracto gastrointestinal; beta-bloqueantes, disminuyen la secreción; antidepresivos; agentes noradrenérgicos, aumentan la secreción.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos / 5-6.
Tratamientos farmacológicos del sueño. Clasificación / Efectos Adversos
Efectos Adversos

Somnolencia, mareos, náuseas, visión borrosa.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos / 5-7.

Los trastornos del sueño

5-7. Los trastornos del sueño

Existen insomnios "fisiológicos" vinculados a la formas de vida y tipo de personalidad y otros que se perpetúan en el tiempo con o sin somnolencia diurna.

Dentro de los Trastornos del Inicio y del Mantenimiento del Sueño (TIMS), en el insomnio psicofisiológico existe un estado de alerta interno sin psicopatología concomitante. Difiere, por lo tanto, del vinculado a la ansiedad generalizada, la fobia, el síndrome obsesivo-compulsivo, los ataques de pánico, la depresión mayor o las distimias.

El paciente reacciona al estrés con aumento de alerta que se traduce en agitación, tensión muscular y vasoconstricción cutánea. Hipervalora su capacidad para dormir.

Se establece un círculo vicioso, donde la incapacidad para conciliar el sueño incrementa la agitación y el alerta fisiológico.

Se observa en el 15 % de los pacientes que consultan por dificultad para conciliar o mantener el sueño. Cuando no es tratado, puede persistir y hacerse crónico.

En el insomnio de la niñez, el trastorno se vincula a una alteración del control neurológico del sueño y la vigilia. No hay, inicialmente, alteración psicológica ni psiquiátrica. Con frecuencia, se halla asociado a dislexia e hiperquinesia durante la infancia y/o adolescencia.

Esta forma de insomnio persiste durante toda la vida y se acompaña por alteraciones del humor, de la concentración y de la atención. Puede haber fatiga durante las horas del día. Estos pacientes suelen usar cantidades excesivas de hipnóticos y alcohol para conciliar el sueño.

Los insomnios asociados a afecciones psiquiátricas pueden, a veces, presentar asociada una somnolencia diurna excesiva. En general, existe una marcada dificultad para conciliar el sueño, especialmente en la psicosis. Suelen observarse inversiones en el ciclo día-noche.

En la depresión mayor, la distimia depresiva y el síndrome maníaco-depresivo tiende a predominar el insomnio. En la depresión atípica hay hipersomnia.

La depresión mayor y la distimia depresiva se caracterizan polisomnográficamente por un acortamiento de la latencia del sueño REM y un aumento de la densidad de los movimientos oculares. Hay disminución del sueño de ondas lentas, aumento de latencia para el comienzo del sueño no-REM y aumento del número de despertares nocturnos.

En la ansiedad generalizada, la fobia simple, la fobia social, el síndrome obsesivo-compulsivo y el síndrome de estrés postraumático el paciente presenta insomnio junto con su restante sintomatología y, con menos frecuencia, somnolencia diurna excesiva. El trastorno del sueño tiene una evolución temporal paralela a la de la afección psiquiátrica.

Desde el punto de vista polisomnográfico se observa aumento del sueño y de la frecuencia y duración de los despertares. Clínicamente, no existe evidencia de coexistencia de una afección somática, o de otros trastornos psiquiátricos que los ya señalados.

Los ataques de pánico pueden acompañarse por despertares bruscos durante el sueño o de insomnio.

El trastorno del sueño vinculado al uso crónico de hipnóticos se caracteriza por la presencia de insomnio y de somnolencia diurna excesiva. Se observa en pacientes que han utilizado hipnóticos durante períodos relativamente prolongados, y se vincula al desarrollo de tolerancia a su efecto terapéutico. La tolerancia se debe a un cambio en el receptor, que aumenta su afinidad por las sustancias agonistas parciales y la disminuye por los agonistas totales, haciendo necesarias dosis más altas para lograr un mismo efecto terapéutico. Ese cambio en el receptor comenzaría a los 21 días de iniciado el tratamiento con hipnóticos de tipo benzodiazepínico.

También puede deberse a la suspensión brusca de un hipnótico (síndrome de abstinencia), especialmente con las BZD.

El insomnio vinculado al alcoholismo crónico se caracteriza por aumento de la duración del número de despertares nocturnos, los cuales se inician especialmente durante los períodos de sueño REM.

El insomnio relacionado con el uso de psicoestimulantes se observa en pacientes adictos a las anfetaminas, la cocaína y los anorexígenos. Es de índole severa y se puede acompañar de somnolencia diurna excesiva.

El insomnio por apnea obstructiva del sueño se caracteriza por episodios frecuentes de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño, asociado a una disminución de la oxigenación de la sangre. Son frecuentes los ronquidos y la cefalea matinal. Su incidencia es mayor en hombres adultos (40-60 años) con sobrepeso. En la mujer se observa habitualmente durante el climaterio.

En el niño, la presencia de apneas del sueño están frecuentemente vinculadas a patologías orofaríngeas.

El insomnio por movimientos periódicos de los miembros durante el sueño es provocado por sacudimientos repetitivos y estereotipados de los miembros inferiores, que pueden persistir durante horas y se acompañan de despertares frecuentes. El motivo de consulta habitual de estos pacientes es la somnolencia diurna excesiva.

La narcolepsia es una afección que se caracteriza por somnolencia diurna excesiva o catalepsia, y otros síntomas vinculados al sueño REM, como atonía y alucinaciones hipnagógicas. Tiene una latencia de comienzo de sueño disminuida, siempre menor que 20 minutos.

Los últimos hallazgos indican que su etiología podría estar vinculada a una disminución en el número de receptores noradrenérgicos alfa-1 en la corteza frontal y en la amígdala. Sería una afección por alteración genética, donde estaría implicado el MHC-Clase II gen.

La hipersomnia recurrente se caracteriza por episodios de hipersomnia, separados por períodos de semanas o meses. La forma más conocida es el síndrome de Klein-Levin, donde los episodios de hipersomnia se acompañan por consumos compulsivos de grandes cantidades de alimentos, hipersexualidad, agresividad, desorientación, confusión y alucinaciones.

Los TIMS y los síndromes por somnolencia diurna excesiva constituyen las disomnias que pueden presentarse clínicamente como insomnio o somnolencia. Es frecuente que el paciente con insomnio crónico acuse también cierto grado de somnolencia diurna excesiva.

Esta diferenciación es importante para determinar el tratamiento, ya que los hipnóticos estarán indicados en el insomnio psicofisiológico y en el idiopático, pero contraindicados en la narcolepsia, en la hipersomnia de origen postraumático o vinculada a una apnea del sueño.

Los trastornos del sueño vinculados a su inadecuada higiene se caracterizan por aumento de la latencia para el comienzo del sueño y aumento de despertares.

Se los vincula frecuentemente al uso de bebidas con cafeína (café, mate, té, bebidas tipo cola) y tabaco poco antes de ir a la cama. El ejercicio físico intenso en las últimas horas de la noche puede producir insomnio, no así la actividad sexual, que es un buen inductor del sueño.

El dormir en un ambiente poco confortable (colchón inadecuado, temperatura alejada de la franja de confort térmico, ruido, luz excesiva, mudanzas recientes) suele dar origen a los trastornos del inicio y mantenimiento del sueño transitorio.

Otra clasificación útil es la que ordena los trastornos del sueño según su duración:

a) El insomnio transitorio en personas con sueño normal. No persiste más de tres días, vinculado a situaciones como jet lag y a dormir en un ambiente extraño.

b) El insomnio de corta duración. No se extiende más allá de tres semanas. Relacionado, por lo general, con dolencias de tipo somático, situaciones recientes de estrés, duelo o cambios de trabajo.

c) El insomnio de larga duración o crónico. Se mantiene durante meses o años. Es el que se vincula a las afecciones psiquiátricas, la dependencia al uso de psicofármacos o al alcohol, y a las afecciones médicas como la diabetes, el hipertiroidismo y la fibromiositis.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos / 5-7. Los trastornos del sueño / Tratamiento de los trastornos del inicio y mantenimiento del sueño (TIMS)

Tratamiento de los trastornos del inicio y mantenimiento del sueño (TIMS)

Ante un paciente con quejas subjetivas de TIMS, la entrevista es el instrumento idóneo para efectuar el diagnóstico. La entrevista deberá completarse siempre con información de la pareja, si es posible. La evaluación puede realizarse también con un esquema, que incluye múltiples datos fundamentales para la evaluación y seguimiento del insomnio. Debe considerarse:

- Diferenciación entre insomnio de conciliación, de mantenimiento, despertar precoz o combinación de ellos.
- Circunstancias en que comenzó el trastorno.
- Duración, progresión y frecuencia de los síntomas.
- Factores que agravan o mejoran el cuadro.
- Síntomas diurnos (fatiga, somnolencia, disminución del rendimiento).
- Características de la higiene del sueño.
- Repercusión del trastorno en la vida del sujeto, intentos terapéuticos y respuestas a ellos.

Si todos estos síntomas han aparecido tres semanas antes de la evaluación como máximo se estará frente a un TIMS transitorio; si tienen más de tres semanas de evolución será un TIMS persistente.

Dentro de éstos encontramos los pseudoinsomnios, que constituyen entre el 5 y 10 % de las unidades intensivas. La confirmación de un TIMS debe ir seguida de la determinación

de sus factores causales.

Si se trata de un TMS con causa determinada (uso o abuso de sustancias, afecciones médicas, mala higiene del sueño) el tratamiento será causal.

De lo contrario, si no existiera causa, se procederá a la administración de un hipnótico benzodiazepínico (imidazopiridina o ciclopirlolona de forma indistinta), elegido de acuerdo con su vida media, efectos colaterales y afecciones acompañantes del trastorno.

Se debe reevaluar al paciente a los 15 días, y se aconseja un tratamiento de alrededor de tres semanas, evitando exceder los tres meses, por los fenómenos de tolerancia (ver cap. 4). Lo importante es dejar que el hipnótico siga siendo hipnótico. Una forma de evitar la dosis plena cada noche es sostener un esquema de posología variable. Por ejemplo, primera y segunda noche, un comprimido; tercera noche, medio comprimido; cuarta noche, un cuarto de comprimido; quinta y sexta noche, sin medicación. Después se repite la secuencia. Lo importante es evitar el aumento de la dosis y la asociación de somníferos. Si las dosis son excesivas, prescriptas por largo tiempo, y se emplean varios tipos de hipnóticos, el tratamiento debe hacerse con wash out y antidepresivos sedativos (mianserina, amitriptilina).

La suspensión debe ser siempre gradual, cambiando en primera instancia los hipnóticos benzodiazepínicos por benzodiazepinas de alta potencia, como el clonazepam. El objetivo será llegar, gradualmente, a la suspensión de la asociación de hipnóticos.

En el insomnio crónico, ya tratado y resistente, es útil recurrir a los antidepresivos sedantes, como la mianserina y el trazodone.

En los ancianos, una dosis baja de neurolépticos sedativos (prometazina, levomepromazina) suele ser útil y previene los efectos paradójicos de las benzodiazepinas, frecuentes a esa edad.

En el insomnio agudo reaccional conviene utilizar los hipnóticos más nuevos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Hipnóticos / 5-7. Los trastornos del sueño / Tratamiento de los trastornos por somnolencia diurna excesiva (SDE)

Tratamiento de los trastornos por somnolencia diurna excesiva (SDE)

La SDE es la presencia de sueño que interfiere en horas no deseadas. En primera instancia es necesario discriminar si se trata de una auténtica hipersomnía, comprobando cuál es el tipo de ciclo que presenta el paciente.

El ciclo es la duración de los episodios sómnicos patológicos y el intervalo entre ataques sucesivos.

Así la SDE puede presentarse:

- con ciclo corto (crisis desde minutos hasta pocas horas e intervalo libre no más largo de 24 horas), y

- con ciclo largo (los episodios de hipersomnía duran desde un día hasta varias semanas, y el intervalo libre desde varias semanas hasta varios años).

En el diagnóstico de una SDE de ciclo largo es primordial establecer la etiología orgánica o funcional.

Es típica la patología cerebral orgánica, por lo cual se deben practicar estudios por radioimágenes (tumores del tercer ventrículo, antiguos traumatismos craneoencefálicos; procesos meningoencefálicos antiguos, alteraciones cerebrovasculares). Todas ellas son de tratamiento etiológico y, por lo tanto, de interconsulta neurológica.

Las SDE de ciclo largo, sin organicidad, deben estudiarse psicopatológicamente. En el hombre debe descartarse el síndrome de Klein-Levin. Son síntomas clave para el diagnóstico, el inicio en la segunda década de la vida, bulimia, polidipsia, desinhibición sexual compulsiva. Suele evolucionar hacia la remisión espontánea en la tercera década.

El tratamiento psicofarmacológico de la hipersomnía es sintomático con antidepresivo: IMAO (ver cap. 6)

En la mujer, un cuadro de hipersomnía periódica y bulimia ligado a la menstruación es el equivalente femenino del síndrome de Klein-Levin. Se puede intentar su tratamiento psicoterapéutico, por su estructura conversiva, combinado con anovulatorios.

Una de las causas más comunes de hipersomnía diurna puede ser la apnea del sueño.

El síndrome de apnea del sueño se caracteriza por episodios repetitivos de obstrucción de las vías aéreas superiores que ocurre durante el sueño, usualmente asociado con una reducción en la saturación del oxígeno sanguíneo. El sitio de obstrucción es el pasaje faríngeo, el farinx (nariz a glotis) es anormal en tamaño, configuración, y/o en adaptación efectiva.

Suele asociarse a ronquidos fuertes, usualmente asociados con respiración dificultosa,

episodios de silencio durante el sueño y somnolencia excesiva durante el día.

Otros síntomas pueden ser:

despertares/respiración dificultosa
despertares por razones inciertas
sueño dificultoso
sueño no reparador
alteración de la memoria y funciones cognitivas
irritabilidad/cambios de personalidad
dolores de cabeza matinales/confusión

Generalmente se trata de un paciente obeso, de cuello grueso corto, con úvula larga, paladar blando bajo, adenoides, micrognotia/retrognatía, pudiendo tener algún tumor en las vías aéreas superiores.

El hipotiroidismo suele ser uno de los factores predisponentes. Algunas veces el tratamiento del hipotiroidismo puede reducir el trastorno respiratorio del sueño y puede eliminar la necesidad de una terapia más agresiva. La evaluación de la función tiroidea es prioritaria en todo paciente con apnea del sueño.

Se denomina apnea cuando la interrupción de la ventilación es mayor a 10 segundos, hipopnea cuando hay sólo disminución en la ventilación y desaturación de la oxihemoglobina, que motivan despertarse.

Se clasifica en:

- Obstruktiva: la ausencia de flujo de aire produce un esfuerzo ventilatorio persistente.
- Central: la ausencia de flujo de aire debida a la deficiencia del esfuerzo ventilatorio.
- Mixta: apnea con ambos componentes, central y obstructivo.

Se conoce como apnea obstructiva al evento respiratorio obstructivo asociado con una disminución en el flujo de aire, con presencia de pesadillas: suave (5-20 apneas/hora); moderado (21-40 apneas/hora) y severo (> 40 apneas/hora).

Dentro de las consecuencias fisiológicas más importantes se puede incluir: asfixia-hipoxemia, hipercapnia, acidosis; disritmias cardíacas; hipertensión-sistémica, pulmonar arterial; hipotensión en pacientes ancianos.

Para su tratamiento se pueden adoptar alguna de las siguientes opciones:

- Modificación de pautas de comportamiento

- Farmacológico: Se utiliza protriptilina (suprime el REM; incrementa la actividad muscular de las vías aéreas superiores; estimulante del SNC; su eficacia es impredecible y efectos colaterales anticolinérgicos limitan su uso); oxígeno (mejora la desaturación de la oxihemoglobina; disminuye la frecuencia de apnea; en apneas prolongadas, previene los bajos niveles de oxígeno; medroxiprogesterona (es un estimulante respiratorio), puede ser de cierto uso en el síndrome de apnea del sueño moderado sin obstrucción significativa de las vías aéreas superiores).

- Mecánico: Es el tratamiento de elección inicial, en pacientes con síndrome de apnea del sueño moderado a severo; la presión requerida debe ser determinada individualmente; y requiere un prolongado tiempo de adaptación.

- Como medidas coadyuvantes: pérdida de peso, corrección de la posición corporal, evitar el uso de depresores del SNC, evitar irritantes de las vías aéreas superiores.

- Quirúrgico: Traqueotomía, tonsilectomía/adenoidectomía, cirugía nasal. uvulopalatofaringoplastia, cirugía maxilofacial.

Si la SDE es de ciclo corto es necesario diferenciar una auténtica narcolepsia de una hipersomnia no narcoléptica. En la narcolepsia, las crisis hipersónicas son incoercibles, de poca duración, con antecedentes familiares y presencia de síntomas de disociación REM (catalepsia, parálisis de sueño, alucinaciones hipnagógicas e hipnópticas, comportamiento automático, sueño nocturno alterado). Muy a menudo, suele relacionarse con factores estresantes del ciclo dormir/despertar: privación del sueño, alteraciones de ritmo sueño-vigilia, trabajo. Otros posibles factores son el estrés psicológico, el trauma cerebral, las infecciones menores, la fiebre y el abuso de drogas.

Raramente, la narcolepsia puede ser sintomática de otros trastornos neurológicos.

Dentro de las recomendaciones generales para su tratamiento se encuentran: higiene del sueño, disuadir al paciente de trabajar con horarios rotativos, alentar la incorporación de siestas periódicamente.

Desde el punto de vista farmacológico, se aconseja el uso de estimulantes: metilfenidato, pemolina, anfetaminas, mazindol.

Se puede efectuar un test de latencia múltiple del sueño, que en los casos de narcolepsia presenta una latencia media de sueño de 4 minutos o menos, y como mínimo dos episodios de inicio de sueño en fase REM.

La determinación del HLA-DR2 es positiva en el 100 % de los casos.

La hipersomnia se trata con antidepresivos IMAO y la catalepsia con tricíclicos.

PSIKOLIBRO

presupuestos etiológicos, patogénicos y evolutivos).

El síndrome depresivo se caracteriza por un humor triste o disfórico, por un cambio psicomotor -que oscila desde la inhibición de la iniciativa y de los pensamientos hasta la agitación o inquietud ansiosa-, y por sentimientos de autorreproche. Puede estar acompañado o no por síntomas somáticos (constipación, cefaleas, etc.) y, en ocasiones, por crisis psicóticas, con ideas delirantes y alucinaciones. A lo largo del tiempo los estados depresivos han recibido diversas denominaciones: melancolía; depresión endógena, reactiva, psicógena, neurótica, psicótica; enfermedad maníaco-depresiva, unipolar, bipolar, etcétera.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos

Antidepresivos

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos /

6-1. Introducción

6-1. *Introducción*

El episodio depresivo mayor (aunque sea leve), debe ser tratado siempre con fármacos antidepresivos. Efectuado el diagnóstico, omitir el tratamiento psicofarmacológico constituye un acto de negligencia profesional, debido al conocimiento científico comprobado de que la medicación adecuada disminuye el sufrimiento del paciente y la mortalidad de la enfermedad.

Hay un amplio uso del término "depresión", dentro y fuera del ámbito de la salud mental. En el lenguaje lego muchas veces se lo considera sinónimo de "tristeza"; en fisiología suele indicar disminución de una función dada (por ejemplo, depresión respiratoria); pero también se encuentran significados topográficos, económicos, etcétera.

En psiquiatría se lo puede entender como síntoma (trastorno afectivo orgánico o depresión en una esquizofrenia), como síndrome (conjunto de signos y síntomas que se supone evolucionan interrelacionadamente) o como enfermedad (interrelación de

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos /

6-2. Depresión

6-2. *Depresión*

Pese a todas las teorías psiconeurobiológicas, genéticas y sociales, sigue siendo difícil saber por qué ciertos individuos, frente a determinadas pérdidas (duelos), reaccionan con una depresión persistente, que puede incluso llevarlos al suicidio, mientras que la mayoría de las personas, transcurrido un lapso, superan la crisis continuando normalmente su vida, sin necesidad de tratamiento. Un grupo muy importante de pacientes depresivos (aún con "depresión menor o distimias") mejoran con el tratamiento de antidepresivos

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos /

6-2. Depresión / Consideraciones etiológicas

Consideraciones etiológicas

Pese a la gran difusión de esta patología, se carece aún de un modelo etiológico que dé cuenta, de forma satisfactoria, de su multiplicidad clínica y evolutiva.

Además, la depresión severa que sucede a una pérdida a menudo no se diferencia -sintomatológicamente- de la depresión farmacológicamente inducida. Se sabe que se puede producir en los monos rhesus el mismo síndrome al separarlos de sus pares o al inyectarles sustancias que disminuyen las monoaminas límbicas.

La literatura psicológica sobre la depresión es muy abundante. En cambio, desde el punto de vista neuroquímico, recién a partir de 1960 se produce un gran auge en el estudio de las hipótesis biológicas, debido, fundamentalmente, al descubrimiento de posibles mecanismos de acción de los antidepresivos.

Así, se comenzó postulando que ciertos enfermos con depresión tenían niveles bajos de catecolaminas o de serotonina en el sistema nervioso central, lo que podía ser revertido, justamente por los antidepresivos. Desde ya que aproximaciones como la relatada resultan demasiado simplistas, aunque se las evalúe desde la misma perspectiva biológica.

Son insostenibles los enfoques que se basan en pretender que factores de un único dominio (biológico, psicológico o social) son los responsables de la aparición del trastorno.

Desde el punto de vista biológico, por ejemplo, la reserpina, conocido reductor del pool de catecolaminas, en cuya acción depresógena se basaron los primeros enfoques teóricos sobre la biología de la depresión, no la produce en el 85 % de los sujetos sometidos a su acción.

Desde el punto de vista psicológico se conoce que una gran proporción de los duelos por fallecimiento de familiares queridos no se complica con depresión; la pérdida de uno de los padres en la infancia falta en 2/3 de las depresiones.

Desde el punto de vista social, no se puede determinar con facilidad si el descenso en la escala social es causa o consecuencia de los pródromos depresivos, y así sucesivamente se puede continuar sin hallar una causa que sea necesaria y suficiente.

No obstante, la tasa de recuperación con tratamientos biológicos es alta (60 a 80 % según el tipo de tratamiento), lo que implica que este tipo de terapias actúa sobre un denominador más o menos común, a pesar de la diversidad de maneras o caminos etiológicos probables.

La teoría etiopatogénica de Akiskal y McKinney, que representa un serio intento de integración, explica la depresión como el resultado -o contracara clínica- de varios procesos que se interrelacionan dinámicamente entre sí y convergen en una "vía final común psicobiológica" en aquellas áreas del diencéfalo que modulan el humor, la activación o arousal, la función psicomotora y la motivación. En esta vía final común efectuaría el antidepresivo su acción correctora.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-2. Depresión / Clasificación

Clasificación

Las clasificaciones de las depresiones han implicado, históricamente, una toma de posición ante dos cuestiones interrelacionadas: la existencia de uno o varios trastornos depresivos y la delimitación del aspecto endógeno.

Sin considerar las depresiones sintomáticas, durante largo tiempo se ha discutido la unicidad de las depresiones, entre dos posturas o modelos principales:

- El modelo continuo o dimensional supone que las distintas exteriorizaciones clínicas representan meramente diferencias de gravedad de un solo trastorno. Este modelo estuvo defendido, en principio, por la escuela psiquiátrica inglesa, por las corrientes psicodinámicas y, más tarde, por los enfoques cognitivistas. Para este tipo de orientación, la diferencia entre una depresión psicótica -manifiestamente delirante- y una depresión reactiva o neurótica es que la primera es más grave.

- El modelo categórico o tipológico postula que distintas presentaciones clínicas implican diferentes trastornos. Prefigurado por Kraepelin, aparece con fuerza dogmática en la escuela alemana de Heidelberg, y da pie a la dicotomía entre depresiones endógenas o vitales y reactivas. Ambas posturas derivan, en última instancia, de la añeja controversia psiquiátrica entre nominalismo y realismo.

El concepto "endógeno" indicaba que la aparición de los síntomas no estaba ligada a factores externos sino en relación directa con factores internos, presumiblemente biológicos, complementándose con la noción de que su cuadro clínico debía ser más o menos característico, por lo común más severo.

La distinción categorial entre depresiones unipolares y bipolares, ha terminado por conquistar una mayoritaria aceptación internacional, debido a sus características clínicas evolutivas y terapéuticas. La discusión entre los modelos dimensional y categórico se trasladó, entonces, al campo de las depresiones unipolares.

Sin embargo, el concepto de lo "endógeno" se tornó muy complejo de delimitar en el caso de los trastornos unipolares. Alrededor del 40 % de las depresiones llamadas endógenas reconocen precipitantes psíquicos, y esto sin tener en cuenta los fenómenos inconscientes (como duelos antiguos reactivados por cualquier tipo de situación vital). De allí la aparición de términos como "distimia endorreactiva" de Weitbreth o "depresión endogenomórfica", de Donald Klein.

Sólo a partir de 1980, con la publicación del DSM-III, donde no se postulan los trastornos mentales con límites cerrados, se pudo comenzar a hablar de una fenomenología común en la psicopatología y la psiquiatría internacional de la depresión. Pretendidamente ateoórico, es en realidad empiricista: hace abstracción de los fenómenos psicodinámicos (es

PSIKOLIBRO

decir, del conflicto o procesos entre las distintas instancias del aparato psíquico -yo, superyó, ello- o consciente vs. inconsciente), pero ha permitido que, pese a las diferencias teóricas, los psiquiatras se pongan de acuerdo en lo que describen.

Desde el punto de vista de la psicofarmacología, fue un avance sustancial al poder comparar las investigaciones clínicas de distintos países. Cabe acotar que la inmensa mayoría de los trabajos de investigación clínica sobre efectos de los antidepresivos utiliza los criterios del DSM-IV en vigencia.

Los DSMs a partir del III-R reconocen la bipartición entre unipolares y bipolares, con lo que postulan una perspectiva categórica. En lo que respecta a las unipolares, se tornan decididamente dimensionales: la diferencia entre depresión mayor y distimia es sólo de grado, y la "melancolía" queda meramente como una notación adicional.

El ICD-10, para cuya redacción los expertos europeos realizaron un esfuerzo considerable, muestra aceptación por los principios clasificatorios norteamericanos y divide a las depresiones unipolares en severas y leves. Con respecto a la delimitación de lo endógeno, prácticamente desaparece, limitándose a consignar, en las depresiones "severas", que están acompañadas de los llamados síntomas biológicos o endogenomórficos".

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos /

6-3. Teorías biológicas de la depresión

6-3. Teorías biológicas de la depresión

A fines de la década del '70 se había perfilado, pese a múltiples críticas de tipometodológico, la división entre depresiones "noradrenérgicas" y "serotoninérgicas" según el presupuesto respectivo de su hipofunción. Pasaron más de 20 años para incorporar el concepto del efecto de largo plazo de los antidepresivos, a través de las modificaciones no sólo de los neurotransmisores sino también de la transcripción genética.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos /

6-3. Teorías biológicas de la depresión / Teoría de las aminas biógenas

Teoría de las aminas biógenas

La teoría que sostiene la depleción de noradrenalina y/o serotonina como fisiopatogénesis de la depresión está basada en que las drogas que inducen depleción monoamínica, como la reserpina y la alfa-metil-paratiroxina, pueden generar estados depresivos en humanos. Por otra parte, otros fármacos son capaces de incrementar la disponibilidad de dichos neurotransmisores en la sinapsis y mejorar o inhibir síntomas depresivos. Estos efectos pueden provocarse por los tricíclicos clásicos, por los inhibidores de la recaptación serotoninérgica o por la inhibición de la MAO.

Schildkraut la denominó "hipótesis catecolamínica de los desórdenes afectivos", suponiendo que las depresiones, o buena parte de ellas, estaban asociadas a una deficiencia de catecolaminas, particularmente noradrenalina. Adelantó que tal disminución podría deberse a diversos factores como fallas en la síntesis, exceso del catabolismo o pérdida de la sensibilidad de los receptores. El mayor metabolito de la noradrenalina (NA) en el cerebro humano es el MOPEG (3-metoxi-4-hidroxifenilglicol). Se lo puede detectar en orina, habiendo llegado a suponerse que el MOPEG urinario tenía procedencia cerebral en una proporción de alrededor del 50 % al 80 %.

Las primeras determinaciones en pacientes bipolares arrojaron resultados disminuidos en la fase depresiva y más altos que los controles en la fase maníaca. En el caso de los unipolares, se encontraron pacientes con niveles altos y otros con MOPEG bajo, como si existiera una subdivisión.

La hipótesis serotoninérgica o indolamínica de la depresión ha sido formulada de diversas maneras. Además del modelo equiparable al del déficit noradrenérgico, se ha propuesto también que su deficiencia aumenta la vulnerabilidad tanto a la depresión como a la manía, más precisamente de una hipótesis "permisiva", en la que su déficit haría factible la descompensación psíquica ante un aumento de NA (manía) o su disminución (depresión).

Los primeros estudios post mortem de cerebros de deprimidos suicidas dieron pruebas de una disminución del contenido de serotonina (5-HT), lo cual ha sido confirmado en las investigaciones ulteriores, aunque, como se verá, ello resultó ser independiente de la presencia o no de depresión.

Las mediciones del ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA, principal metabolito de la 5-HT) en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con depresión permitieron determinar que estaba disminuido en un grupo de ellos.

Las evidencias que apoyaban esta hipótesis eran las siguientes:

1. Los pacientes con 5-HIAA bajo en el LCR tendían a presentar niveles altos de MOPEG en orina y viceversa.
2. El MOPEG bajo (hipotético déficit de NA) parecía predecir buena respuesta a la imipramina, predominantemente noradrenérgica in vitro, y mala respuesta a la amitriptilina, conocida como serotoninérgica.

3. Se había encontrado que un nivel bajo de 5-HIAA en LCR (hipotético déficit en 5-HT) se asociaba a buena respuesta a la clomipramina (inhibidor de la recaptación de 5-HT). Inversamente, el 5-HIAA alto podría predecir respuesta a la nortriptilina (de acción predominante sobre NA).

4. La administración de dextroanfetamina, potente inhibidor de la recaptación NA, producía una mejoría transitoria en los deprimidos, que se correlacionaba con una buena respuesta ulterior a la imipramina o a la desimipramina. También se informó sobre una correlación entre este tipo de respuesta y MOPEG bajo.

Lamentablemente, más adelante aparecieron investigaciones que no permitieron sostener esta versión, tal como se la formulaba, y actualmente se hace bastante difícil describir un corpus teórico biológico coherente, tramado y de suficiente consenso.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-3. Teorías biológicas de la depresión / Noradrenalina y depresión

Noradrenalina y depresión

Se supuso que en la depresión había un déficit funcional de noradrenalina, y en la manía, un exceso. Se puede medir la función noradrenérgica a través de la misma NA y sus metabolitos, así como a través de la respuesta de sus receptores. El MOPEG, como se lo suponía de origen predominante central, ha sido el metabolito más estudiado.

Los problemas metodológicos relacionados con la producción del MOPEG han sido numerosos, debido a los factores inespecíficos que median en ella:

su elaboración en el líquido cefalorraquídeo depende, mayoritariamente, de la médula espinal, por lo que su determinación dependerá de la altura a la que se realice la punción;

su nivel plasmático requiere de determinaciones múltiples por sus variaciones circadianas;

el dato aislado en la orina de 24 horas parecía ser un buen índice, pero resulta afectado por el sexo, la edad, la dieta, el consumo de tabaco y de cafeína, de la posición corporal, del monto de ejercicio físico y de la hipotensión ortostática. Todo ello contribuye a disociar la producción central de la periférica ya que una parte, que proviene del cerebro, se convierte en ácido vanilmandélico (VAM) en la periferia, por lo que la contribución de producción central, medida en la orina, sería para algunos

autores sólo del 20 %.

De investigaciones posteriores, en las que se utilizó espectroscopia de masa y medición concomitante de noradrenalina, surgen indicios opuestos a la suposición inicial: la función noradrenérgica podría estar en realidad aumentada. En estudios de líquido cefalorraquídeo efectuados en pacientes que luego cometieron suicidio por medios violentos se halló, además de una concentración reducida de 5HIAA, elevación del MOPEG. Estos hechos sólo tienen explicaciones conjeturales: las mediciones más nuevas se han hecho en pacientes que al acudir a centros terciarios son en realidad más resistentes. Otra posibilidad es que exista heterogeneidad biológica. De hecho, la reducción del MOPEG urinario es más característica de las depresiones de los pacientes bipolares 1, mientras que para el caso de los bipolares 11 y los unipolares se encuentra una gran dispersión de las cifras, mayor que en los controles, existiendo valores tanto altos como intermedios bajos.

Para los cuadros bipolares la NA y sus metabolitos se encuentran aumentados en la fase maníaca con respecto a la depresiva (4).

Los antidepresivos, sin tener en cuenta su perfil bioquímico, inducen una reducción de la excreción urinaria del MHPG. Esta reducción se produce tanto en los pacientes que responden como en los que no responden al tratamiento.

Sobre las pruebas psiconeuroendocrinológicas ver capítulo 2.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-3. Teorías biológicas de la depresión / Teoría de la disregulación noradrenérgica

Teoría de la disregulación noradrenérgica

Esta teoría intenta salir del enfoque cuantitativo ("demasiada o poca" NA) para entrar en una perspectiva sistémica: la dinámica noradrenérgica podría perturbarse no en más ni en menos, sino en cómo está regulada. La disregulación implicaría alta variabilidad, inestabilidad, respuestas inapropiadas a los estímulos y desincronización en relación con los biorritmos. Su modelo sería similar al de la diabetes de tipo II, en la que la insulinemia no está necesariamente disminuida sino que puede encontrarse también normal o aumentada, por lo que la cantidad de insulina de forma aislada no puede dar cuenta de la fisiopatología.

Las alteraciones se encuentran en la regulación de la función (capacidad de respuesta,

sensibilidad y número de receptores insulínicos, etc.).

Los receptores alfa-2 presinápticos inhiben la liberación de NA, lo cual es una respuesta regulatoria o buffer ante la concentración creciente de NA en la sinapsis, producto del proceso de liberación. La disminución de su sensibilidad podría conducir a una menor amortiguación de la liberación (respuestas pobremente moduladas ante el estrés), y una capacidad disminuida para retornar a los niveles basales una vez desaparecido el estímulo.

El MOPEG, en lugar de estar aumentado o disminuido, tendría una excreción errática, con mayores fluctuaciones y variaciones diarias.

La respuesta del sistema noradrenérgico a los estímulos ambientales se puede hacer menos selectiva: la NA plasmática aumenta menos, ante estímulos dolorosos, en los deprimidos que en los controles. Por el contrario, el ejercicio físico, irrelevante en sujetos normales, aumenta el monto de excreción urinaria de MOPEG en pacientes con depresión mayor. Esto podría ser análogo a una pérdida de la capacidad de discriminar entre "ruido" y "señal", capacidad en la que se sabe interviene el locus coeruleus, principal concentración de neuronas noradrenérgicas.

Las implicancias de este modelo son especulativas: el sistema noradrenérgico intervendría en las respuestas afectivas a los estímulos ambientales significativos, en la respuesta al estrés, en la generación de activación (arousal), en las vivencias de placer, etc. En la vulnerabilidad a la depresión estaría involucrada una inestabilidad del sistema (hiposensibilidad alfa-2) con escasa capacidad de discriminación.

Los estímulos depresógenos generarían un aumento de la frecuencia de disparo de las células noradrenérgicas del locus coeruleus, con una disminución secundaria de la cantidad de NA por impulso en respuesta a la consiguiente depleción del pool, lo que a su vez tiende a incrementar los disparos a la manera de un feedback positivo.

El aumento de actividad podría generar hiperarousal y la caída del pool, síntomas vegetativos y anergia.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos /

6-3. Teorías biológicas de la depresión / Serotonina y depresión

Serotonina y depresión

Se especula desde hace tiempo con que parte de la patogenia de la depresión puede tener que ver con alteraciones en la neurotransmisión serotoninérgica. De hecho, esta indolamina interviene en la regulación de una serie de funciones que se encuentran alteradas en la depresión: apetito, sueño, actividad sexual, ánimo, etcétera.

El lanzamiento al mercado de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS), el descubrimiento de múltiples subtipos de receptores serotoninérgicos y la posibilidad de correlaciones psicopatológicas de cada uno de ellos están marcando en la actualidad una gran aceleración en la investigación sobre el papel normal y patológico de esteneurotransmisor.

Varios estudios apoyaron la posibilidad de una disminución de la cantidad de 5-HT en el sistema nervioso de los pacientes con depresión. A investigaciones que determinaban concentraciones bajas de 5-HIAA en LCR, se les contraponían otras de igual metodología y resultados normales.

Posiblemente, la explicación de las discrepancias esté dada por la relación entre cantidad de serotonina y otros aspectos de la conducta, como el suicidio. Asberg y sus colegas encontraron, de forma inesperada, en 1976, un incremento de los suicidios en un subgrupo de deprimidos con 5-HIAA bajo en LCR. La disminución del 5-HIAA se repitió en otros grupos diagnósticos asociados a conducta suicida, por lo que se concluyó considerando a la serotonina como un marcador biológico de riesgo de suicidio, status que hasta hoy mantiene: rasgo bioquímico predictivo de un bajo umbral de disparo de la conducta suicida, independientemente del contexto nosológico en el que se efectúe.

Sin embargo, el déficit del 5-HIAA era proporcional al grado de violencia con el que se había efectuado el suicidio, lo que ha llevado a su estudio en la violencia heteroagresiva donde también los índices de función 5-HT parecen encontrarse disminuidos. La lista de desórdenes en los que se supone una función serotoninérgica disminuida ha sido considerablemente ampliada.

Las alteraciones que se están encontrando en el sistema serotoninérgico de los pacientes con depresión, y cuya presencia puede tener valor patogénico o ser marcador de vulnerabilidad pueden agruparse como sigue:

Disminución presináptica de la disponibilidad de 5-HT:

- Niveles plasmáticos disminuidos de L-triptofano, en relación a los aminoácidos que compiten por su pasaje al líquido cefalorraquídeo.
- Aumento del catabolismo periférico del L-triptofano.

Aumento del número o sensibilidad del receptor 5-HT₂:

- Aumento del número de receptores 5-HT₂ plaquetarios en pacientes con depresión.

- Aumento del número de receptores 5-HT₂ en corteza frontal de pacientes suicidas con depresión.
- Disminución de la capacidad de los antagonistas 5-HT₂ para inducir sueño de ondas lentas.
- Aumento de la secreción de cortisol inducida por L-triptofano.
- Disminución del número o sensibilidad del receptor 5-HT_{1A}:
- Disminución de la secreción de cortisol inducida por ipsapirona.
- Respuestas prolactínicas aplanadas al triptofano, fenfluramina o clomipramina.
- Disminución del número de receptores 5-HT₁ en tejido hipocámpico en estudios postmortem.

Se suele considerar como prueba de la hipótesis serotoninérgica el hecho de que todos los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina que se conocen son antidepresivos. Sin embargo, esto no resulta una verdadera prueba sino sólo un indicio, ya que son también antiobsesivos.

Sin embargo, los antidepresivos, ya que tienden a aumentar la función 5-HT_{1A} y disminuir la 5-HT₂, producen modificaciones de largo plazo que parecen oponerse a aquellas alteraciones detectadas en los receptores.

Como síntesis, puede decirse que varios indicios apuntan a la existencia de un mal funcionamiento de la neurotransmisión serotoninérgica en la depresión, aunque la complejidad de dicho sistema impide por el momento la dilucidación de una fisiopatología clara. Como ejemplo, una teoría coherente deberá explicar por qué la facilitación de la transmisión 5-HT tiene efectos antidepresivos (ver cap. 6-17), y el bloqueo de algunos receptores, como el 5HT₂ y el 5-HT₃, efectos ansiolíticos, pese a que es frecuente la asociación entre depresión y ansiedad.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-3. Teorías biológicas de la depresión / Dopamina y depresión

Dopamina y depresión

Algunas investigaciones conducen a la suposición de que la actividad dopaminérgica

podría estar disminuida en algunas formas de depresión y aumentada en la manía, aunque el soporte experimental es de menor envergadura, en comparación con los neurotransmisores anteriores. Los indicadores que aparecen alterados, como el metabolito ácido homovanílico (AHV) en LCR, estarían más bien en relación con el grado de agitación o retardo psicomotor.

La L-dopa tiene un moderado efecto antidepresivo, sobre todo en pacientes que presentan retraso psicomotor, lo cual parecía correlacionarse con niveles bajos de AHV en LCR. El grupo de Van Praag encontró que la respuesta estaba relacionada más con el funcionamiento motor y el nivel de iniciativa, que con el ánimo y la capacidad de experimentar placer.

Tanto la bromocriptina como el piribedil (agonista postsináptico) mostraron en algunos estudios respuestas antidepresivas. Estos agonistas pueden inducir switch maníaco y, por el contrario, los bloqueantes dopaminérgicos pueden generar depresión.

Antidepresivos eficaces, como el amineptino y el bupropion, resultan inhibidores de la recaptación de dopamina, y se considera que varios tratamientos antidepresivos mejoran la transmisión dopaminérgica mesolímbica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-3. Teorías biológicas de la depresión / Acetilcolina y depresión

Acetilcolina y depresión

Janowsky propuso que la depresión podría ser un resultado del predominio de la actividad colinérgica en relación con la adrenérgica. En la manía sucedería el desbalance opuesto.

La fisostigmina (agonista colinérgico) indujo en pacientes maníacos un descenso importante -si bien breve- de la sintomatología. Ello se asoció a que los antidepresivos en uso en aquella época tenían propiedades anticolinérgicas. El "rebote" colinérgico, por su suspensión brusca, inducía también la depresión.

Por el contrario, la administración de colinomiméticos, como la arecolina, produce un acortamiento de la latencia REM e induce respuestas de ACTH y cortisol.

La aparición de muchos antidepresivos eficaces que no son anticolinérgicos, e informes que desacreditaban el presunto efecto antimaniaco de la fisostigmina, han hecho que este modelo pierda popularidad.

Actualmente, algunos indicios de una supersensibilidad de los receptores muscarínicos

en la depresión, reportes (no del todo replicados) de que el cerebro de los suicidas tiene más receptores muscarínicos, así como el conocimiento de que las drogas colinomiméticas producen un aumento de la liberación de CRH, han puesto un cierto nuevo interés en esta teoría.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-3. Teorías biológicas de la depresión / Disregulación neurobiológica del estrés

Disregulación neurobiológica del estrés

El eje límbico-hipotalámico-hipofiso-suprarrenal es foco de mucha especulación, no sólo por la alteración demostrable en el test de supresión de la dexametasona, sino porque la hipercortisolemia es uno de los hallazgos biológicos más constantes en el episodio depresivo mayor.

A partir de 1980, comenzaron a aparecer modelos teóricos integrados, que vinculaban los mecanismos de regulación biológica del estrés a la perturbación depresiva.

En la depresión hay hipercortisolemia, pero el ACTH no está elevado. Se encontró que la respuesta de ACTH a la infusión de CRH está aplanada, mientras que de forma paralela la respuesta del cortisol es normal (o sea, exagerada en relación con el estímulo por ACTH).

Este extraño equilibrio, característico de la depresión, en el que la ACTH es poco reactiva y el cortisol hiperreactivo, se explica porque, en un principio, existe una producción excesiva de CRH, con una hipersecreción de ACTH secundaria a dicho aumento de CRH. La glándula suprarrenal termina por hacer una hiperplasia o hiperreactividad al ACTH.

El feedback inhibitorio, a nivel GRH, no es operante y la célula corticotrópica de la hipófisis termina siendo tomada entre influjos adrenales inhibitorios (cortisol) e hipotalámicos excitatorios (CRH que continúa alimentado), resultando en un valor normal, pese a la hipercortisolemia.

El hallazgo de concentraciones elevadas de CRH en LCR de pacientes depresivos apoya esta posibilidad. La elevación aparece en alrededor del 50 % de los pacientes, y resulta aparentemente específica del trastorno.

Otras evidencias son que los receptores de CRH se encontraron disminuidos en el lóbulo frontal de suicidas y que la terapia electroconvulsiva disminuyó la concentración de CRH en el LCR de pacientes que respondieron al tratamiento.

En contraste, en la enfermedad de Cushing existe una hiperproducción de la célula

corticotrópica que escapa de la reducción del influjo CRH. La célula CRH está normalmente inhibida por el cortisol circulante en exceso, pero la producción de ACTH continúa igual. En la enfermedad de Cushing la respuesta ACTH de la célula corticotropa a la infusión de CRH está aumentada.

Los efectos que se han observado del neuropéptido CRH indican claramente su participación en la respuesta de estrés, así como prefiguran la alteración depresiva. Justamente, muchos de los síntomas biológicos de la depresión se asemejan a una respuesta crónica de estrés que no encuentra contrarregulación (ver cap. 2).

El exceso de la producción de CRH sería facilitado por el estrés crónico. Las pérdidas o situaciones reiteradas de estrés agudo, en la época del desarrollo, incidirían en la disfuncionalidad del eje, provocando, por ejemplo, pérdida de los receptores de glucocorticoides. Esto implicaría un daño en el feedback negativo que debe frenar la producción de CRH, conduciendo a su hipersecreción crónica y también al aumento de la cosecreción de arginina-vasopresina, para producir la sobrecarga del eje hipotálamo-hipofisopararrenal característica de la depresión.

Asimismo, dado el papel obvio (aumento del alerta e inhibición vegetativa) que tiene el locus coeruleus en la generación de la misma respuesta, se ha postulado que dicho núcleo se retroalimentaría positivamente con el eje CRH-hipófisis, coordinando uno la preparación conductual y el otro, la física. En este modelo, el locus coeruleus debe estar en hiperfunción crónica, al igual que el eje adrenal, lo que es uno de sus puntos aún no suficientemente validados. La acetilcolina estimula a ambos.

Hay estrechas relaciones recíprocas con las otras aminas biógenas. El GABA inhibe al locus coeruleus, cuyo principal transmisor es la noradrenalina. Los corticoides desensibilizan al receptor 5-HT_{1A} y aumentan la función del 5-HT₂, así como aumentan el catabolismo del triptófano. La depleción de serotonina reduce la retroalimentación negativa sobre la célula CRH.

No debemos olvidar que la ansiedad es frecuentemente una manifestación predominante de la respuesta al estrés. Algunos asocian este exceso de CRH a un sustrato común de la depresión y la ansiedad.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-4. Mecanismo de acción de los antidepresivos

6-4. Mecanismo de acción de los antidepresivos

Los mecanismos agudos de los antidepresivos sobre los receptores son "fenómenos de iniciación, y la "adaptación" de determinado sistema neuronal es lo que produce la respuesta terapéutica. Se ha encontrado que el tratamiento crónico con antidepresivos altera la distribución subcelular de proteoquinasa A, dependientes de AMPc, de una manera que sugiere que se han trasladado del citoplasma al núcleo (transcripción genética de largo plazo).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos /

6-4. Mecanismo de acción de los antidepresivos / Teorías presinápticas

Teorías presinápticas

Cuando se conoció la propiedad farmacodinámica de los tricíclicos de inhibir la recaptación de monoaminas y se estableció que los MAO interferían con su catabolismo, se generaron las primeras teorías acerca del mecanismo de acción de los antidepresivos: inducción de una mayor disponibilidad de aminas biógenas en la sinapsis.

En este modelo, los antidepresivos "reponen" un neurotransmisor que se supone disminuido, actuando sobre la neurona presináptica. Como lógica consecuencia de las primeras teorías biológicas farmacocéntricas, surgieron las siguientes hipótesis:

- Algunos antidepresivos aumentan la disponibilidad de NA en las sinapsis.
- Algunos antidepresivos aumentan la disponibilidad de 5-HT en las sinapsis.
- Los antidepresivos restauran el balance acetilcolino-monoaminérgico.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos /

6-4. Mecanismo de acción de los antidepresivos / Teorías de los receptores

Teorías de los receptores

Al tiempo aparecieron datos que contradecían un enfoque así de simple. En primer lugar,

la inhibición de la recaptación de monoaminas es un fenómeno que se produce en agudo (horas), mientras que los antidepresivos demoran semanas en actuar, por lo que los patrones temporales de la acción terapéutica antidepresiva y del presunto mecanismo no coinciden.

Los estudios posteriores sobre efectos a largo plazo de los antidepresivos no demostraron ningún patrón consistente de acción de los tricíclicos clásicos sobre el turn-over de NA o 5-HT. Los IMAO son capaces de aumentar la NA y 5-HT cerebrales en tratamiento agudo, pero no en 21 días de administración

Las anfetaminas, la cocaína y la clorpromazina son inhibidores de la recaptación monoamínica y no son antidepresivos eficaces.

Inversamente, drogas no inhibitoras de la recaptación como el iprindol, actúan sin que se haya podido demostrar que incrementen la disponibilidad de neurotransmisores, su cantidad o afecten su metabolismo.

El énfasis pasó de los neurotransmisores a los receptores, de los fenómenos presinápticos a los postsinápticos. Las primeras modificaciones que se encontraron involucraban a los receptores, y los estudios realizados determinaron dos tipos de farmacodinamismos, que son los que cuentan con más consenso en la actualidad: la desensibilización-despoblamiento de los receptores y el aumento de la eficacia de la vía serotoninérgica mediada por alteraciones en los receptores.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos /

6-4. Mecanismo de acción de los antidepresivos / Acciones sobre los receptores adrenérgicos

Acciones sobre los receptores adrenérgicos

El primer cambio adaptativo que se identificó como producto de la administración crónica de antidepresivos fue que los receptores beta terminaban generando menos AMP cíclico ante su ocupación por NA. Esto es lo que se entiende por desensibilización o subsensibilización del receptor, que de esta manera se vuelve menos potente en estimular la producción del segundo mensajero.

Luego, se encontró una disminución del número de receptores en el cerebro de ratas tratadas crónicamente. Esta disminución del número de receptores se conoce con el término de "down-regulation" (podría traducirse como "despoblamiento") y no debe confundirse con lo anterior. Ambas modificaciones, como se ve, redundan en el mismo resultado que es una menor amplificación de la señal a nivel postsináptico. Aquí sí se trata de acciones que presentaban una latencia más larga, cumpliéndose mejor la cronología de

la acción clínica.

Se halló posteriormente que el mecanismo era compartido por antidepresivos que no influían sobre la recaptación de NA como el iprindol y la zimelidina, así como por el electroshock y la privación del sueño REM, lo que implicaba que la acción se podía cumplir también sin aparente intención del lado presináptico.

Si bien este mecanismo de despoblación-desensibilización es común a una mayoría de drogas antidepresivas, no se cumplen todas las predicciones del modelo:

- a) Si estos receptores estuvieran hipersensibles en la depresión, como puede deducirse, los beta-bloqueantes producirían mejoría en cuestión de horas y empeoramiento en el largo plazo. Lo primero no está de acuerdo con la experiencia clínica y la incidencia de depresión entre quienes son tratados con bloqueantes es muy baja.
- b) El mecanismo no es siempre necesario: la fluvoxamina, bupropión y trimipramina no inducen desensibilización ni despoblamiento beta. El citalopram y la paroxetina producen, por el contrario, superpoblación beta.
- c) También puede no ser suficiente: la clorpromazina y la amfetamina ocasionan despoblamiento beta, y no son antidepresivos

Estudios más modernos sobre los efectos adaptativos de largo plazo, al menos en relación a los tricíclicos, van delineando un panorama más completo de lo que sucede tras semanas de tratamiento en las sinapsis noradrenérgicas.

El receptor alfa-1 presináptico es inhibitorio; actúa deteniendo la liberación de NA cuando es estimulado por la misma, por lo que la disminución de su función aumenta el bombardeo sináptico de NA.

No se conocen las implicancias funcionales de la up-regulation del receptor alfa-1 (postsináptico), aunque se supone que podría representar una adaptación a la acción de bloque que tienen los tricíclicos. No todos los antidepresivos incrementan su función.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-4. Mecanismo de acción de los antidepresivos / Acciones sobre los receptores serotoninérgicos

Acciones sobre los receptores serotoninérgicos

Muchos antidepresivos originan un despoblamiento del receptor 5-HT₂. Varios de ellos son aún más potentes en el bloqueo de este receptor que para la inhibición de la recaptación (ejemplos de la trimipramina, trazodone y nefazodone). Curiosamente, el receptor 5-HT₂ tiene la propiedad de despoblarse al sufrir bloqueo persistente. Esta acción puede ser de importancia para la cualidad antidepresiva de una molécula, pero se sabe que el electroshock produce un cambio opuesto.

El gran número de receptores a la serotonina descubiertos en los últimos años ha complicado enormemente la farmacología de este neurotransmisor. Se habla de al menos 15, con distintas localizaciones pre y postsinápticas.

La familia 5-HT₁ está acoplada en forma negativa a la adenilciclasa y los receptores 5-HT₄, 5-HT₆ y 5-HT₇ en forma positiva. Por lo tanto, estos subtipos controlan los niveles de AMP cíclico. La familia 5-HT₂ activa la fosfolipasa C (PLC), que cataliza la hidrólisis del fosfatidilinositol, generando otros segundos mensajeros como inositol trifosfato (IP₃) diacilglicerol (DAG).

Los 5-HT₃ son los únicos que están unidos en forma directa a un ionóforo. No se conoce bien todavía la función de los demás subtipos.

El estudio con microinstrumental de la neurofisiología de las neuronas serotoninérgicas de rafe y sus eferentes postsinápticos ha permitido establecer otra de las teorías más aceptadas del mecanismo de acción de los antidepresivos: la facilitación de la función de vías serotoninérgicas.

Este efecto fue descubierto por el grupo de De Montigny estudiaron la respuesta de la neurona piramidal del hipocampo -eferencia postsináptica- la microinyección de serotonina o a la estimulación de la vía aferente (neurona serotoninérgica propiamente dicha) cuyo origen está en los núcleos del rafe. Después de tratamiento prolongado con antidepresivos, aparece como modificación adaptativa una mayor respuesta fisiológica a la serotonina. Lo que se registra no se debe en principio a un receptor en particular, sino a un interjuego de varios tipos de receptores. Estudios posteriores confirmaron este efecto en otras zonas cerebrales y en un raudal de tratamientos antidepresivos.

El estudio del mecanismo de acción de los IRSS ha permitido conocer más en profundidad lo que sucede en este sistema de neurotransmisión. La presencia de serotonina en el medio extracelular presináptico desencadena mecanismos de contrarregulación que tienden a disminuir su liberación. Se conocen al menos tres de ellos:

- a) Los receptores 5-HT_{1A} ubicados en las dendritas y soma de las neuronas (autorreceptores somatodendríticos) de los núcleos del rafe inducen una disminución de la frecuencia de disparo, estado basal.
- b) Los receptores 5-HT_{1B} (5-HT_{1D} en el hombre) de localización en el botón presináptico inhiben la liberación de serotonina, que se produce a cada disparo.
- c) Receptores 5-HT_{1A} y otros no bien identificados producen una caída en la actividad de la triptofano-hidroxilasa.

Al inhibirse la recaptación, aumenta la concentración extracelular de serotonina.

La mayor presencia de serotonina activa estos receptores inhibitorios, con lo que la frecuencia de disparo y la cantidad de 5-HT liberada por impulso disminuyen, equilibrándose nuevamente el sistema. De tal modo, en agudo se detecta sólo un pequeño y transitorio aumento de serotonina en las áreas diana.

En el largo plazo la situación cambia radicalmente, porque se produce una desensibilización de estos receptores (5-HT 1A somatodendrítico y 5-HT 1D beta). El resultado es que la inhibición de la recaptación prosigue pero se ha debilitado el feedback negativo.

Se ha recuperado la frecuencia de disparo y la cantidad de neurotransmisor que se libera, por lo que la neurona presináptica aumenta en forma neta su actividad de modo que, por ejemplo, la concentración extracelular de 5-HT se multiplica hasta 6 veces en la corteza frontal de los animales de experimentación.

Los IMAO, a la par de interrumpir la degradación intracitoplasmática del neurotransmisor, genera también en el largo plazo una desensibilización de los receptores 5-HT 1A somatodendríticos, no así la de los 5-HT 1D, exclusiva de los IRSS. También disminuyen la sensibilidad del heterorreceptor 5-HT 1A presináptico, otro inhibidor de la liberación de serotonina.

Los tricíclicos clásicos, los antidepresivos que no inhiben recaptación como la mianserina y el iprindol parecen facilitar la función serotoninérgica directamente en la postsinapsis, tras 2 o 3 semanas de administración.

El electroshock produce lo mismo, tras varias aplicaciones (como lo muestra la clínica, uno solo no es efectivo). La privación del sueño sensibiliza la postsinapsis a la serotonina en una noche, también en paralelo con lo que sucede clínicamente.

Por lo que se sabe, todos estos tratamientos son capaces de ejercer esta acción fisiológica a través de la inducción de una supersensibilidad de los receptores 5-HT 1A postsinápticos. Este receptor, además de estar conectado, en forma inhibitoria a la adenilciclasa, cierra canales de calcio tipo L por intermedio de la proteína Go, lo que implica un efecto hiperpolarizante (la serotonina es inhibitoria a nivel límbico, o sea que se facilita su acción fisiológica). La mianserina actuaría además de postsinápticamente bloqueando al heterorreceptor 1A presináptico de la terminal serotoninérgica.

El receptor 5HT2 produce, además de activación del ciclo del inositol fosfato, cierre de canales de potasio dependientes de voltaje, lo que aumenta la electropositividad de la célula diana. Su bloqueo primero, y su despoblamiento luego, tiene consecuencias hiperpolarizantes, lo que se suma a la acción del receptor anteriormente mencionado.

Datos más recientes implicarían también al receptor 5-HT2, cuya sensibilidad para inducir aumento del AMPc aumentaría en la corteza frontal, con cualquier perfil farmacodinámico

en agudo del antidepresivo.

En conclusión, las evidencias disponibles apuntan a que una importante mayoría de los tratamientos estudiados comparte la propiedad de facilitar la transmisión serotoninérgica. Se conoce el papel que cumplen algunos receptores en este cambio, pero no se sabe qué sucede con la mayoría de los mismos, que a veces parecen tener algunas acciones que se oponen, como por ejemplo las acciones facilitadas para la producción del AMPc, del 5-HT2 7 y para la inhibición de su formación por parte del 5-HT 1A.

Ha quedado claro desde la experimentación animal que el despoblamiento de los receptores beta-adrenérgicos necesita como prerrequisito un sistema serotoninérgico intacto y que las lesiones del sistema noradrenérgico, impiden la acción de los antidepresivos sobre los receptores 5-HT en el largo plazo (22, 23), lo que introduce en algo largamente conocido, como que los sistemas de neurotransmisión funcionan en forma muy interrelacionada por más que se trate de estudiarlos por separado.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-4. Mecanismo de acción de los antidepresivos / Acción sobre otros receptores

Acción sobre otros receptores

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-4. Mecanismo de acción de los antidepresivos / Acción sobre otros receptores / Dopamina

Dopamina

El interés por los mecanismos dopaminérgicos fue posterior al nacimiento de los tricíclicos, que tienen una acción menor sobre la recaptación de DA. Surge a partir de la aparición de un antidepresivo eficaz, el nomifensin, que resultaba un potente bloqueador de la recaptación DA.

Se constató que los antidepresivos, tras algunas semanas de tratamiento, potencian el efecto sobre la motilidad de los agonistas dopaminérgicos como el quinpirol, sin potenciar la aparición de estereotipias. Esto quiere decir que sensibilizan la vía mesolímbica en forma selectiva (las estereotipias se originan en el estriado). Hubo alguna discusión sobre si este efecto se debía a una desensibilización del autorreceptor D, o a una supersensibilidad de los receptores D2/D3 pero la tendencia actual es a pensar en esto último. No se trata de una superpoblación sino de un aumento de la sensibilidad.

En síntesis, la mayoría de los tratamientos antidepresivos, sin tener en cuenta el sitio en el que inician su acción, potencian la neurotransmisión dopaminérgica en el sistema mesolímbico. Como la incapacidad de experimentar placer y el retraso psicomotor son síntomas principales en las depresiones, los mecanismos por los cuales los antidepresivos interactúan con este sistema podrían ser importantes.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-4. Mecanismo de acción de los antidepresivos / Acción sobre otros receptores / GABA

GABA

Se ha encontrado curiosamente que la mayoría de los antidepresivos, así como el electroshock, la privación del sueño y las triazolobenzodiazepinas, producen una superpoblación de receptores GABA/β. Es posible que esto mejore la transmisión noradrenérgica, en virtud de que dichos receptores también se ubican en las terminales noradrenérgicas. Los cambios en la transmisión GABAérgica pueden ser secundarios a los mecanismos monoaminérgicos. La presunta participación de la transmisión GABA ha conducido a ensayos con agonistas como el progabide y fengabine, los que preliminarmente parecen tener propiedades antidepresivas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-4. Mecanismo de acción de los antidepresivos / Acción sobre otros receptores / Acetilcolina

Acetilcolina

Los antidepresivos, incluyendo a los IRSS cuya acción anticolinérgica es prácticamente ausente para la mayoría de ellos, parecerían producir un despoblamiento de los receptores muscarínicos M2 dejando abierta la posibilidad de que parte de sus acciones, aunque no primarias, estén mediadas por este sistema.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-4. Mecanismo de acción de los antidepresivos / Acción sobre otros receptores / Glutamato

Glutamato

Teniéndose un mayor conocimiento sobre este neurotransmisor, van surgiendo hipótesis que lo involucran en diversas patologías neuropsiquiátricas. Los antagonistas NMDA tienen la propiedad de despoblar al receptor beta. Se demostró que los antidepresivos, tras 14 días de administración, producen una disminución de la potencia de la glicina al unirse a su sitio en el complejo NMDA. El receptor NMDA tiene la particularidad de necesitar estar coocupado por la glicina para ser sensible al transmisor, que es el ácido glutámico, de modo que la acción de los antidepresivos implica una subsensibilidad. La pérdida de la potencia de la glicina es de un factor de 1,8 a 4,3, clínicamente significativo. 22 de 23 antidepresivos testeados cumplieron con esta propiedad, que de este modo ha sido propuesta como mecanismo común final de acción de estas drogas.

El receptor o sitio AI tiene influencia inhibitoria sobre el complejo NMDA. Su binding disminuye en agudo pero aumenta con el tratamiento crónico.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-4. Mecanismo de acción de los antidepresivos / Los mensajeros en busca del genoma: tendencias actuales.

Los mensajeros en busca del genoma: tendencias actuales.

Las células nerviosas no sólo efectúan conmutaciones expresables en potenciales de membrana sino también químicas. Los fenómenos de adaptación a largo plazo, so modificaciones que requieren semanas para establecerse y que pueden persistir por otras semanas a pesar de la ausencia física del medicamento.

Esto conduce inevitablemente a plantearse la intervención del genoma. Es un hecho conocido que la estimulación de la membrana postsináptica termina por engendrar cambios en la expresión de diversos genes, y se tiene un mayor conocimiento de las rutas por las que la neurona lleva a cabo estas modificaciones.

Los cambios de sensibilidad de los receptores, se asocian primero a su fosforilación y luego a procesos como el secuestro citoplásmico, el cambio de la sensibilidad o de la cantidad de los sistemas que corriente abajo van llegando al núcleo (proteínas G segundos mensajeros, proteomquinasa, fosfoproteínas, factores de transcripción, etc.), y por último pueden ser consecuencia de una reducción de la síntesis por parte del ADN, o bien por transformaciones post-transcripcionales a nivel del ARNm (ver cap. 1, 1-21).

El período de latencia para la acción antidepresiva conduce a pensar en mecanismos de regulación cuyo timing es propio de la regulación del genoma.

El conocimiento de estos procesos ha conducido a una febril investigación sobre los mecanismos de estas modificaciones de largo plazo que pueden engendrar los

antidepresivos. ¿Debe decirse que los farmacodinamismos conocidos, como la inhibición de la recaptación de las aminas biógenas, no tienen nada que ver en realidad con el mecanismo de acción?

Esas acciones son determinantes para el efecto antidepresivo. No se conoce, por ejemplo, ninguna sustancia que inhiba la recaptación de serotonina y no sea antidepresivo. En un serie de investigaciones rigurosamente controladas, se demuestra claramente que estos fármacos necesitan de la disponibilidad del neurotransmisor para ejercer su acción mejoradora del estado de ánimo.

Se tomaron a pacientes en tratamiento con antidepresivos que habían remitido de su depresión y se los sometió a una dieta deprivada de triptófano. El triptófano, es el aminoácido precursor de la síntesis de serotonina.

El 70 % de los pacientes que habían remitido con IRSS o IMAO, recayeron con depresión; de los tratados con desipramina, nortriptilina y bupropión lo hicieron en un 20 %.

La administración de alfa-metil para-tirosina, que produce depleción de noradrenalina y dopamina, produjo recaídas, en los pacientes tratados con desipramina o mazindol. En cambio no se deprimieron ninguno de los que habían remitido con IRSS.

Es decir que aunque haya un hipotético mecanismo final común de acción, el tipo de neurotransmisión afectada inicialmente por el antidepresivo es esencial para su efecto. La gran mayoría de los pacientes con depresión remiten con fármacos que inhiben la recaptación de 5-HT, de NA o de ambas.

La manera de resolver las aparentes contradicciones entre las acciones de corto y largo plazo es entendiendo los fenómenos de adaptación neuronal. Esto conduce a una nueva forma de conceptualizar la acción de los psicofármacos, según el llamado paradigma de la iniciación-adaptación.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-4. Mecanismo de acción de los antidepresivos / Paradigma de la iniciación-adaptación

Paradigma de la iniciación-adaptación

En esta concepción las acciones inmediatas de drogas, como por ejemplo la inhibición de la recaptación por los antidepresivos, representan un estímulo inusualmente poderoso para los sistemas neuronales, que recurren entonces a fenómenos de adaptación. Hay varias formas de adaptación, de tipo cuantitativo y cualitativo.

La primera representa la facilitación o impedimento del estímulo en una vía determinada (regulación ascendente o descendente, sensibilización); la segunda implica cambios en la neuroplasticidad. Por ejemplo remodelación de contactos sinápticos, de modo que se altera la fuerza de la conexión entre neuronas, la eficiencia sináptica, con el consiguiente cambio en el procesamiento de estímulos por determinado circuito.

Los farmacodinamismos en agudo son entonces "fenómenos de iniciación" y la respuesta adaptativa de las neuronas, es la modificación que conduce al efecto específico de la droga. La "adaptación" de determinado sistema neuronal es lo que produce la respuesta terapéutica.

Se ha encontrado que el tratamiento crónico con antidepresivos o TEC altera la distribución subcelular de proteoquinasa A, dependientes de AMPc, de una manera que sugiere que se han trasladado del citoplasma al núcleo.

Se sabe también que los antidepresivos aumentan la producción de la fosfoproteína correspondiente (proteína CREB) que a su vez regula algunos genes de activación precoz como el c-fos, todo lo cual conduce a modificaciones en la expresión de otros genes, como por ejemplo el que codifica la síntesis del receptor beta-adrenérgico (ver cap. 1, 1-21)

Se han observado cambios en el patrón de fosforilación de la MAP 2, fosfoproteína que interviene en el ensamblaje de los microtúbulos y en otras funciones más en su fracción soluble. Esto seguramente tiene que ver con la plasticidad neuronal, y hace pensar que pueda ser uno de los mecanismos por los que se cambia la estructura de algunas sinapsis

Otra transformación que tiene que ver con la plasticidad es la del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Es una neurotrofina cuya expresión se reduce en condiciones de estrés.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-4. Mecanismo de acción de los antidepresivos / Cambios en la regulación del estrés

Cambios en la regulación del estrés

Una de las consecuencias del tratamiento por antidepresivos en el largo plazo es el aumento de la producción de ARNm para el receptor de glucocorticoides). La consecuencia principal del aumento (de la síntesis del receptor es que las células CRH del núcleo paraventricular del hipotálamo reciben un influjo más negativo sobre la síntesis del péptido. Esto revertiría la hipersecreción CRH, que como hemos visto es una de las hipótesis biológicas de la depresión, así como fundamentaría la normalización de la

cortisolemia y del test de supresión de dexametasona tras algunas semanas de tratamiento antidepresivo.

Se sabe también que los antidepresivos inhiben la producción de interleuquinas y prostaglandinas por parte de los monocitos y las células de la microglia, sustancias que estimulan la producción de CRH.

Queda claro que no se puede, al momento actual, hablar de una teoría completa y omnisciente del mecanismo de acción de los antidepresivos. Esto no debe sorprender en absoluto, al no contar con una neurofisiología de la regulación normal del estado de ánimo. Llama mucho la atención la remarcable similitud del efecto tímido de estas diversas drogas a pesar de su diversidad estructural, lo que por una parte puede sugerir un efecto final común pero, por la otra, nuestra insuficiente agudeza clínica para establecer diferencias.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos /

6-5. Clasificación de los antidepresivos

6-5. Clasificación de los antidepresivos

Una clasificación adecuada es por los mecanismos de acción de corto plazo: por su selectividad (de entre todos los mecanismos pertinentes, su acción primaria es en uno solo de ellos); por su especificidad (tienen farmacodinamismos pertinentes a la acción antidepresiva).

Los antidepresivos se comportan de modo muy uniforme en los ensayos clínicos, por lo que la pregunta de la clínica "¿Cuáles son los cambios que se deben evaluar para poder afirmar que un antidepresivo es mejor que otro" mantiene vigencia.

Si bien no hay un acuerdo general, existe el "consenso científico" de que, independientemente de cualquier tipo de tratamiento psíquico que se asocie al empleo de antidepresivos, para valorar su eficacia, se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

1) Se ha de definir el trastorno depresivo según el criterio del DSM-IV en vigencia. El

ánimo disfórico o la pérdida de la capacidad de experimentar placer deben siempre ir acompañados por cuatro síntomas (sobre un total de ocho), diariamente durante un mínimo de dos semanas (trastornos del apetito, del sueño o de la concentración; retardo o agitación psicomotriz; pérdida de energía, culpa, pensamientos e ideas rumiantes de suicidio y/o muerte).

2) Se debe juzgar la eficacia del antidepresivo durante el transcurso, y no sólo al final del estudio. Los procedimientos estadísticos que engloban las mejorías y los fracasos son útiles para engrosar las estadísticas, pero no para el diario quehacer del médico tratante.

3) Los primeros resultados deben centrarse en la mejoría o empeoramiento de cada uno de los pacientes estudiados.

4) El estudio de la eficacia sobre los síntomas depresivos agudos debe durar un mínimo de seis a ocho semanas.

5) Debe contarse con datos acerca de eficacia, tolerabilidad y seguridad en el largo plazo, ya que la mayoría de los tratamientos serán continuados para prevenir recaídas y recurrencias.

6) Los efectos adversos necesitan ser evaluados a lo largo de varias semanas, ya que muchos de ellos se confunden con síntomas y signos clínicos de la propia enfermedad depresiva. Los escasos efectos secundarios que aparecen en la literatura durante las fases I, II y III del testeo clínico antes que la droga se comercialice, se debe a que la población sometida a dichas evaluaciones nunca sobrepasa los 2000 enfermos. La probabilidad de que una población general registre efectos adversos (verdaderos o falsos) es de alrededor del 5-10 %, lo que significa que sólo 100-200 enfermos podrían manifestarlos. Solamente el uso masivo, en la etapa de comercialización (fase IV), puede mostrar una estadística real al evaluarse la relación entre, eficacia terapéutica y efecto adverso perjudicial.

Los efectos antidepresivos casualmente descubiertos de la imipramina fueron presentados por primera vez en el II congreso mundial de psiquiatría en Zurich, ante una audiencia de 12 personas.

Los descubrimientos sorprendentes se dan generalmente a partir de drogas que tienen varias acciones farmacológicas, es decir "sucias", efectos múltiples como los de la iproniazida que además de antituberculoso resultó antidepresivo.

Durante la década siguiente al descubrimiento de los primeros antidepresivos se sintetizaron un gran número de compuestos químicamente relacionados, es decir también "sucios", induciendo cambios menores en la estructura molecular dibenzazepínica y lanzando al mercado análogos de los primeros tricíclicos y sus metabolitos secundarios demetilados (desimipramina, nortriptilina, etc.). Se pensaba que estos últimos tendrían una mayor rapidez de acción, historia bastante reiterada cada vez que surgen nuevos

antidepresivos.

Los tricíclicos tienen muchas acciones además de las antidepresivas propiamente dichas. Las drogas en general tienen mecanismos de acción pertinentes a su clase, a lo que se espera que hagan, y otros que no lo son. Los tricíclicos por un lado tienen mecanismos pertinentes a la acción antidepresiva, como por ejemplo el bloqueo de la recaptación de noradrenalina y/o de serotonina.

Por contra, también tienen acciones que no son pertinentes a su clase, no tienen relación con sus propiedades antidepresivas, fundamentando más bien los efectos colaterales.

El antidepresivo es específico cuando sólo tiene farmacodinamismos pertinentes a la acción antidepresiva. No actúa en receptores que conducen a acciones no antidepresivas, caso por ejemplo del bloqueo del receptor H1, que induce sedación.

Es selectivo cuando, de entre todos los mecanismos pertinentes, su acción primaria es en uno solo de ellos, por ejemplo el bloqueo de la recaptación de noradrenalina (es, en este caso, selectivo para ese neurotransmisor).

Los tricíclicos clásicos actúan sobre múltiples receptores. Además de una inhibición variable sobre la recaptación de NA o 5-HT, se destaca el bloqueo de los receptores H1, alfa-L, M1 y de los canales rápidos de sodio.

El bloqueo del H1 está relacionado con el aumento de peso, la sedación, la somnolencia y la hipotensión. La interferencia con el alfa-1, puede producir hipotensión postural, taquicardia refleja, mareos, sedación y somnolencia.

El bloqueo del receptor muscarínico-1 (M1), origina los llamados efectos anticolinérgicos, por lo que aparecen boca seca, visión borrosa, constipación. Puede acarrear taquicardia sinusal y retención urinaria, empeorar el glaucoma de ángulo estrecho, sumando además la posibilidad de inducir delirium, hecho particularmente frecuente y grave en las personas mayores.

Además, comenzando a partir de concentraciones apenas superiores a los niveles plasmáticos terapéuticos, se inicia el efecto de bloqueo de los canales rápidos de sodio de las células excitables, entre las cuales están las células de Purkinje, sistema especializado que conduce el impulso de la contracción a través del músculo cardíaco. La perturbación inducida en estas células produce una demora en la conducción intraventricular, lo cual a su vez resulta en la aparición de arritmias que pueden ser fatales. También se le llama efecto quinidínico y define a los antiarrítmicos de clase IA. Esta acción farmacodinámica media a la letalidad en sobredosis, por detención del músculo cardíaco.

El bloqueo de receptores como el 5-HT2 o el 5-HT3 puede considerarse como otras acciones no pertinentes.

Así considerados, los fármacos tricíclicos clásicos no son drogas específicas ni selectivas, que como consecuencia de acciones sobre múltiples receptores tienen un perfil clínico caracterizado por las siguientes acciones colaterales comunes:

- a) anticolinérgicas,
- b) quinidínicas,
- c) sobre el apetito (hiperorexia),
- d) sobre la actividad miocárdica y circulatoria (hipotensión ortostática),
- e) con mayor índice de letalidad por sobredosis,
- f) grado variable de sedación o estimulación.

Los miembros de este grupo pueden tener características sedativas, activantes intermedias; no son puras o prototípicas, ya que también dependen de la susceptibilidad del paciente. No resulta imposible que un antidepresivo sedante, como la amitriptilina pueda engendrar ansiedad e inquietud en un paciente susceptible a dicho efecto.

Se incluyen en este grupo a la amoxapina y a la maprotilina, que si bien son moléculas diferentes de los tricíclicos clásicos, comparten en general todas sus acciones farmacológicas, incluyendo las propiedades anticolinérgica y quinidínica. La maprotilina es un tetracíclico desde el punto de vista bioquímico, pero se comporta en la práctica clínica como un tricíclico. Otras moléculas tricíclicas (como la sertralina y el citalopram), no tienen clínicamente nada que ver con las acciones de los fármacos que hemos denominado tricíclicos. Es por eso que para una mayor claridad hemos adjetivado a los primeros tricíclicos con el término "clásicos, típicos o convencionales".

La primera clasificación de los antidepresivos que surgió, tenía una falla lógica importante: uno de los grupos (MAO) se denominaba según su acción farmacológica, y el otro (tricíclicos) según su estructura química. El advenimiento de nuevas moléculas cada vez más diversas complicó aún más su clasificación, pero sin embargo, el uso clínico cotidiano siempre siguió diferenciando entre aquellas drogas que son IMAO y las que no lo son.

La clasificación actual es más abarcativa, desde el punto de vista de sus mecanismos de acción:

- A) IMAO
- B) NO-IMAO
 - 1) Tricíclicos clásicos, típicos o convencionales
 - 2) De segunda generación (trazodone, mianserina)
 - 3) Selectivos y específicos

- a) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS: citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina)
 - b) Inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina (IRDS: amineptino, bupropión)
 - c) Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (IRNA: reboxetina)
- 4) De acciones combinadas
- a) No selectivos y específicos (venlafaxina)
 - b) Selectivos y no específicos (nefazodone)
 - c) No selectivos y, no específicos (mirtazapina)
- 5) De acción serotoninérgica no convencional (tianeptina)

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-6. A) Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

6-6. A) Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

La MAO A cataboliza a la noradrenalina y la serotonina y la B la fenetilamina y la benzilamina. Ambas catalizan la destrucción de la dopamina y la tiramina. La A es necesaria para la acción antidepresiva. Los IMAO-AB aún siguen siendo útiles por su gran potencia, pero presentan interacciones alimentarias. Los IRMA (Inhibidores Reversibles de la Monoaminoxidasa A), tienen menor afinidad por la MAO, que la tiramina de los alimentos, por lo que no necesitan de restricciones alimentarias.

Las acciones psicotrópicas de estos medicamentos fueron observadas por casualidad en enfermos tuberculosos tratados con iproniazida.

Al tiempo, se vinculó la acción antidepresiva con su capacidad de inhibir la IMAO y se desarrollaron consecuentemente nuevos compuestos dotados de la propiedad de inhibir dicha enzima, mientras la iproniazida era retirada del mercado por su hepatotoxicidad (fenelzina, tranilcipromina). Tiempo después de, que la utilización de los IMAOs se

difundiera, se descubrieron reacciones hipertensivas peligrosas, a veces letales, ocasionadas por la interacción con ciertos alimentos ricos en tiramina ("síndrome del queso"). Dado que la tiramina, generalmente producida por fermentación, está en alimentos tan comunes como el queso y en bebidas populares como la cerveza y algunos vinos, estos alimentos y bebidas, además de varios otros, deben prohibírsele a quienes reciben estos fármacos. La inhibición de la MAO también fundamenta interacciones farmacodinámicas riesgosas con una serie de drogas.

La unión en forma irreversible a la MAO mediante enlaces covalentes hace necesaria la resíntesis de la enzima para que desaparezca el efecto de estos antidepresivos, prolongando la vigencia de las interacciones aludidas. Entre nosotros queda un solo representante de este grupo, la tranilcipromina.

Todas estas acciones no deseadas contribuyeron a la disminución del uso de los IMAO clásicos, así como a la necesidad de sintetizar derivados desprovistos de este tipo de interacciones

En 1968, se encontró que la MAO tiene dos isoformas, A y B. La MAO A cataboliza a la noradrenalina y la serotonina, la B fenetilamina y benzilamina. Ambas catalizan la destrucción de la dopamina y la tiramina.

Al establecerse que la isoforma A es la necesaria para la acción antidepresiva, se sintetizaron compuestos que la inhibían selectivamente, como la clorgilina, antidepresivo que no llegó a comercializarse. Estos IMAO A selectivos tienen las mismas restricciones dietéticas que los clásicos.

Los inhibidores selectivos de la MAO B no tienen problemas con las interacciones alimentarias pero tampoco son antidepresivos, a menos que se utilicen a dosis tan altas que pierden su selectividad.

Luego de las drogas irreversibles y, selectivas, se lograron sintetizar los IRMA, que además de ser selectivos, tiene menor afinidad por la MAO que la misma tiramina. Al entrar esta última al organismo puede ser metabolizada tanto por la forma B de la MAO como desplazar a los IRMA de la forma A, y de esa manera ser catabolizada, impidiéndolos la reacción hipertensiva.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-6. A) Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) / Estructura química de los IMAO

Estructura química de los IMAO

Los IMAO pueden clasificarse en compuestos de acción reversible e irreversible. Estos

PSIKOLIBRO

últimos requieren hasta dos semanas para la resíntesis de la enzima y la recuperación de los niveles adecuados de MAO. Los primeros IMAO utilizados en el tratamiento de la depresión fueron derivados de la hidrazina, una sustancia muy hepatotóxica. Desde el punto de vista bioquímico se pueden clasificar en dos grupos: hidrazínicos y no hidrazínicos.

En la actualidad, se da mayor importancia a la acción del fármaco sobre la selectividad de la MAO. Ello se basa en el hecho de que existen por lo menos dos tipos de MAO (A y B), que presentan perfiles electroforéticos característicos, con sustratos preferenciales diferentes, y que se encuentran en proporciones variables en los distintos tejidos.

Por ejemplo, la placenta humana y, la mucosa intestinal contienen únicamente MAO-A, mientras que las plaquetas sólo contienen MAO-B. Ambas monoaminooxidasas se encuentran en cantidades similares en hígado y cerebro. El uso de compuestos selectivos permite una inhibición individualizada, con un aumento de la eficacia terapéutica y una disminución de la toxicidad periférica y de las interacciones farmacológicas.

Desde los primeros compuestos hidrazínicos tóxicos, irreversibles y no selectivos, hasta los llamados compuestos de tercera generación, como son los inhibidores reversibles y selectivos de la MAO-A (IRMA), han transcurrido casi 50 años, motivo por el cual se los clasifica en compuestos de primera, segunda y tercera generación.

Los compuestos pertenecientes a la segunda generación no son utilizados como antidepresivos. El L-deprenyl o selegilina es de utilidad como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-6. A) Antidepresivos inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) / Farmacocinética

Farmacocinética

Existe poca información acerca de la farmacocinética de este grupo de antidepresivos. Los más estudiados son la fenelzina, la tranilcipronina y, la moclobemida, sintetizada más recientemente. Todos se absorben rápidamente por vía oral y no se administran por vía parenteral. La concentración máxima se alcanza entre 1 y 3 horas. Algunos efectos importantes (hipotensión ortostática, disminución de la presión sistólica y diastólica y aumento de la frecuencia cardíaca en posición supina, fatiga vespertina) ocurren generalmente durante el pico de concentración máxima, particularmente con la tranilcipronina. En pacientes con buena respuesta antidepresiva, pero que manifiestan dificultades debidas a la baja presión o a la fatiga posdosis, podría estar indicado el uso de

dosis bajas y frecuentes

. La biodisponibilidad para la fenelzina es del 90 %; se incrementa luego de 6 a 8 semanas de tratamiento, lo que sugiere que esta droga inhibe su primer paso metabólico. Atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica, y pasa a la leche materna y al líquido pleural.

Los IMAO son, en su fórmula química estructural, similares a las catecolaminas y a la amfetamina. No ha podido ser demostrado, como lo sostienen algunos investigadores, que un 20 % de tranilcipromina se metabolizaría en amfetamina.

La fenelzina se convierte en B-feniletilamina y ácido fenilacético. Estos metabolitos podrían ser responsables de los efectos estimulantes que se observan en algunos pacientes.

Los compuestos hidrazínicos, como la fenelzina, son inactivados por acetilación, por la acetiltransferasa hepática. Los porcentajes de acetilación están determinados genéticamente y existen grandes variaciones interindividuales. El 5 % de la población de los Estados Unidos y de Europa son "acetiladores lentos", lo que podría explicar los efectos exagerados que se observan en algunos individuos que reciben dosis convencionales de fenelzina. Es conveniente, por lo tanto, iniciar el tratamiento con dosis bajas.

La vida media de los IMAO-AB irreversibles es corta, de 2 a 4 horas, pero este parámetro farmacocinético es poco útil, ya que, luego de suspendidos, sus efectos persisten durante dos semanas, tiempo que se requiere para resintetizar la enzima. Con la tranilcipromina es probable que la actividad de la MAO se recupere más rápidamente.

El monitoreo de los niveles plasmáticos no suele ser útil, pues la eficacia se correlaciona mejor con el grado de inhibición de la MAO que con la concentración plasmática, ya que lo que se mide es la acción del fármaco a nivel del efector (enzima monoaminooxidasa).

Se acepta que es necesaria una inhibición del 85 % para una respuesta clínica favorable. Se puede utilizar el grado de inhibición de la MAO plaquetaria como indicador del grado de inhibición de la MAO cerebral.

Esta inhibición de la MAO puede ser reversible o irreversible, selectiva o no selectiva. En un primer momento, se pensó que su efecto terapéutico era consecuencia del aumento de aminas biógenas. Posteriormente se comprobó que estos aumentos son transitorios, y luego de dos a tres semanas de tratamiento vuelven a los valores previos.

Los efectos terapéuticos se producen en una o dos semanas después de los efectos bioquímicos, lo que se correlaciona con la hiposensibilización de los receptores beta-postsinápticos y alfa-2 pre y postsinápticos, a semejanza de lo que ocurre con los tricíclicos.

El bloqueo de la actividad catabólica de las MAO, en relación con el metabolismo de las catecolaminas, determina un aumento y acumulación de los neurotransmisores (dopamina, noradrenalina y adrenalina) y de sus derivados metilados (metanefrina y normetanefrina), a

la vez que una disminución de los metabolitos finales excretados por la orina (ácido homovanílico y ácido vanilmandélico).

En el metabolismo serotoninérgico se produce un incremento de la serotonina y una disminución del ácido 5-hidroxiindolacético. Además, al impedírsele la vía normal de degradación, se produce octopamina, que actúa como falso neurotransmisor y es responsable en parte de la hipotensión ortostática.

La tranilcipromina, además de su acción común con los otros IMAO, tendría un efecto estimulante directo, al producir liberación de monoaminas en las sinapsis adrenérgicas. Este efecto estimulante directo podría explicar la respuesta antidepresiva más rápida que ocurre con la tranilcipromina, pues algunos pacientes refieren sentirse mejor luego de tres días de iniciado el tratamiento.

La información al paciente deberá ser clara, sin asustarlo, ya que de otra manera se lo privaría de un tratamiento alternativo, altamente eficaz.

En general, las crisis hipertensivas, cuando ocurren, suelen ser leves, con un aumento de la presión sistólica de 20 a 30 mmHg, asociado a dolor de cabeza, enrojecimiento y sudoración repentinamente. Estas reacciones leves pueden ocurrir con el consumo de sólo 6 mg de tiramina. Con dosis de 10 a 25 mg se pueden producir reacciones hipertensivas más severas. Las reacciones hipertensivas ocurren porque la tiramina provoca la liberación de noradrenalina de las vesículas sinápticas, en ausencia de las enzimas monoaminooxidasa que normalmente las degradan.

Las listas sobre restricciones dietéticas suelen aconsejar no consumir bananas ni habas. En realidad, la cáscara de las bananas y la vaina de las habas contienen grandes cantidades de dopamina, que también es un potente presor y puede provocar una crisis hipertensiva, pero no existe ningún riesgo en consumir bananas o habas.

El edulcorante artificial aspartato se metaboliza en ácido aspártico, que puede provocar una reacción hipertensiva en pacientes tratados con IMAO, sobre todo cuando se ingiere, juntamente con carbohidratos, por lo que deberán ser evitadas las bebidas que lo contienen.

La sustancia más peligrosa mientras se recibe un IMAO es el narcótico meperidina, que puede provocar, además de hipertensión, hiperpirexia, convulsiones y muerte, debido a mecanismos serotoninérgicos centrales.

Es recomendable instruir al paciente para que consulte a su médico antes de tomar cualquier otro medicamento, mientras esté bajo tratamiento con IMAO.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-6. A) Antidepresivos inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) / Efectos adversos de los antidepresivos IMAO

Efectos adversos de los antidepresivos IMAO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-6. A) Antidepresivos inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) / Efectos adversos de los antidepresivos IMAO / -Sobre el corazón

-Sobre el corazón

El efecto adverso más común y molesto es la aparición de la hipotensión ortostática que en algunos casos, obliga a suspender el fármaco. Este efecto secundario, como ya se discutió previamente (véanse tricíclicos), puede ser riesgoso en pacientes ancianos, por la posibilidad de que ocurran traumatismos, descompensaciones cardíacas.

Su manejo debe comenzar por la disminución de la dosis y/o aumento de su frecuencia. También podrá indicarse un aumento de la ingesta sódica con las comidas (comer papas fritas o el consumo de una cucharadita de sal disuelta en un vaso de agua, dos o tres veces por día). Algunos pacientes pueden responder favorablemente al agregado de 2 mg/día de triiodotironina, y en algunos casos es necesaria la utilización de un mineralocorticoide (flucortisona en dosis de 0,1 mg una o dos veces por día).

Las reacciones hipertensivas ocurren cuando se ingieren accidental o voluntariamente alimentos que contienen tiramina, o medicamentos que pueden interactuar con los IMAO. A pesar de que actualmente los pacientes reciben instrucción adecuada acerca de estos riesgos, se informa hasta un 8 % de incidencia de crisis hipertensivas con fenelzina.

El tratamiento más efectivo para controlar estas reacciones hipertensivas consiste en la administración sublingual de nifedipina (bloqueante de los canales cálcicos).

Algunos autores recomiendan que los pacientes siempre tengan a su disposición una cápsula de nifedipina de 10 mg para colocarse debajo de la lengua o masticar lentamente en caso de aparecer un dolor de cabeza repentino. Si la cefalea no mejora en 15-10 minutos, deberán concurrir al hospital.

Es importante señalar que, a pesar de su potencial para producir hipotensión ortostática o reacciones hipertensivas, los IMAO están relativamente desprovistos de efectos adversos cardiológicos y son menos cardiopélicos que los tricíclicos. Comparativamente producen menor efecto sobre la frecuencia cardíaca, no prolongan la conductibilidad y no deprimen la función miocárdica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-6. A) Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) / Efectos adversos de los antidepresivos IMAO / -Sobre el sistema nervioso central
-Sobre el sistema nervioso central

Los IMAO pueden producir una variedad de efectos adversos neurológicos. La asociación con triptófano para potenciar el efecto antidepresivo produjo, en algunos casos, sudoración, temblor, somnolencia y delirio. El delirio también puede ocurrir por exceso de dosis, acompañado por alucinaciones, agitación y convulsiones, sobre todo en pacientes ancianos. Con fenelzina se han informado efectos parkinsonianos.

La fenelzina y la iproniazida pueden ocasionar deficiencia de piridoxina, con neuropatía periférica (neuralgias, hiperreflexia y polineuritis), mioclonías, temblores, estomatitis, ataxia, anemia, irritabilidad, depresión, síndrome del túnel carpiano y, en casos extremos, convulsiones y coma. Para todos estos síntomas debe indicarse la vitamina B6 en dosis de 100-300 mg/d o reducción de la dosis de IMAO.

Si bien el "bloqueo del habla" (speech blockage) es más frecuente con los tricíclicos, también se lo ha descrito con los IMAO y el alprazolam.

Los IMAO, como todos los antidepresivos, pueden inducir reacciones hipomaniacas o maniacas (switch maniaco) en pacientes con trastorno bipolar.

Algunos pacientes pueden presentar insomnio, por lo que se recomienda administrar la última toma antes de las 17 horas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-6. A) Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) / Efectos adversos de los antidepresivos IMAO / -Sobre el sistema nervioso autónomo
-Sobre el sistema nervioso autónomo

Los efectos de sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria y constipación suelen ser más leves que con los tricíclicos, y los IMAO no han demostrado tener acción antimuscarínica significativa in vitro.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-6. A) Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) / Efectos

adversos de los antidepresivos IMAO / -Hepatotoxicidad
-Hepatotoxicidad

Este grave efecto adverso se relaciona con el grupo hidrazidas, y motivó que se retirara la iproniazida del mercado norteamericano. No estaría relacionado con la dosis ni con la duración del tratamiento, N, podría deberse a la propia idiosincrasia. Es conveniente evaluar la función hepática antes de instaurar un tratamiento con IMAO, a pesar de que la incidencia con los compuestos actuales es muy baja.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-6. A) Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) / Efectos adversos de los antidepresivos IMAO / -Otros efectos adversos
-Otros efectos adversos

Al igual que los tricíclicos, pueden provocar aumento del apetito y del peso; se observó especialmente una apetencia por los hidratos de carbono (especialmente nocturna). Este efecto puede inducir a que el paciente abandone el tratamiento, por lo que se le deberá recomendar ejercicios y una dieta hipocalórica.

Los IMAO pueden ocasionar disfunciones sexuales, con disminución de la libido impotencia o dificultades en la erección y eyaculación en los hombres, y anorgasmia en las mujeres. Puede intentarse la disminución de la dosis o el agregado de ciproheptadina (ve IRSS), y en los hombres, de metiltestosterona. Aunque parezca contradictorio también se ha informado en caso de priapismo con fenelzina.

Algunos pacientes pueden quejarse de excesiva flatulencia, por inhibición de otras enzimas (además de las monoaminoxidasas), incluidas las disacaridasas necesarias para la digestión de diversos alimentos, como leche, carbohidratos complejos, etc. Puede ser conveniente la administración oral de tabletas de lactasa (Ingestasa, NR) para contrarrestar este efecto.

El edema periférico (en miembros inferiores) es otro efecto adverso que ocasionalmente se asocia al uso de IMAO. Se desconoce su mecanismo, pero podría deberse a un aumento de la permeabilidad capilar y disminución del retorno venoso. Suele mejorar con la disminución de la dosis o el agregado de diuréticos.

Un efecto muy raro, que sólo se ha observado con fenelzina y otros derivados hidrazínicos pero no con tranilcipromina, es la aparición de fenómenos autoinmunes, síndrome lupoide, con anticuerpos antinucleares, artralgias, pleuritis y pericarditis que simulan colagenosis; suelen desaparecer al discontinuar la medicación.

Se han descrito también discrasias hematológicas (anemia, leucopenia, agranulocitosis), y cuando se retiran bruscamente, un síndrome de privación con hipertensión, taquicardia y dolor precordial.

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-6. A) Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) / Efectos adversos de los antidepresivos IMAO / -Letalidad de los IMAO por sobredosis -Letalidad de los IMAO por sobredosis

Clínicamente, el cuadro de intoxicación aguda por IMAO se parece al de la intoxicación anfetamínica. Suele instaurarse con rapidez, entre 1 y 6 horas luego de ser ingeridos. La dosis letal tóxica para la tranilcipromina es de 500 mg. Los síntomas incluyen sequedad de boca, taquicardia, taquipnea, midriasis, hiperreflexia, hipertermia, hipo o hipertensión arterial, alucinaciones, delirio y colapso cardíaco. Deberá hospitalizarse al paciente. Además del riesgo de un intento de suicidio por sobredosis, deberá tenerse en cuenta que el paciente tratado con IMAO también puede combinar alimentos, bebidas o medicamentos no permitidos para incrementar aquel riesgo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-7. Criterios de selección de pacientes depresivos, para tratamiento con IMAOS

6-7. Criterios de selección de pacientes depresivos, para tratamiento con IMAOS

Los IMAO-AB han demostrado su utilidad en depresión atípica, fobias graves y otros trastornos específicos.

Una cuestión sumamente interesante de abordar en el tratamiento de las depresiones es si un paciente responderá mejor a un antidepresivo que a otro. Por todos los efectos adversos mencionados y los temores que suscita el uso de IMAO, muchas veces se los reserva para pacientes en los que ha fracasado otro antidepresivo, lo que implica largos meses de ensayos terapéuticos con otros agentes, antes que se decida indicarlos. Por eso se ha intentado establecer criterios que permitan seleccionar a aquellos pacientes que

tendrán una respuesta más favorable a los IMAO que a otros antidepresivos, para que puedan ser adecuada y rápidamente tratados.

Cuadro 12. Indicaciones actuales de los IMAO (modificado de Schatzberg)

Efectividad comprobada	Otros usos posibles	
Depresión atípica	Fobia social	Trastorno obsesivo compulsivo
Depresión mayor	Bulimia	Narcolepsia
Distimia	Dolor facial atípico	Cefalea
Melancolía	Depresión con anergia	Dolor crónico
Desorden de pánico	Depresión resistente	Trastorno por ansiedad generalizada
Agorafobia	E. de Parkinson (IMAO B)	

Una de las razones por lo que muchas depresiones no son tratadas adecuadamente es debe a que no se diferencian importantes subtipos de depresiones o se desconocen investigaciones clínicas que demuestren las respuestas satisfactorias a tratamientos específicos.

La depresión atípica es una de las presentaciones más frecuentes de la práctica clínica con tendencia a la cronicidad o a la recurrencia, y está asociada a un gran sufrimiento humano, conflictos familiares e ideación suicida. Muchas veces, su diagnóstico y tratamiento se retrasan porque suele confundirse con un trastorno neurótico o caracterológico.

La depresión atípica no es fácil de definir, pues este término se ha utilizado para referirse a entidades muy diferentes, lo que dificulta la tipificación nosológica de los pacientes con este probable diagnóstico.

El concepto actual es el producto de una evolución que data de 1959, cuando un grupo de investigadores del Reino Unido acuñaron el término para referirse a pacientes con respuesta preferencial a la iproniazida, y que presentaban rasgos clínicos que diferían de los típicos endogenomórficos. Esos autores observaron que los pacientes que respondían al tratamiento con IMAO presentaban empeoramiento vespertino, insomnio de conciliación, signos de ansiedad, como fobias, trastornos conversivos, y no manifestaban culpa ni autorreproches.

Otros investigadores confirmaron, en numerosos estudios controlados con placebo, que existía un grupo de pacientes caracterizados por: hipersomnia, aumento de apetito y peso, aumento de libido, irritabilidad, rasgos histéricos, que respondían favorablemente a los IMAO, y describieron el perfil clínico con los síntomas que se consideran predictores de

PSIKOLIBRO

buena respuesta terapéutica.

Cuadro 13. Diferencias clínicas entre la depresión mayor y la depresión atípica (según Liebowitz)

Depresión mayor		Depresión atípica	
Insomnio medio	Ánimo no reactivo	Insomnio inicial	Peor por la tarde
Insomnio matinal	Falta de	Hipersomnia	Animo reactivo
Pérdida de peso	hipersensibilidad	Aumento del apetito	Hipersensibilidad
Peor por la mañana	interpersonal como rasgo	Aumento de peso	interpersonal como rasgo

No deben asociarse los IMAO a los IRSS ni a la clomipramina, porque esta combinación puede producir un síndrome serotoninérgico central. Deberán aguardarse dos semanas luego de suspendidos los IMAO, para permitir que se resintetice la MAO, antes de comenzar con tratamientos o dietas que, puedan interactuar con ella.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-7. Criterios de selección de pacientes depresivos, para tratamiento con IMAOS / Ventajas y desventajas de los IMAO e IRMA

Ventajas y desventajas de los IMAO e IRMA

El descubrimiento de dos subtipos de isoenzimas de la MAO (MAO-A y MAO-B) estimuló la industria farmacéutica a crear una nueva generación de IMAOs, específicos, reversibles y de corta duración. Poseen efectos adversos mucho más leves y las crisis hipertensivas son improbables, por lo que, como grupo, conservan las características de los IMAO sin sus riesgos: moclobemida, toloxatona, brofaromina, cimoxatona, amiflamina (cuadro 14).

Cuadro 14. Diferencias clínicas y farmacológicas

entre los antidepresivos IMAO-AB e IMAO-A (IRMA)

Efectos farmacológicos	IMAO-AB	IMAO-A (IRMA)
Hipertensión por alimentos	Si	No *(3)
Recuperación de la MAC	Días	Horas
Hipotensión ortostática	Si	No
Letalidad en sobredosis	Alta	Muy baja
Aumento de peso	Si	No
Anticolinérgicos-quinidínicos	No	No
Activación sedación	Activante	Activante

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-7. Criterios de selección de pacientes depresivos, para tratamiento con IMAOS / Moclobemida

Moclobemida

Es un derivado benzamídico inhibidor reversible de la monoaminoxidasa A (IRMA).

Tiene propiedades inhibitorias sobre la fracción A de la monoaminoxidasa, y pertenece a la tercera generación de inhibidores reversibles y de corta acción. La inhibición de esta isoenzima es el factor decisivo para lograr el efecto antidepresivo. Ello se debe a que, en el ser humano, la noradrenalina es catabolizada por la MAO-A de forma casi exclusiva, y la alteración de dicho neurotransmisor es considerada actualmente un importante mecanismo fisiopatológico de la enfermedad depresiva.

La carencia de toxicidad hepática y la ausencia de la producción de crisis hipertensivas, por el consumo de alimentos con un alto contenido de tiramina (reacción del queso), son las principales ventajas que tienen los IMAO-A sobre los IMAO-AB clásicos. Tampoco presentan las interacciones medicamentosas que se han descrito para los IMAO no selectivos.

Con la administración de IMAO-A no se producen reacciones tiramínicas, porque cuando hay un exceso de tiramina, ésta desplaza a la moclobemida, ocupa su sitio y permite así que la MAO metabolice este exceso de tiramina. Además, al inhibir sólo la MAO-A, deja libre a la MAO-B, la cual también puede degradar el exceso de tiramina de la dieta.

Una ingesta normal contiene aproximadamente entre 10 y 36 mg de tiramina. Administrando moclobemida en dosis de 600 mg/día, se pueden ingerir hasta 100 mg de

PSIKOLIBRO

tiramina/día sin riesgos de efectos adversos.

La moclobemida se absorbe rápidamente; alcanza su concentración plasmática máxima entre media y 2 horas. Su vida media es de 1 a 3 horas. Se metaboliza por vía hepática.

Es conveniente administrarla luego de las comidas para que el pico plasmático del fármaco no coincida con el de absorción de sustancias tiramínicas de origen alimentario.

Se ha comprobado que ni la edad avanzada ni una alteración de la función renal inciden de forma significativa en la concentración plasmática. Las hepatopatías reducen la capacidad del organismo para eliminar la moclobemida, por lo que en estos casos deberán realizarse los ajustes adecuados de la dosis.

La dosis terapéutica de la moclobemida oscila entre 150-600 mg/día, aunque en algunos casos se ha llegado a 750 mg.

Se ha estudiado la acción de la moclobemida sobre las funciones cognitivas mediante tests (test de fusión visual crítico a los estímulos luminosos, test de psicomotricidad y vigilancia) sin que su administración altere los rendimientos psicointelectuales, lo que sí ocurre con otros antidepresivos (amitriptilina). También se realizaron estudios utilizando el "modelo de envejecimiento y demencia con escopolamina". Se administró 0,7 mg de bromuro de escopolamina por vía subcutánea a individuos normales. A las 2 horas produjo alteraciones mnésicas demostrables en tests de memoria, similares a los que presentan los pacientes con envejecimiento o dementizados.

Antagoniza los efectos de la escopolamina y mejora los tiempos de reacción y los tests de memoria. Esto implicaría que la moclobemida puede mejorar las funciones cognitivas en condiciones asociadas a déficit colinérgico, por lo que podría estar especialmente indicada en el tratamiento de pacientes con declinación cognitiva por envejecimiento normal, en la depresión en geriatría y en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

La moclobemida no produce alteraciones en el sueño REM, e incrementa significativamente el tiempo de latencia REM, que es considerado un marcador de la depresión.

En estudios doble ciego realizados hasta el momento se evaluó, la eficacia terapéutica de la moclobemida y la de otros antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina, clomipramina, desimipramina). Se encontró una eficacia antidepresiva similar y una mejor tolerancia, en cuanto a efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes que se han informado con moclobemida son cefalea, boca seca, mareos, náuseas e insomnio (cuadro 14). Tienen menor afinidad por la MAO que la misma tiramina, de modo que al entrar ésta al organismo puede ser metabolizada tanto por la forma B de la MAO como desplazar al IRMA de la forma A y de esa forma ser catabolizada, impidiéndose la reacción hipertensiva. El representante en nuestro país de este grupo de IMAOs que son reversibles y selectivos es la moclobemida.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO

6-8. B) Antidepresivos no IMAC

Los efectos clínicos pueden ser sedativos, activantes o intermedios. Los tricíclicos no son puros o prototípicos, ya que también dependen de la susceptibilidad del paciente. Actúan sobre múltiples receptores. Los más selectivos o específicos tienen acciones clínicas más específicas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / Acciones farmacológicas

Acciones farmacológicas

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / Acciones farmacológicas / a) Efectos experimentales sobre la conducta animal:

a) Efectos experimentales sobre la conducta animal:

Los antidepresivos producen efectos en animales de experimentación que permiten caracterizar y predecir su acción farmacológica en los seres humanos. Los modelos animales que se utilizan se dividen según sean homólogos o no, entendiendo por modelos homólogos los que incluyen algún rasgo clínico similar a los de la depresión en humanos, como por ejemplo el retardo psicomotor.

Efectos in vitro sobre receptores y transportadores:

- 1) Inhiben la recaptación de neurotransmisores a nivel sinóptico. Todos los tricíclicos clásicos inhiben en mayor o menor grado la recaptación, uniéndose al carrier o transportador presináptico del neurotransmisor. A excepción de la clomipramina, todos los tricíclicos son más potentes en bloquear la recaptación de noradrenalina que la de serotonina. Una excepción constituye la trimipramina, cuyo potencial en tal sentido es despreciable. Se ve claramente cómo estos fármacos son

activos sobre receptores no pertinentes para el efecto antidepresivo, a concentraciones similares o incluso menores que las que necesitan para inhibir la recaptación de las aminas biógenas. Como orientación general, las aminas terciarias (amitriptilina, imipramina, trimipramina, clomipramina) tienden a ser más "sucias" que las secundarias, lo que fundamenta su reputación de peor toleradas. La droga más limpia" es la desimipramina, es selectiva y casi llega a ser específica; la más contaminada con acciones no pertinentes es la amitriptilina. El trazodone inhibe débilmente la recaptación de serotonina, la mianserina y la mirtazapina no tienen acción relevante sobre esta última ni sobre la de NA. De los IRSS en adelante se advierte la especificidad que tienen las drogas de diseño, cuyos efectos sobre la recaptación no están "mezclados" con acciones espurias.

2) Bloquean receptores.

Las drogas antidepresivas se caracterizan por producir un bloqueo de diversos receptores, que varía según el grupo que se considere. Hoy en día el estudio de la potencia en el bloqueo es accesible a las técnicas de binding. El cuadro 9 da una idea de las potencias relativas de los distintos antidepresivos para el bloqueo de algunos receptores. Teniendo en cuenta que esta acción trae aparejados efectos colaterales, sus consecuencias serán analizadas en detalle en la sección sobre efectos colaterales.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / Acciones farmacológicas / b) Acciones farmacológicas en seres humanos

b) Acciones farmacológicas en seres humanos

Al desarrollar este tema se priorizarán aquellas características de la acción farmacológica comunes a los diversos grupos de fármacos antidepresivos, así como las propiedades que permitan diferenciarlos en su perfil de efectos colaterales. El resto de las acciones colaterales se verá en otra sección.

1) Mejoran el ánimo depresivo: Se puede pensar que la administración de estos fármacos es capaz de elevar el estado de ánimo de cualquier sujeto. Sin embargo, los antidepresivos no presentan propiedades estimulantes, con excepción de algunos IMAO e inhibidores de la recaptación de dopamina. Si se administran 100 mg de imipramina a una persona normal, le producirá algo de somnolencia, un pequeño descenso de su tensión arterial y un ligero mareo. El efecto antidepresivo no aparecerá y será más bien ansiogénico. En cambio, en la población con patología depresiva, generará una mejoría en el estado de ánimo.

2) Pueden precipitar reacciones hipomaniacas o maniacas: Esta reacción es propia de los pacientes con depresión bipolar, que pueden virar hacia la manía (switch maniaco) cuando se les administran antidepresivos. Puede ser que el paciente presente antecedentes de bipolaridad, o que ésta aparezca con la administración de los

antidepresivos, por lo cual el diagnóstico de unipolaridad tendrá que ser revisado. Se tiene idea que los IMAO se caracterizan por inducir pasaje a la manía en menor proporción que los tricíclicos. Los IRSS ocuparían una posición intermedia.

3) Actúan sobre la estimulación y arousal cerebral: En dosis bajas, tienden a sincronizar el electroencefalograma y, de igual manera que otros tranquilizantes, a suprimir el ritmo alfa. En dosis altas, producen estimulación s, pueden provocar convulsiones con desincronización del EEG, por disminución del umbral convulsivo.

4) Actúan sobre el sueño, independientemente de las propiedades sedativas:

- disminuyen la cantidad de despertares nocturnos,
- aumentan el estadio IV del período no-REM,
- disminuyen la etapa REM N,
- alargan su período de latencia. La supresión del sueño REM tiene sostenidos efectos antidepresivos, por lo que se pensó que éste podría ser un mecanismo de su acción terapéutica. Sin embargo, estudios detallados mostraron que el trazodone y la moclobemida no suprimen el REM y, por el contrario, la trimipramina Y el amineptino lo aumentan.

5) Actúan sobre el aprendizaje y la memoria: En individuos normales los tricíclicos entorpecen el aprendizaje y la concentración, de forma similar a las fenotiazinas. Esto implica asimismo la potenciación de los efectos por la ingesta alcohólica, el alargamiento de los tiempos de reacción, el entorpecimiento de las tareas de coordinación, la alteración del punto crítico de fusión visual de los estímulos luminosos intermitentes, etc. Pueden alterarse la memoria reciente, y la de adquisición. Sus efectos sobre los receptores H, alfa-1 explican sus propiedades sedativas, lo que se suma sobre la interferencia colinérgica para explicar los problemas de memoria. Los IRSS, la tranilcipromina, el amineptino N, la venlafaxina son los que más respetan estas funciones, e incluso algunos se comportan como estimulantes en algunas pruebas.

6) Actúan sobre el sistema nervioso autónomo: Los tricíclicos clásicos tienen una importante acción anticolinérgica. A la vez, son bloqueantes muscarínicos 1, y, la mayoría inhibe la recaptación de noradrenalina. Esta mezcla de efectos parasimpaticolíticos, sinipaticolíticos y, sinipaticomiméticos a los que se suma un débil antagonismo triptamínico, da como resultado una respuesta altamente individualizada según las potencias relativas de estas acciones farmacológicas para cada uno de los compuestos, La acción anticolinérgica antimuscarínica tiene una gran relevancia clínica. In vivo, las potencias son cercanas a la de la atropina. (K = aprox. 2,4 nmol) debido a que las dosis son diferentes: la atropina se utiliza en dosis de 1 mg o menos y, en cambio, los tricíclicos, en cientos de miligramos, lo que equilibra en la práctica la cuestión. Puede verse que el menos anticolinérgico de los tricíclicos clásicos es la amoxapina, y que de los no tricíclicos sólo la paroxetina se acerca a tener alguna acción significativa, aunque debe recordarse que su dosis es en un orden de magnitud menor. El más potente de todos los antidepresivos en este aspecto es la amitriptilina. El trazodone es 13.300 veces menos potente que aquélla. La venlafaxina tiene nula afinidad por el receptor muscarínico. Las acciones anticolinérgicas que se deben tener

en cuenta son:

Retención urinaria

"Rebote" colinérgico si la suspensión es brusca

Visión borrosa

Empeoramiento de glaucoma preexistente

Dispepsia

Confusión mental, Sedación

Delirio por s. anticolinérgico

Taquicardia, palpitaciones

Perturbaciones en el hablar

Boca seca

Perturbaciones en la sexualidad

Constipación

Lo que a veces engendra problemas en la el cumplimiento del tratamiento es que la sintomatología adversa aparece, de manera aguda, bastante antes que la acción terapéutica. Como resultado, el paciente se siente empeorar, por lo que es conveniente que sea advertido de esta posibilidad. Esta sensación de empeoramiento es especialmente acuciante en el caso de los pacientes en tratamiento con antidepresivos por ataques de pánico. Un mal momento, similar al anterior, puede suceder con el rebote colinérgico, verdadero síndrome de privación que aparece en el otro extremo del tratamiento, luego de la suspensión brusca de la medicación. Los síntomas son fundamentalmente somáticos (astenia, dolores musculares, sensación de frío o calor, sudoración, coriza), gastrointestinales (dolores abdominales, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea) y neuropsiquiátricos (irritabilidad, euforia, sueños vívidos, pesadillas terroríficas, acatisia, bradiquinesia, signo de la rueda dentada). El cuadro puede ser grave si la privación incluye otras sustancias de tipo anticolinérgico (antiparkinsonianos, neurolépticos: la tioridazina es aproximadamente equipotente con la imipramina, y la clozapina es un potente anticolinérgico similar a la amitriptilina). La terapéutica debe ser rápida y enérgica. Puede reinstaurarse la medicación que el paciente estaba tomando con anterioridad, o bien, para el caso de sintomatología digestiva importante, un anticolinérgico de buena acción gastrointestinal que además tenga el beneficio del pasaje por barrera hematoencefálica, caso de las amins terciarias como la dicitolmina o el propinoxato.

7) Acciones adversas sobre el corazón: Poco tiempo después del advenimiento de los tricíclicos se conocía que la muerte por sobredosis estaba asociada mayoritariamente a factores cardiovasculares, como bloqueos y arritmias cardíacas. Ello engendró la

noción de que estos antidepresivos eran arritmogénicos y poseían propiedades inotrópicas negativas. Hoy en día se conoce bastante más de las acciones cardiovasculares de este grupo de antidepresivos, por lo que se los utiliza como "modelo" de estas acciones, frente a las cuales se compararán los otros grupos. Son en realidad antiarrítmicos en dosis terapéuticas y no parece haber en ese rango de dosis acción deletérea sobre la contractilidad del músculo cardíaco; finalmente, el efecto cardiovascular más serio resulta ser la hipotensión ortostática. De acuerdo con su dosificación, producen las siguientes acciones cardiovasculares:

Enconcentracione terapéuticas

Lentificación de la conducción intraventricular, acción antiarrítmica, hipotensión ortostática, interacción con antiarrítmicos y antihipertensivos, taquicardia.

En concentraciones tóxicas (más de 350 ng/ml de imipramina sérica):

Bloqueo auriculoventricular o intraventricular, arritmia ventricular (más de 1000 ng/ml), disminución de la actividad contráctil, vasodilatación arterial y venosa periféricas, paro cardíaco (más de 1500 ng/ml)

Las acciones sobre la conductilidad, el ritmo y la contractilidad cardíaca no implican mayor riesgo cuando se trata de personas sin patología cardiovascular previa.

a) Sobre la conductilidad: Los antidepresivos tricíclicos interfieren en la corriente inicial de entrada de sodio en las fibras de Purkinje, con lo que acaban de configurar su pertenencia a los antiarrítmicos tipo IA, es decir fármacos del tipo quinidínico. Como tales, producen un alargamiento del intervalo PR (efecto más común), ensanchamiento del QRS y prolongación del intervalo QTc (c=corregido por frecuencia cardíaca), acciones que no son clínicamente significativas en pacientes libres de patología cardíaca. En los ECG del haz de His, se comprueba e mayor efecto en el segmento H-V, correspondiente al tiempo de activación del sistema de conducción especializado. En pacientes con bloqueo preexistente, la administración de tricíclicos puede aumentarlo y hasta llegar a producir paro cardíaco. En un estudio de 41 pacientes, con bloqueo A-V de primer grado y/o bloqueo de rama, tratados con niveles plasmáticos adecuados de imipramina o nortriptilina, comparados con otros 155 pacientes con ECG normales, se pudo comprobar que los pacientes con patología previa de la conducción tuvieron una incidencia de bloqueo A-V de segundo grado de un 9 %. El grupo que presentaba sólo bloqueo de primer grado no desarrolló complicaciones del ritmo. En conclusión, los pacientes con bloqueos de rama presentan un elevado riesgo de desarrollar un empeoramiento de su bloqueo. Las propiedades quinidínicas de los antidepresivos también implican que sean medicamentos que no están contraindicados en las arritmias por contracciones ventriculares prematuras, sino que por el contrario su efecto beneficioso se extenderá a la misma arritmia. Otra consecuencia será, paradójicamente, la alta incidencia de arritmias con sobredosis, como sucede con la quinidina.

b) Sobre la contractilidad: Las primeras mediciones de la función ventricular izquierda (LVF) hacían pensar en una acción negativa sobre la contractilidad. Sin embargo con métodos de ecocardiografía y medicina nuclear, en dosis terapéuticas no es así: series de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y una LVF baja

PSIKOLIBRO

(31±14 %), no han presentado disminuciones con el tratamiento con imipramina.

c) Cardiopatías y depresión: Es de gran importancia clínica, en relación con quienes padecen cardiopatías, contrastar estas acciones con el riesgo intrínseco de sufrir una depresión no tratada. La patología depresiva en general tiene mayor mortalidad por razón cardiovascular (el riesgo se multiplica por 8), siendo posible que el trastorno afectivo per se predisponga, en interacción con el terreno individual, a las arritmias ventriculares, quizá porque el aumento del tono vagal disminuye el umbral fibrilatorio ventricular. Con más razón, se debe pensar en la importancia de reconocer y tratar la depresión cuando existe patología cardíaca. Pese a una incidencia mayor que 40 %, la depresión postinfarto y la de post-by pass quirúrgico cardiovascular son escasamente reconocidas, aunque generan un aumento de la disfuncionalidad global del paciente: demoran el retorno a un nivel razonable de funcionamiento, interfieren negativamente en la compliance hacia el tratamiento, aumentan la morbimortalidad, las rehospitalizaciones y los reinfartos. También se debe tomar conocimiento del descubrimiento de una inesperada toxicidad de las drogas antiarrítmicas.

Según parece, las drogas antiarrítmicas, supresoras de la arritmia en condiciones aeróbicas, se transforman en arritmogénicas en caso de isquemia. Siendo los tricíclicos fármacos de acción quinidínica, se encuentran incluidos en este reportado aumento de la mortalidad hasta que se demuestre lo contrario y, existiendo drogas presumiblemente más seguras, deben considerarse de segunda elección en la enfermedad isquémica del miocardio.

Respecto de los IRSS, si bien no hay muchos estudios en pacientes con patología cardíaca, no se le conocen mecanismos teóricos que puedan tener efectos deletéreos sobre la función cardíaca; no son hipotensores ni bloquean los canales rápidos de sodio, base del efecto quinidínico. Los efectos adversos cardiovasculares de la fluoxetina reportados en fase IV, no necesariamente relacionados en forma causal, representan sólo un 0,0003 % de los pacientes expuestos. Sólo 6 de 240 casos de sobredosis experimentaron taquicardia; 15 de 310 pacientes con sobredosis de fluvoxamina tuvieron bradicardia en otro reporte, indicando un riesgo cardiovascular realmente bajo. Debe tenerse en cuenta el potencial de varios IRSS de interactuar farmacocinéticamente con medicaciones cardiovasculares, como se verá más adelante.

Aun asumiendo riesgos, el tratamiento de la patología afectiva mejorará el pronóstico de estos pacientes cuyo riesgo de muerte no puede subestimarse.

d) Hipotensión ortostática: Este efecto adverso resulta ser el más serio en el tratamiento con tricíclicos. La incidencia de efectos colaterales relacionados con ella (mareos, caídas, ataxia) fue de un 20 % en el clásico estudio de Glassman de la Universidad de Columbia, en el que la disminución promedio de la tensión sistólica, al pararse, fue de 26 mm de Hg. En las personas de edad avanzada, el descenso tensional se asocia a caídas, y éstas a fracturas de cadera. Es por ello que se ha informado una duplicación del riesgo de estas fracturas en ancianos que toman antidepressivos.

Resultan particularmente afectados por este efecto colateral los pacientes con insuficiencia cardíaca, no sólo por las consecuencias (hipoperfusión, incluyendo infartos) sino por la frecuencia de abandono de la medicación, que puede llegar a una incidencia del 50 %, en contraste con alrededor del 8 % en sujetos físicamente sanos. Por otro lado, resultan pacientes habitualmente tratados con otros hipotensores, con posibilidad de interacciones farmacodinámicas de los tricíclicos e IMAO.

Las personas con trastornos de la conducción también se encuentran expuestas: el 32 % debió discontinuar la imipramina. Curiosamente, la presencia misma de la depresión parece influir: se investigó el descenso postural en pacientes cardíacos que no estaban deprimidos, y la frecuencia de interrupciones del tratamiento por este efecto fue apenas del 4 %.

Al margen de las cardiopatías, deberán investigarse los factores predisponentes que resulten de la presencia de algún grado de descenso tensional postural preterapéutico.

8) Propiedades activantes y sedativas: Las propiedades sedativas se refieren a la capacidad de mejorar la ansiedad y la agitación, y las activantes a aliviar la inhibición. Las primeras se asocian a efectos indeseables como somnolencia y astenia. Las segundas, al insomnio, la ansiedad y la agitación.

Según la interacción con las características del paciente, ambos efectos pueden considerarse tanto indeseables como beneficiosos. Es importante referirse a estas modificaciones conductuales en el corto plazo para no contaminar el concepto con la acción antidepressiva: se supone que al mejorar la depresión en el mediano o largo plazo se aliviarán sus síntomas acompañantes.

Las características sedativas de los antidepressivos se parecen, en el corto plazo, más a las de los antihistamínicos que a las de las benzodiazepinas. Justamente, dichas propiedades parecen estar relacionadas con las potencias relativas en el bloqueo de los receptores H, v/o alfa 1, en el que los antidepressivos más sedativos se ubican entre los de mayor potencia.

Las características activantes pueden responder a propiedades anfetamínicas o estimulantes (como el caso de la tranilcipromina), pero en general dependerían de la inhibición de la recaptación de noradrenalina o dopamina.

La acción sobre la serotonina implicaría complejos efectos de activación mediados por la ansiogénesis en unos casos, y por la ansiólisis en otros, que no llegan a revestir la cualidad de sedación con disminución del estado de alerta o vigilancia.

No hay estudios diseñados específicamente para comparar los perfiles de activación-sedación de los distintos IRSS. En forma indirecta, a través de metanálisis, se puede tener un perfil de los mismos restando los reportes de efectos colaterales activantes de

lossedativos.

fluoxetina tiene un perfil activante, mientras que la fluvoxamina y la paroxetina son más sedativas. La sertralina tiene un perfil más neutro.

En nuestro medio realizamos una encuesta sobre tres IRSS a 400 psiquiatras durante un curso interactivo. Los mismos ubicaron a la fluvoxamina como la más sedante, y a la sertralina y citalopram en posiciones más intermedias.

La inducción de acatisia es otro mecanismo de la "activación", pero no aparece en el corto plazo.

Cuadro 17. Tasas de respuesta a los distintos antidepresivos, según metaanálisis (Tomado de Janicak, 1993)

TC e IRSS vs. Placebo	Pacientes	Droga	Placebo		P
Tricíclicos	5159	62.8 %	35.9 %	26.9	<10-40
IRSS	2216	66.5 %	38.1 %	28.4	<10-30
		IRSS	TC		
IRSS vs. Tricíclicos (TC)	850	77.2 %	76.9 %	0.3	No sign.

9) Letalidad con sobredosis: El riesgo de suicidio es 13 a 30 veces mayor en tina población depresiva que en una normal. Se estima que el 15 % de quienes padecen depresión terminarán suicidándose.

La sobredosis de drogas es un método común de autoeliminación. En Estados Unidos, el envenenamiento por tricíclicos es la tercera causa más frecuente de deceso relacionado con sobredosis de drogas.

Esto enfrenta al médico con un dilema terapéutico: indicar a pacientes con predisposición al suicidio fármacos que puedan usar como arma contra sí mismos. La importancia de la seguridad de un antidepresivo no puede entonces subestimarse. El error inverso es desgraciado: la depresión más suicidógena es la no tratada adecuada y energicamente.

En este tipo de efectos debe considerarse no sólo la toxicidad inherente del compuesto, sino también la posibilidad de que induzca conductas suicidas, hecho conocido luego de la introducción de los antidepresivos.

a) Toxicidad inherente: La sobredosis afecta principalmente los sistemas parasimpático, cardiovascular y nervioso central.

La incidencia de coma es del 35 % y de convulsiones, del 9 %. La dosis letal de un tricíclico clásico es de alrededor de 2,5 gramos, 15-30 mg/kg, por lo que su margen de seguridad es similar a la de la cantidad que se indica para dos semanas de tratamiento (150-300 mg x 14 días = 2100-4200 mg).

En Gran Bretaña se dispone de registros sobre las prescripciones que efectúan los médicos, así como de los envenenamientos. Esto permitió a Henry y otros (54) calcular el "índice de toxicidad fatal" (ITF), expresado como el número de muertes debidas a sobredosis por millón de prescripciones.

Ya la segunda generación de antidepresivos, desprovistos de toxicidad quinidínica y anticolinérgica, presenta índices inferiores de manera notable. Con el advenimiento de mecanismos específicos y selectivos (IRSS) el índice se reduce a más de la mitad de los anteriores. Nada indica que los fármacos más nuevos se diferencien de los IRSS en este aspecto.

Se han reportado una serie de seis muertes por ingestión suicida del citalopram como monofármaco, lo que debe tomarse como una nota preliminar a falta de nuevas comunicaciones que reproduzcan este hallazgo. De todos modos, resulta proporcionalmente una cifra despreciable en relación con los medicamentos más antiguos, dada la difusión de su uso en Europa.

Es curioso que las aminas secundarias, supuestamente menos tóxicas que las terciarias, estén en los primeros lugares de la lista. Ello ha llevado a especulaciones sobre la acción conductual de los fármacos más adrenérgicos, lo cual nos introduce en el punto siguiente.

Cuadro 20. Índice de toxicidad fatal de los antidepresivos (Tomado de Henry, 1995)

Antidepressivo	ITF (Nº de muertes por millón de prescripciones)
Amoxapina	157,2
Desipramina	75,8
Nortriptilina	51,8
Amitriptilina	38,9
Imipramina	31,5
Trimipramina	13,9
Clomipramina	7,3
<hr/>	
Trazodone	7,8
Mianzerina	4,1
<hr/>	
IRSS	2,0

b) Inducción a la conducta suicida: La inducción al suicidio por el antidepresivo ("toxicidad conductual") es un hecho largamente conocido. Puede suceder que durante el período de latencia en el paciente "retorne la energía mientras aún persiste el abatimiento", lo que redundará en la facilitación del acto suicida. Esta complicación, si bien muy grave, afecta probablemente a menos del 5 % de los pacientes tratados. Es más común en quienes no responden al tratamiento, tienen antecedentes de intentos de suicidio y desarrollan acatisia.

En un estudio doble ciego con maprotilina y placebo, que abarcó a más de 1000 pacientes, se encontró que la proporción de intentos de suicidio fue significativamente más alta en el grupo tratado con maprotilina que en los controles, pese a que la droga activa fue más eficaz contra la depresión. Algunos autores creen que se trata de un efecto promotor de la conducta suicida, lo que explicaría el ranking alto en el ITF de las aminas secundarias, que son fármacos más potentes como noradrenérgicos.

La clomipramina figuraría con un índice más bajo, porque se receta de manera preferente a pacientes con trastornos obsesivo-compulsivos (que tienen un menor índice de suicidio).

Los metaanálisis realizados de los estudios clínicos con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina indicarían que podrían disminuir la ideación suicida más precozmente que los tricíclicos de referencia, lo que coincide con la noción extendida de que la mejoría de la función 5-HT reduce los impulsos suicidas.

Con la información de que se dispone actualmente no es posible dirimir de manera concluyente esta cuestión, por lo que sería prudente mantener la noción de que las diferencias en el índice de toxicidad fatal (ITF) de los antidepresivos en general tienen que ver más con la toxicidad intrínseca que con otras acciones.

de la depresión, una queja frecuente de los pacientes en tratamiento con antidepresivos es el aumento de peso. Un efecto que al principio puede ser beneficioso se torna con el tiempo indeseable y, a la luz de lo prolongado que debe ser el tratamiento, puede conspirar contra el cumplimiento del régimen terapéutico.

Los tricíclicos clásicos producen un incremento constante del peso. La ganancia de peso promedio informada con imipramina, amitriptilina y nortriptilina es de medio a un kilo y medio por mes de tratamiento, continuando de forma sostenida a pesar de sobrepasarse el peso previo a la enfermedad. No parece estar correlacionada con el peso previo ni con la pérdida anterior por la depresión, y se debe mayormente a un aumento de la ingesta de carbohidratos.

Se han propuesto varios mecanismos:

- Las acciones antihistamínicas y beta-adrenérgicas son inhibitorias de la saciedad.
- La sequedad (de boca) influye en el consumo de bebidas y dulces.
- Se ha hablado de una disminución del metabolismo basal.

El trazodone parece producir mucho menos aumento de peso que la mianserina, debido a que ésta posee fuertes propiedades antihistamínicas, de las que el primero carece.

Los IRSS, el amineptino y la venlafaxina tienden a producir pérdida de peso. La mirtazapina es un potente antihistamínico, por lo que no sorprendería que induzca su aumento.

Si el clínico sabe de antemano que para un paciente la posibilidad de aumentar de peso puede arriesgar la compliance, deberá elegir antidepresivos tricíclicos menos antihistamínicos: trazodone, IRSS, amineptino o venlafaxina.

Es conveniente advertir a los pacientes antidepresivos respecto del sobrepeso, indicarles que vigilen la ingesta de dulces y advertirles que la sequedad de boca puede combatirse con bebidas de bajo contenido calórico.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-9. 1) Antidepresivos tricíclicos, típicos o convencionales.

6-9. 1) Antidepresivos tricíclicos, típicos o convencionales

10) Aumento de peso: Si bien la pérdida de peso y la anorexia son síntomas comunes

Las ventajas de la potencia y eficacia, histórica y científica demostradas, fueron inútiles cuando se demostró que para el adecuado tratamiento de la depresión son necesarios períodos muy prolongados de tratamiento. La alta incidencia de efectos adversos provoca el abandono de los mismos por parte de los pacientes.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-9. 1) Antidepresivos tricíclicos, típicos c convencionales. / Ventajas y desventajas de los tricíclicos

Ventajas y desventajas de los tricíclicos

Las características generales del grupo se encuentran delineadas a propósito de la clasificación.

La ventaja de este grupo radica en que son ampliamente conocidos, con una enorme experiencia internacional que incluye todo tipo de severidad y toda clase de depresiones.

El número de pacientes tratados hace ya improbable que se detecten efectos raros y/o graves, como sucedió con la zimelidina y el nomifensin, con los que se detectaron casos de síndromes de Guillan-Barré o anemias hemolíticas, respectivamente, cuando ambos antidepresivos se encontraban en venta en el mercado farmacéutico internacional.

Algunas de sus desventajas son:

1. El 20 a 30 % de los pacientes deprimidos no obtienen respuesta terapéutica, y muchos otros no logran una remisión completa de los síntomas.
2. La respuesta terapéutica puede demorarse más de 4 semanas y más aún si se tiene en cuenta el proceso de ajuste de dosis hasta llegar a la óptima.
3. Los numerosos efectos colaterales hacen imposible, en algunos pacientes, tratarlos con dosis plenamente efectivas, y en otros, los inducen a abandonar la medicación.
4. Los gerontes se hallan especialmente predispuestos a los riesgos de un delirio anticolinérgico o a las caídas por hipotensión ortostática.
5. Determinadas condiciones clínicas, no demasiado infrecuentes, como la hipertrofia prostática, el glaucoma o algunos trastornos cardíacos, limitan seriamente el uso de los tricíclicos.
6. Resultan potencialmente mortales por sobredosis, justamente en una población de elevado riesgo de suicidio.
7. Al ser drogas "sucias", aumenta considerablemente la posibilidad de interacciones de tipo farmacodinámico, como por ejemplo con el alcohol, los hipotensores, los

antiarrítmicos, etcétera.

Cuadro 21. Perfil farmacológica de los tricíclicos típicos o convencionales

Tricíclico	Vida media (horas)	Dosis (mg/día)	Bloqueo de recaptación de nora-drenalina (1)(4)	Bloqueo de recaptación de sero-tonina (1)(5)	Nivel plasmático Ng/ml
Desimipramina	30	50-300	110	0.21	150-300
Clomipramina	20	50-225	3.6	18	
Imipramina	16+-30	50-300	7.7	2.4	200-250
Amoxapina	8+-30	50-600	23	0.21	
Nortriptilina	30	25-150	25	0.38	50-150
Amitriptilina	16+-30	150-300	4.2	1.5	
Trimipramina	13	50-300	0.2	0.04	

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-9. 1) Antidepresivos tricíclicos, típicos c convencionales. / Características farmacocinéticas de los tricíclicos

Características farmacocinéticas de los tricíclicos

El conocimiento de la farmacocinética de los tricíclicos es muy importante porque tienen muchas acciones diferentes, que predominan a distintas concentraciones. Las aminas terciarias tienen rápida absorción. El tiempo en alcanzar la concentración pico o C max es de 1-3 hs. Las secundarias se absorben más lentamente (Tmax, 4-8 hs.), lo que contribuye

a su tolerabilidad. Los efectos potencialmente serios (sedación, hipotensión ortostática y estabilización de membranas) son efectos directamente relacionados con la concentración por lo que dependen de la Cmax y son rápidamente reversibles, conocimiento que se utiliza al incrementar las dosis nocturnas. En los viejos y en enfermos cardíacos puede ser preferible la administración dividida de las dosis para disminuir los C. Tienen un alto grado de metabolización hepática portosistémica (primer pasaje), y su biodisponibilidad tras la administración oral promedio es del 50%. La prolongada vida media de los antidepresivos de este grupo (alrededor de 24 hs.) permite su dosificación una vez al día (cuadro 21), que es el esquema de administración más favorable, con la mayor compliance.

Son moléculas lipofílicas de características similares a las de las fenotiazinas: se unen a las proteínas plasmáticas en un 75-95% y tienen un amplio volumen de distribución (Vd), 181/kg. para la imipramina, por ejemplo.

La biotransformación comienza con demetilación de las aminas terciarias a secundarias (la imipramina se transforma en desipramina, la amitriptilina en nortriptilina y la clomipramina en desmetilclomipramina). Este paso es catalizado por el citocromo P450 1A2 (CYP 1A2) y por el CYP 3A4. Las aminas secundarias son más potentes y más específicas. Para el caso de la clomipramina, su metabolito resulta un potente inhibidor de la recaptación de NA, lo que la hace perder selectividad in vivo.

Las aminas secundarias se transforman en hidroximetabolitos por virtud del CYP 2D6, los que son finalmente conjugados con el ácido glucurónico.

Existe polimorfismo genético del CYP 2D6, con un 7% de las personas de raza blanca que tienen una copia deficiente del gen, convirtiéndose en metabolizadores lentos. El gen tiene un amplio abanico de alelos, con una variedad de actividad extrarrápida (metabolizadores ultrarrápidos). Con todo, son las principales razones de que existan diferencias de hasta 1:30 en los niveles plasmáticos en diferentes sujetos, a las mismas dosis.

Los pacientes mayores de 60 años duplican los niveles plasmáticos. La falla de la función ventricular izquierda y la enfermedad hepática disminuyen el clearance de las aminas terciarias y secundarias, mientras que la falla renal genera un aumento de los hidroximetabolitos.

Para el caso de la nortriptilina está establecida la existencia de una relación dosis-respuesta en campana, con "ventana terapéutica" entre los 50-150 ng/ml. Esto significa, que la eficacia desciende tanto por debajo como por arriba de dichas concentraciones. Para el resto de los antidepresivos, en general las correlaciones con los niveles plasmáticos no han dado resultados de mucha precisión, al menos en comparación con otras drogas, como los anticonvulsivos. Las curvas dosis-respuesta terapéutica son sigmoideas, lo que determina que sea necesaria en principio una titulación de la dosis hasta la máxima tolerada.

Se tienen también evidencias de los niveles terapéuticos de imipramina y desipramina. Debe recordarse que su determinación no es sencilla ni barata, que hay variaciones según los distintos laboratorios y que los valores son niveles promedio. Es difícil justificar su utilización de rutina, pero en determinadas situaciones clínicas resultan de valor (cuadro

21):

- para evaluar la compliance,
- en pacientes que desarrollan muchos efectos adversos con bajas dosis, para descartar que se trate de metabolizadores lentos. Estos pacientes pueden responder a dosis inusualmente bajas con concentraciones plasmáticas adecuadas, por lo que se justifica esperar la latencia en la respuesta;
- en caso de falta de respuesta a un antidepresivo, en el que a pesar de una dosificación adecuada, los niveles plasmáticos sean infraterapéuticos;
- en situación de toxicidad (por ejemplo, sobredosis);
- cuando se sospecha una interacción farmacocinética.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-9. 1) Antidepresivos tricíclicos, típicos o convencionales. / Características terapéuticas clínicas

Características terapéuticas clínicas

Las llamadas aminas terciarias son, en general, más anticolinérgicas y antihistamínicas que sus derivados activos, lo que no hace muy seguro su uso en pacientes ancianos; sobre todo si tienen deterioro físico o mental. La amitriptilina es el más anticolinérgico. Es uno de los más tóxicos en sobredosis y tiene además una importante acción de bloqueo sobre receptores no relacionados con la acción antidepresiva.

La imipramina se destaca por ser el tricíclico que más hipotensión ortostática provoca

La nortriptilina es mucho más segura en ese aspecto: tiene una incidencia diez veces menor (5%) en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. En gerontes, la reducción sistólica ortostática promedio resulta de sólo 10 mm Hg. Su farmacocinética y vida media no cambian significativamente con la edad; es además menos anticolinérgica que las aminas terciarias. Su uso en pacientes ancianos se ha hecho una práctica recomendada.

La trimipramina es el más sedativo de los antidepresivos, por lo que resulta de utilidad en el insomnio crónico de quienes padecen depresión residual. Parece también producir poca hipotensión, pero es bastante anticolinérgica.

La desipramina es el menos sedante así como el de menor acción sobre los receptores alfa 1 y H 1. Es uno de los menos anticolinérgicos, por lo que suele tener buena tolerabilidad. Como hemos referido, su toxicidad en sobredosis es un motivo de

preocupación.

La arnitriptifina, la trimipramina y la doxepina son bloqueantes H2 en dosis antidepressivas; las dos últimas han neutralizado procesos gastroduodenales en los que la cimetidina había fracasado. En consecuencia, no hay motivos para contraindicarlas en procesos de hiperacidez.

La amina terciaria clomipramina, potente anticolinérgico y de características sedativas intermedias, tiene la capacidad de inhibir fuertemente la recaptación de serotonina in vitro e in vivo. Esta propiedad le confiere un perfil de acción terapéutica distintivo, pites mientras comparte los efectos colaterales de todo el grupo tricíclico clásico, participa también de las indicaciones de los IRSS, habiendo sido en realidad el primer antidepressivo que demostró su eficacia antiobsesiva.

Autores norteamericanos tienen la impresión de que posee una incidencia un poco más alta de convulsiones que los tricíclicos anteriormente mencionados.

La amoxapina tiene algunas características diferenciales. Produce inhibición de la recaptación de noradrenalina con muy poca acción sobre la serotonina.

Parte de la amoxapina es metabolizada a 7-hidroxi-amoxapina (25 % del nivel plasmático de la droga madre), dotada de propiedades neurolépticas, lo que certifica las acciones antidopaminérgicas de esta droga: síndromes extrapiramidales, amenorrea-galactorrea, hiperprolactinemia, disquinesia tardía, inhibición de la eyaculación y hasta casos esporádicos de síndrome neuroléptico maligno. Su dosis equipotente con 100 mg de clorpromazina es de 200 mg.

Esta capacidad neuroléptica le confiere una ventaja de eficacia en la depresión psicótica, donde la combinación de un antidepressivo con un neuroléptico es una de las estrategias principales.

Si bien conserva propiedades quinidínicas, su toxicidad cardíaca parece menor que la de los otros tricíclicos. Sin embargo, de 1313 intoxicaciones por antidepressivos registradas en el Centro de Toxicología de Maryland (EE.UU.), en 1983, llamó poderosamente la atención el significativo hallazgo de que el 24 % de los enfermos que ingirieron sobredosis de amoxapina presentaron episodios convulsivos, en comparación con el 3 % observado con otros tricíclicos. También se apreció una incidencia llamativamente alta de insuficiencia renal. Es decir, que aun cuando no es tan cardiotoxico, no obsta que sea tóxico con sobredosis por su acción en otros sistemas. De hecho, tiene el ITF más alto del grupo (cuadro 20).

Se puede administrar en dosis diarias únicas, siempre que no superen los 400 mg. Puede estimarse su dosis en general como el doble de la de imipramina.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepressivos / 6-8. B) Antidepressivos no IMAO / 6-10. 2) Antidepressivos de "segunda generación" sedativos no anticolinérgicos: Trazodone, Mianserina
6-10. 2) Antidepressivos de "segunda generación" sedativos no anticolinérgicos: Trazodone, Mianserina

La baja letalidad en sobredosis, sus potentes efectos sedativos y sus escasos efectos anticolinérgicos ubicó a este grupo como complementario de otros antidepressivos. Se los usa en forma aislada en geriatría y como inductores hipnóticos.

Después de los tricíclicos aparecieron nuevos compuestos, los que en su tiempo se llamaron de segunda generación. Fueron descubiertos por casualidad o por razonamiento: difíciles de justificar como el caso del trazodone y la mianserina, pero el hecho es que en los modelos animales cumplían con los predictores de acción antidepressiva, se testearon en la clínica.

Esta segunda generación representa un avance en el sentido que dejan de existir los mecanismos no pertinentes a la acción antidepressiva, no son ni anticolinérgicos ni quinidínicos con baja letalidad por sobredosis (cuadro 20).

La seguridad del fármaco en caso de sobredosis es crucial para una población de enfermos cuya descompensación más seria es la conducta suicida. La menor letalidad por sobredosis de estas drogas se ve reflejada en sus índices de toxicidad fatal, que se desarrollarán más adelante.

El trazodone es un fármaco de compleja acción serotoninérgica, inhibidor débil de la recaptación de serotonina. La mianserina es el primero en tener un mecanismo de acción en agudo que es el bloqueo alfa-2 presináptico. Como dicho receptor normalmente inhibe la liberación de noradrenalina por parte del terminal presináptico, la mianserina "corta el freno" con el consiguiente aumento del aludido neurotransmisor en la hendidura sináptica, que sería su mecanismo de iniciación.

Ambos tienen una serie de efectos no pertinentes que los hacen no específicos. Son bloqueantes alfa-1, en especial el trazodone que es uno de los más potentes, así como 5-HT2.

Disímiles en la estructura química, los fármacos de este grupo comparten sin embargo sus propiedades sedativas. Están virtualmente desprovistos de actividad anticolinérgica y

PSIKOLIBRO

de efectos quinidínicos. Pueden o no generar hipotensión ortostática (más, el trazodone) y tienen una letalidad por sobredosis significativamente inferior a la del tipo anterior.

Pueden inducir aumento de peso, destacándose especialmente la mianserina en este aspecto.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-10. 2) Antidepresivos de "segunda generación" sedativos no anticolinérgicos: Trazodone, Mianserina / Trazodone
Trazodone

El trazodone es un derivado de las clorofenilpiperazinas. No cumple con el perfil antidepresivo en la mayoría de las pruebas de screening en animales.

Su mecanismo de acción aguda es complejo, siendo un inhibidor in vitro de la recaptación de 5-HT y a la vez potente bloqueante 5-HT₂. In vivo, la capacidad de inhibir la recaptación es insignificante y, a través de su metabolito principal, la m-CPP (meta-clorofenilpiperazina), resulta un potente agonista 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C} y 5-HT_{1D}. El resultado neto, de todos modos, es una mejora en la eficiencia de la transmisión serotoninérgica.

Se absorbe casi completamente (biodisponibilidad prom. 75 %), con un T_{max} de entre 1 y 2 horas, que redundan en sedación importante. Su V_d es pequeño, de 1 (0,3 l/kg). Alrededor del 90 % circula unido a proteínas, y su vida media es de 6,5 ± 1,8 horas. Esto haría aconsejable tomas divididas, pero éstas tienden a evitarse para reducir la sedación, lo que conspira contra la efectividad de la droga.

Se metaboliza extensamente mediante hidroxilación, apertura del anillo piridínico y oxidación. La m-CPP, que tiene un perfil farmacológico sustancialmente diferente del trazodone (es ansiogénico, por ejemplo) alcanza buena concentración en el SNC. Su clearance disminuye con la edad y la insuficiencia renal.

No se ha encontrado correlación útil entre respuesta y niveles plasmáticos del trazodone y sus metabolitos. Se le conocen pocas interacciones, sólo reporte de aumento de los niveles plasmáticos de digoxina y difenilhidantoína.

Es uno de los menos anticolinérgicos de todos los antidepresivos. Los estudios preclínicos no revelaron acciones cardiotoxicas, pero luego se publicaron unos pocos casos de extrasistolias ventriculares en pacientes con patología cardíaca previa y sin ella.

El efecto colateral más frecuentemente informado es la somnolencia, la que puede hacerse muy manifiesta en ancianos debilitados antes que aparezca la eficacia clínica. Le

siguen en orden de frecuencia los marcos y malestares gastrointestinales. Ocasionalmente, boca seca y cefaleas.

De 2263 intoxicaciones registradas en 16 centros de Estados Unidos, 206 correspondieron al trazodone hasta 3,4 g, aunque ninguno de los 16 casos fatales fueron atribuibles a él. Su índice de toxicidad fatal es más bajo que el de los tricíclicos.

Uno de los efectos colaterales potencialmente graves que han llamado la atención es el priapismo. Es una complicación muy poco común del uso del trazodone (1:1.000-1:10.000). Sin embargo, puede conducir a una impotencia definitiva. El tiempo de tratamiento no se relaciona mucho con su aparición (1 día a 18 meses), pero 2/3 de los casos se han producido dentro del primer mes con dosis entre los 50 y 150 mg.

Antes de su aparición, los pacientes suelen notar erecciones matinales anormalmente prolongadas o dolorosas, dato a tener en cuenta, aunque raramente se lo refiera de forma espontánea. El 50 % de los casos se resuelve con la suspensión del medicamento. Un 20 % responde al tratamiento médico, para lo que se ha ensayado metaraminol intracavernoso y anticolinérgicos sistémicos; el 30 % restante sólo es pasible de "soluciones" quirúrgicas.

De acuerdo con estos datos y el buen sentido clínico, el trazodone debería evitarse en pacientes con antecedentes de traumatismos genitales o enfermedades que predispongan a la trombosis, en quienes refieren erecciones matinales prolongadas y, por último, evitar la toma simultánea con bloqueantes-alfa (antipsicóticos sedativos, prazosin, hidralazina, papaverina, guanetidina, etc.).

Su eficacia como antidepresivo, en relación con los tricíclicos clásicos, es aún objeto de dudas.

Sus indicaciones principales son:

- a) pacientes con una manifiesta historia de intolerancia a los efectos adversos anticolinérgicos de los tricíclicos clásicos;
- b) en depresiones con ansiedad predominante, y
- c) citando está contraindicado el aumento de peso.

Ha perdido su status de cardioseguridad, sobre todo en pacientes con antecedentes de irritabilidad miocárdica.

No empeoraría la sintomatología psicótica, por lo que se ha postulado su utilidad en la depresión de la esquizofrenia, asociado al tratamiento antipsicótico.

Sus propiedades sedativas y agonistas serotoninérgicas han conducido a su utilización en la

agitación de pacientes orgánicos y añosos. Los estudios representan principalmente series de casos en ensayos abiertos, requiriéndose una mejor metodología. Sin embargo, una creciente experiencia clínica sugiere que es efectivo en algunos pacientes con agitación y desorden cognitivo, lo que lo hace una interesante alternativa, al igual que los bloqueantes beta, en aquellos pacientes que no responden a los antipsicóticos o no los toleran.

Es de utilidad para el insomnio provocado por los IRSS (en especial la fluoxetina) en dosis de 25 a 200 mg, y por los IMAO (ya que a esas dosis no tiene interacciones riesgosas con ellos).

La dosificación inicial deberá ser de 50 a 150 mg; la usual, de 150 a 400, puede elevarse a 600 mg, o sea que duplica aproximadamente las dosis de la imipramina. Tener que usarlo en dosis divididas es una desventaja.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-10. 2) Antidepresivos de "segunda generación" sedativos no anticolinérgicos: Trazodone, Mianserina / Mianserina
Mianserina

La mianserina, es un derivado de la piperazinoazepina, cuya estructura química es tetracíclica. Es uno de los primeros exponentes de la llamada "segunda generación" de antidepresivos.

Es un bloqueante de los receptores alfa-2 presinápticos, lo que resulta en un aumento indirecto de la liberación por falta de freno. Despuebla los receptores b.

Tiene también mecanismos que se ajustan a la teoría de la sensibilización a la serotonina: bloquea el heterorreceptor alfa-2 de la terminal serotoninérgica presináptica, y sensibiliza al receptor 514T,, postsináptico.

Se absorbe en un 70 %, con un pico plasmático a las 3 horas. La unión a proteínas plasmáticas es superior al 90 %. Su vida media es de 32 horas, generando tres metabolitos, por demetilación, hidroxilación y N-oxidación, dos de los cuales (desmetilmianserina y 8-OH-mianserina) contribuyen a su acción antidepresiva.

Tiene farmacocinética lineal. La concentración de la droga madre aumenta con la edad pero disminuye la de la desmetilmianserina, por lo que no parece necesario reducir las dosis en los viejos.

Es una droga que no presenta efectos colaterales del tipo de los tricíclicos clásicos, como los anticolinérgicos, los quinidínicos, los del ritmo o la contractilidad cardíaca, ni tiene una letalidad comparable con sobredosis. Ha sido estudiado en pacientes posinfarto de

miocardio sin complicaciones. Sin embargo, puede ocasionar hipotensión ortostática, posiblemente en menor grado que los tricíclicos, aunque no interactúa con la mayoría de los hipotensores.

La acción adversa más común es la somnolencia, que puede soslayarse, a veces, administrándola en dosis nocturnas. Tiene un perfil favorable para su indicación en pacientes ancianos, quienes parecen sentir menos el efecto sedativo.

El índice de toxicidad fatal es menor que el del trazodone. Según algunos autores, tendría efecto protector contra la ideación suicida (cuadro 20).

Este perfil benigno ha sido relativamente oscurecido por la aparición de informes de discrasias sanguíneas, incluyendo casos fatales, en países europeos. Se estima su incidencia en 1:5000. Aparece alrededor del mes de tratamiento y se recomienda el control de los recuentos leucocitarios y de los síntomas infecciosos. Estudios posteriores, como el seguimiento de 26781 pacientes en Inglaterra, no mostraron evidencias que apoyen la afirmación anterior.

Otro efecto poco común, pero benigno, es la aparición de artralgias severas acompañadas por edema, que desaparecen al suspender la medicación.

Pese a algunas dudas iniciales, se dispone de muchos ensayos que apoyan una eficacia al menos comparable a la de los tricíclicos. Se recomienda una dosificación de entre 30 a 90 mg por día, comenzando por dosis bajas que se ajustan gradualmente para permitir la adaptación al efecto sedativo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS)
6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS)

Son selectivos y específicos: inhiben la recaptación de la serotonina y no tienen acciones de jerarquía clínica sobre ningún otro sistema de neurotransmisión. Son bien tolerados, por lo que disminuyó la tasa de abandonos (aunque falta una mayor ratificación en el tiempo). Los efectos colaterales son producto del aumento de la serotonina. La

letalidad por sobredosis es baja y desde el principio pueden indicarse en dosis efectivas (las curvas dosis-respuesta son planas).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos) específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / b) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS)

b) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS)

Luego de la llamada segunda generación aparecen los antidepresivos de diseño, es decir aquellas drogas elaboradas con un mecanismo de acción predeterminado. Se sintetizan con el objetivo preciso de tener determinadas acciones farmacodinámicas.

Las primeras drogas antidepresivas exitosas desarrolladas por diseño resultaron los IRSS o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram y fluvoxamina).

Son prototípicamente selectivas y específicas: inhiben la recaptación de una sola amina que es la serotonina y no tienen acciones de jerarquía clínica sobre ningún otro sistema de neurotransmisión. Una sola farmacodinamia, pertinente a la acción antidepresiva.

Siendo drogas "limpias", carecen prácticamente de letalidad en sobredosis, con un índice de toxicidad fatal inferior al del grupo anterior.

Han tenido una enorme difusión hasta el punto de convertirse en los antidepresivos más usados.

La especificidad no basta para que todos los efectos adversos desaparezcan, ya que producen los llamados efectos colaterales específicos de serotonina: disfunción sexual, insomnio, náuseas, malestares gastrointestinales, molestias en las que los IRSS superan con certeza a las drogas anteriores.

La necesidad de vencer esta limitación fundamentará la aparición de una nueva línea de desarrollo de antidepresivos.

Al tener muy aumentadas la tolerabilidad y la seguridad, son fármacos que pueden darse desde el principio a dosis efectivas (las curvas dosis-respuesta son planas).

Al aumentar la cantidad de medicación no hay un cambio fácilmente perceptible en la eficacia. Los tricíclicos, en cambio, producen notorias diferencias en cuanto se incrementa la dosificación (curva dosis-respuesta sigmoidea o en campana).

En un estudio multicéntrico que hemos realizado con sertralina en 100 pacientes depresivos mayores, pudo comprobarse que el aumento de la dosis de 50 a 100 mg mejoraba la respuesta clínica, en un grupo de pacientes. En todos ellos se obtuvo a las 6 semanas de tratamiento la reducción máxima del puntaje de las escalas de Hamilton e Impresión Clínica Global (CGI), ambas de suma utilidad para cuantificar la sintomatología depresiva en función de los efectos secundarios (ver cap. 1, 1-27)

Los IRSS han probado ser extremadamente similares desde su farmacodinamia, la eficacia, efectos colaterales, etc. Las diferencias se han ido marcando por los aspectos farmacocinéticos y sus acciones clínicas activantes o sedantes.

Los efectos colaterales configuran un perfil característico, ocasionando náuseas, cefaleas, pérdida de peso, inquietud e insomnio. Ninguno produce deterioro en las pruebas de coordinación psicomotriz.

Contemporáneamente o aun previamente a su aparición habían comenzado a perfilarse otros grupos de fármacos también específicos y selectivos, pero para otras aminas.

Algunos de ellos son noradrenérgicos (reboxetina).

Otros son inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina (bupropión y amineptina) aunque, funcionarían en realidad como noradrenérgicos, pero la idea que se tiene es que son antidepresivos específicos y selectivos para DA. Los reportes, raros por cierto, de potencial adictivo (G2) como de inducción de síntomas psicóticos sugieren la intervención de esta amina.

Tampoco producen deterioro en las pruebas de coordinación psicomotriz. Algunos de ellos se comportan como estimulantes, aumentando el estado de alerta, incluso en sujetos no dependidos.

Los IRSS o inhibidores de la recaptación de serotonina en forma selectiva constituyen en estos momentos los antidepresivos más prescritos a nivel mundial:

Fluoxetina
Citalopram
Cericlamina
Zimelidina (discontinuada)
Viqualina (discontinuada)
Sertralina
Fluvoxamina
Cianodotiepina
Alaproclato (discontinuada)
Triflucarbina (discontinuada)
Paroxetina
Indalpina
Fenoxetina
Ifoxtetina (discontinuada)

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / b) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / Selectividad y especificidad de los IRSS

Selectividad y especificidad de los IRSS

La selectividad y su especificidad de los IRSS, se mantienen pese a su metabolismo hepático. Ello los distingue de la clomipramina (inhibidor de serotonina no selectivo), que además de compartir las propiedades de los tricíclicos clásicos pierde in vivo su selectividad, por la conversión a desmetilclomipramina, que realiza el citocromo CYP 1A2.

La concentración plasmática de desmetilclomipramina, termina siendo superior a la de la droga madre. Su selectividad desaparece al inhibir, en forma muy potente, la recaptación de noradrenalina.

Puede considerarse demostrado que los IRSS son tan eficaces como los tricíclicos en los pacientes ambulatorios. Los metanálisis de los bancos de datos disponibles, muestran una eficacia similar en la totalidad de los pacientes, aun en el espectro de los puntajes más severos de las escalas.

También se han mostrado eficaces en la prevención de las recaídas y recurrencias, área en la que la factibilidad de su utilización es remarcable, debido a su perfil de efectos adversos más benigno.

Se mantiene alguna controversia con respecto a la potencia relativa en pacientes internados, con autores que aseguran su equipotencia y otros que consideran a los tricíclicos más eficaces en esta población específica de pacientes.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / b) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / Dosificación

de los IRSS

Dosificación de los IRSS

Por sus características farmacocinéticas, son fármacos que pueden administrarse en una única toma diaria, a excepción de la fluvoxamina, posibilitando una mejor compliance.

Otro aspecto que facilita la administración es que no requieren una titulación complicada de la dosis. Esto es así porque las curvas dosis-respuesta que se han establecido hasta el momento son planas.

Posiblemente sea así para todo el grupo, ya que las concentraciones plasmáticas, que se alcanzan a las dosis usuales producen una inhibición de la recaptación de serotonina superior al 70 %, no siendo previsible un aumento de la eficacia antidepresiva a dosis mayores. Esto no es necesariamente aplicable al tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo, por cuanto no se conoce con precisión el mecanismo de acción en esta patología.

De este modo, se han establecido las dosis efectivas de fluoxetina en 20 mg , sertralina en 50 mg , paroxetina en 20 mg . No hay estudios diseñados que comparen dosis fijas de citalopram o de fluvoxamina. Un metaanálisis sobre el citalopram concluyó, que su dosis mínima efectiva puede estar en 20 mg , pero que los pacientes con depresión severa y recurrente obtendrían más beneficios de una dosis de 40 mg . Entre 150 y 300 mg sería la dosis efectiva mínima de fluvoxamina.

Los efectos colaterales sí parecen aumentar en función de la dosis, de modo que conviene comenzar por la dosis inferior del espectro de eficacia.

Sin embargo los efectos adversos no serían, en nuestro estudio multicéntrico dosis-dependiente, ya que el incremento de la dosificación a 100 mg , sólo hizo aparecer mayores efectos colaterales en un número reducido de pacientes.

En la práctica, la conclusión es que pueden utilizarse las dosis mínimas efectivas solamente aumentarlas en caso de no respuesta, pensando en tal caso en factores farmacocinéticos que puedan estar disminuyendo la llegada a la biofase.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / b) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / Seguridad y tolerancia de los IRSS

PSIKOLIBRO

La consideración de la seguridad de un antidepresivo no debe limitarse a su letalidad en sobredosis, sino que debe incluir la posibilidad de efectos adversos severos y la factibilidad de interacciones farmacológicas.

Los tricíclicos clásicos, en virtud de su multiplicidad de mecanismos de acción, se encuentran expuestos a generar numerosas interacciones farmacodinámicas, como por ejemplo con drogas depresoras del SNC (al ser bloqueantes H1), con fármacos vasoactivos (bloqueo alfa-1), con medicamentos que disminuyan la conducción intracardíaca, etc. Los IRSS conservan pocas interacciones farmacodinámicas de cuidado, como su asociación con IMAO, y pueden engendrar problemas por sus interacciones farmacocinéticas, en las que difieren con los tricíclicos y entre sí.

La mejoría en la tolerabilidad se refleja por una disminución de un 10-60 % de los abandonos del tratamiento por efectos colaterales. Debe tenerse en cuenta que los aspectos cualitativos también son importantes, porque las tasas de abandono no discriminan la gravedad de los efectos ni si son continuos o intermitentes.

El grupo se caracteriza por producir efectos adversos dependientes de serotonina, configurando un perfil característico.

- náuseas y malestares gastrointestinales,
- pérdida de peso,
- inquietud, insomnio, y
- dificultades sexuales.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / b) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / Indicaciones de los IRSS

Indicaciones de los IRSS

Se esperaba que esta especificidad farmacológica ayudara a separar las depresiones de "tipo serotoninérgico" de otras. Sin embargo, sucedió todo lo contrario: no sólo han resultado comparables en eficacia en el síndrome depresivo general, sino que se está asistiendo a una verdadera explosión de nuevas indicaciones que, aunque varias de ellas

son experimentales, están por fuera del espectro depresivo.

Hay dos vertientes teóricas en crecimiento que han conducido a nuevas indicaciones de los fármacos serotoninérgicos, fuera de las clásicas de depresión y trastorno obsesivo-compulsivo:

Un enfoque funcional de la psicopatología (liderado por Van Praag), quién intenta correlacionar las variables biológicas (por ejemplo, la función serotoninérgica) con disfunciones psicológicas dimensionales, en vez de síndromes psiquiátricos específicos.

En tal sentido, la disminución del metabolismo de la serotonina, estaría más relacionado con la disminución del control de los impulsos y el aumento del nivel de la ansiedad, que con determinados subtipos de desórdenes psiquiátricos. Si las alteraciones de la serotonina son transnosológicas, entonces el uso de fármacos específicos también lo sería.

Las aplicaciones derivadas de este enfoque comprenden el uso de los IRSS en otras patologías:

Trastorno obsesivo-compulsivo
Bulimia
Obesidad
Ansiedad generalizada
Dolor
Trastorno de pánico
Anorexia
T. Premenstrual
Impulsividad
Neuropatía diabética
Fobiasocial
Alcoholismo
Depresión atípica
Eyaculación prematura

El otro enfoque, en creciente desarrollo, es el concepto del "espectro de desórdenes obsesivo-compulsivos" como la tricotilomanía, el juego patológico, etc. (ver cap. 11)

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos /

6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / b) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / 6-12.

Diferencias entre los IRSS

6-12. Diferencias entre los IRSS

Se diferencian por sus acciones farmacológicas, metabólicas de interacciones y clínicas. La respuesta terapéutica en pacientes depresivos puede ser desinhibitoria, sedante o mixta.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / b) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / 6-12.

Diferencias entre los IRSS / 1) Diferencias farmacodinámicas

1) Diferencias farmacodinámicas

Los IRSS tienen potencias diversas, lo que no tiene una significación clínica relevante en virtud de que a las dosis clínicamente eficaces producen una suficiente inhibición del carrier de 5-HT, como para que sus diferencias sólo se reflejen en el número de mg del comprimido.

Cuadro 24a. Porcentajes de los efectos adversos en 100 pacientes durante 6 semanas, tratados con sertralina (50-100 mg/día), comparativos con otros estudios

Efectos adversos	Otros Estudios		Estudio multicéntrico Moizeszowicz y col. (R. Arg. Psicofarmacología 1: 10, 1994)
	Doogan (I. Cl. Pharmacology 8: 197, 1991)	Aguglia (British J. Psychiatry 160: 217, 1992)	
Náuseas y vómitos	21,2 %	9,6%	17,6%
Insomnio	14,5 %	1,9%	9,4%
Cefalea	18,0%	7,7%	8,2%
Anorexia	-	3,8%	5,8%
Somnolencia	10,1%	7,7%	2,3 %
Diarrea	15,2%	-	2,3 %
Temblor	11,5 %	-	2,3 %
Mareos	13,6%	-	2,3 %
Mal gusto/boca seca	16,4%	-	2,3 %
Disfunción sexual	15,1	-	-

Cuadro 25. Afinidad (N en nM) de los IRSS por el transportador de Serotonina (ST) y selectividad Serotonina/Noradrenalina (NA) (Tomado de Goodwin, 1996)

IRSS	Afinidad por 5-HT	5-HT/NA
Paroxetina	1,1	320
Citalopram	2,6	1500
Fluoxetina	25	20
Fluvoxamina	6,2	180
Sertralina	7,3	190

La paroxetina para algunos y la sertralina para otros son los más potentes (cuadro 25). A su vez, la sertralina es la más potente para la inhibición de la recaptación de dopamina, aun superior a la del bupropión.

La mayor o menor selectividad para 5-HT tampoco se constituye en una diferenciación clínica de relevancia, siempre dentro del espectro de potencias relativas para los carriers de aminas biógenas de estos compuestos. Los estudios in vitro no dan resultados siempre coincidentes. El citalopram es el más selectivo, y el S-citalopram, uno de sus enantiómeros, resulta el IRSS más selectivo que se conoce.

P S I K O L I B R O

Cuadro 26. Comparación del porcentaje de efectos colaterales de cuatro IRSS (expresados en % respecto del placebo) (Tomado de Preskorn, 1995)

Efecto	Fluoxetina N=2529	Fluvoxamina N= 414	Paroxetina N=842	Sertralina N=1714
Náusea	11.0	25.6	16.4	14.3
Sedación	5,9	17.2	14.3	7.5
Sudoración	4,6	11.2	8.8	5.5
Agitación, ansiedad	10.3	7.6	4.9	4.4
Fatiga	5.6	6.2	10.3	2.5
Anorexia	7.2	8.6	4.5	1.2
Diarrea	5.3	-0.4	4.0	8.4
Temblor	5.5	6-1	6.4	8.0
Mareos	4.0	1.1	7.8	5.0
Boca seca	3.5	1.8	6.0	7.0
Micción frecuente	6.1	1.4	2.4	0.8
Retención urinaria	-	ND	2.7	0.9
Constipación	1.2	0.6	5.2	2.1
Cefalea	4.8	2.9	0.3	1.3

La fluoxetina tiene afinidad por el receptor 5HT_{2C}, lo que puede explicar sus características activantes y ansiogénicas.

La sertralina bloquea el receptor sigma₁, que es asociado a la acción antipsicótica y que está en relación con el receptor NMDA.

La paroxetina tiene una leve acción anticolinérgica, con buen efecto sedativo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos)

específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / b) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / 6-12. Diferencias entre los IRSS / 2) Diferencias entre los efectos colaterales

2) Diferencias entre los efectos colaterales

La fluoxetina es más activante y tiene una incidencia mayor de cefalea y de micción frecuente.

La fluvoxamina produce náuseas más a menudo, por lo que se recomienda la administración en dos tomas diarias. También tiene una frecuencia mayor de sudoración, sedación y anorexia.

La paroxetina tiene algo de bloqueo colinérgico: retención urinaria y constipación.

La sertralina tiene mayor frecuencia de diarrea. Sin embargo, en el estudio multicéntrico que realizamos, este efecto sólo fue del 2.3%, en los 100 pacientes estudiados con depresión mayor.

Con respecto a la disfunción sexual producida por la sertralina, comparativamente con otros estudios internacionales no hemos encontrado alteraciones en los 100 pacientes. Pese a que la pregunta sobre los efectos adversos fue realizada de manera uniforme ("¿qué molestias tuvo Ud. en la última semana?"), el tiempo de 6 semanas del estudio tendría que ser suficiente como para poder evidenciarlos, ya que la mayoría de los estudios con otros IRSS abarca igual período de tiempo. Quizás una explicación sería que, para nuestro medio, la compliance con el médico administrador necesita de más tiempo, para tratar el tema de la sexualidad, todavía reprimido para la edad promedio de los pacientes del estudio (46 años).

No se dispone de muchos estudios comparativos de los efectos colaterales de los distintos IRSS, por lo que hay que recurrir a metaanálisis sobre datos que sean cotejables. Las desigualdades tienden a ser de muy poca magnitud (cuadro 26).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos)
específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / b) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / 6-12.

Diferencias entre los IRSS / 3) Diferencias farmacocinéticas

3) Diferencias farmacocinéticas

PSIKOLIBRO

No cabe duda, de que el aspecto de importancia clínica, que más diferencia a los IRSS entre sí, es la farmacocinética (cuadros 27 y 28)

La absorción de los IRSS es lenta y completa, con un pico plasmático (T_{max}) de 3-8 hs., un poco menor para el citalopram (cuadro 27).

La biodisponibilidad (F) es la fracción de la dosis administrada que es absorbida y alcanza la circulación sistémica como droga activa. Depende de la absorción y del pasaje hepático. La sertralina tiene la característica de aumentar la biodisponibilidad cuando se administra con las comidas, cuando se la administra en cápsulas.

El volumen de distribución (V_d), refleja un volumen virtual del cuerpo, que sería necesario, si se supone una concentración uniforme de la droga en todo el organismo. Cuanto más grande, más proporción de la droga está alejada de la circulación general, y por lo tanto más difícil de dialisar en caso de sobredosis.

La diálisis no es útil para remover los tricíclicos. Los IRSS (excepto la fluvoxamina) tienen volúmenes amplios, pero la dificultad de su remoción por diálisis no es importante dada su seguridad en sobredosis.

Todos se encuentran fuertemente unidos a las proteínas plasmáticas, cuando están en la circulación general. El citalopram se une un poco menos (80 %).

Hay que tener en cuenta, que la fluoxetina y el citalopram, son comercializadas como mezclas racémicas de sus enantiómeros S- y R-, por lo tanto, éstos como sus metabolitos, pueden tener divergencias en sus parámetros farmacocinéticos.

La fuerte unión a proteínas tiene importancia, porque es una fuente potencial de desplazamiento de drogas de mucha unión, como la warfarina, que circula unida a las proteínas en un 99 %, con las consiguientes interacciones. Sin embargo, los IRSS no tienen mucha afinidad por la alfa-1a, glicoproteína ácida, por lo que no se han reportado interacciones por desplazamiento.

Sólo la fluvoxamina, por razones que no resultan claras, aumenta significativamente la concentración plasmática de la warfarina.

Cuadro 27. Farmacocinética de los IRSS

IRSS	Pico plasmático (T _{max}) horas	Biodisponibilidad (F) (%)	Volumen de distribución V _d (1/kg)	Unión a proteínas (%)
Fluoxetina	408	72-90	12-97	94
Sertralina	6-8	80-95	20	99
Paroxetina	3-8	90	8-28	95
Citalopram	2-4	80	12-16	80
Fluvoxamina	4-8	94	5	77

Cuadro 28. Farmacocinética de los IRSS (Tomado de Preskorn, 1997)

	Citalopram	Fluoxetina	Fluvoxamina	Paroxetina	Sertralina
Autoinhibición	No	Si	Poca	Si	No
Proporcionalidad dosis-nivel plasmático	Si	No	No	No	Si
Tiempo de vida media T _{1/2}	33 hs	1-4 días 7-15 días norfluoxetina	17-22 hs	1 día	1 día
Tiempo para llegar al "steady state" C _{ss}	5-7 días	30-60 c/norfluoxetina	3-5 días	5-7 días	5-7 días
Efecto edad sobre nivel plasmático	Aumenta	Aumenta?	No	Aumenta	No

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) /

b) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / 6-12. Diferencias entre los IRSS / 4) Diferencias de metabolismo y eliminación: biotransformación

4) Diferencias de metabolismo y eliminación: biotransformación

El metabolismo de una droga puede tener consecuencias sobre sus acciones en el organismo. Si bien su función está destinada a convertir a las sustancias extrañas en metabolitos polares e hidrosolubles, que puedan ser excretados por los riñones, también puede tener otras consecuencias, como cambiarle el perfil farmacodinámico o modificar sus características farmacocinéticas.

Las consecuencias del metabolismo de la fluoxetina tienen importancia clínica, porque su metabolito tiene una vida media de 7-15 días, lo que alimenta enormemente la duración de su acción y el tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario.

El estado estacionario o C se obtiene multiplicando el tiempo de vida media (T_{1/2}) por 5. La fluoxetina llega así a 35-75 días de acción.

El concepto de metabolito "activo" puede ser engañoso, ya que tanto puede referirse a la acción antidepresiva como a la acción sobre los citocromos. La fluoxetina se transforma en norfluoxetina, que es una molécula que produce bloqueo de recaptación de 5-HT, con la misma potencia que la droga madre. Puede duplicar la concentración plasmática. Resulta equipotente en cuanto a inhibidora del CYP 2D6 y mucho más como inhibidora del 3A4.

La sertralina es transformada en N-desmetilsertralina, 10-25 veces menos potente que la droga madre para inhibir la recaptación. Sus niveles plasmáticos llegan a una vez y media los de la sertralina, por lo que su contribución al efecto clínico es pequeña. Es equipotente para la acción sobre los CYP.

La paroxetina se metaboliza principalmente a un intermediario denominado M2 que luego es conjugado y excretado. El producto metabólico es inactivo. Sin embargo, en este caso particular resulta un potente inhibidor del CYP 2D6 in vitro.

El citalopram es transformado en moléculas que no afectarían tanto su actividad clínica como la que tiene sobre los CYP. El más conocido es el desmetilcitalopram. Tanto éste como el didesmetilcitalopram y el citalopram-N-óxido tendrían niveles inferiores y actividad inferior a la de la droga madre, tanto en los aspectos dinámicos como quinético.

La fluvoxamina es intensivamente metabolizada, habiéndose encontrado al menos 11 metabolitos en la orina. Se los supone inactivos.

La autoinhibición: describe al fenómeno que se produce cuando hay inhibición de las enzimas que biotransforman una droga, provocada por la misma droga.

La consecuencia es que la vida media aumenta a medida que la concentración lo hace, hasta llegar a la saturación. Esto genera lo que se llama farmacocinética no lineal. En esta situación de saturación el cambio de dosis produce un cambio desproporcionado del nivel plasmático al no producirse un incremento proporcional en la destrucción enzimática. Esta

farmacocinética no lineal o "cinética de orden 0" es presentada por la fluoxetina, la paroxetina y la fluvoxamina (a dosis muy altas)

El resto de los IRSS tienen una farmacocinética lineal: un cambio de dosis produce una variación proporcional de los niveles plasmáticos, lo que favorece la titulación.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / b) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / 6-12. Diferencias entre los IRSS / 5) Vida media

5) Vida media

Cuando es menor de 24 hs., puede ser necesario administrarla en dosis diarias divididas. En los tratamientos de mantenimiento, es más probable la poca adherencia o el olvido repetido de las dosis, lo que aumenta la posibilidad de recaídas [Concentración mínima (C_{min}) por debajo del óptimo]

Cuando es mayor de 24 hrs. puede implicar acumulación gradual, de la droga o sus metabolitos, con aparición de efectos adversos tardíos. Algunos efectos adversos: dosis-dependientes de los IRSS (pérdida de la libido, astenia, apatía), también puede simular síntomas depresivos.

Es necesario cinco T_{1/2} para que una droga sea depurada del organismo tras suspensión. Se debe esperar 2 semanas para pasar de IRSS a IMAO, y cinco semanas para la fluoxetina.

Estos plazos no siempre coinciden: 5 T_{1/2} de la fluvoxamina, son 75 horas. Sus metabolitos son inactivos sobre la recaptación.

La vida media de la fluoxetina, en dosis altas (por ejemplo en el TOC) se prolonga por autoinhibición del metabolismo, y cinco semanas pueden ser insuficientes para la depuración de la droga.

Por otra parte, una T_{1/2} muy prolongada puede ser ventajosa en pacientes que tienden a olvidar dosis, ya que minimiza los olvidos de las mismas (cuadro 28)..

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / b) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / 6-12.

Diferencias entre los IRSS / 6) Diferencias en la acción sobre los citocromos.

Interacciones

6) Diferencias en la acción

sobre los citocromos. Interacciones

Los citocromos P450 o CYP son los encargados de metabolizar a la casi totalidad de las drogas de uso humano. En la última década se aislaron los genes, que codifican para cada uno de los CYP.

Los CYP son varias familias de enzimas, que participan en reacciones oxidativas de esteroidogénesis (de la familia 5 en adelante) o en la oxidación de sustancias ajenas al organismo o xenobióticos (familias 1 a 4). Son alrededor de 30 isoenzimas que se encuentran en todos los tejidos (incluyendo cerebro), pero su mayor concentración es en el hígado y en la pared intestinal.

El primer número designa a la familia, la letra a la subfamilia, y el último número designa al gen. En algunos casos la homología entre los genes es tan grande que no determina mayores diferencias de acción y se mencionan en forma conjunta (por ej. CYP 3A3/4).

Se conocen las enzimas precisas de la biotransformación de alrededor de un 40 % de las drogas existentes. Al inhibir un (XI) todas las drogas que son transformadas por el mismo aumentarán su nivel plasmático, mientras que lo contrario ocurrirá con su inducción.

Cuadro 29. Interacciones medicamentosas de los antidepresivos

Fármacos	Interacciones con antidepresivos
Acidificantes (ácido ascórbico, cloruro de amonio, metionina, etc)	Las sustancias acidificantes disminuyen la absorción gastrointestinal y aumentan la secreción urinaria de bases débiles (altamente ionizables a diferentes pH) como los antidepresivos cíclicos; pueden inhibir de esta manera los efectos antidepresivos
Alcalinos (bicarbonatos de Na, acetazolamida, antiácidos, etc)	Las sustancias alcalinas incrementan la absorción gastrointestinal y disminuyen la excreción urinaria de bases como los antidepresivos cíclicos; pueden potenciar de esta manera los efectos de los fármacos antidepresivos El bicarbonato de Na es útil para el tratamiento de la acidosis de la intoxicación de los tricíclicos c similares
Alcohol	Los tricíclicos clásicos potencian los efectos sedantes e hipotermizantes del alcohol y disminuyen la coordinación en las actividades psicomotoras e intelectuales. Los IMAO clásicos potencian las acciones del alcohol: el efecto hipertensivo de las bebidas alcohólicas ricas en tiramina (vino tinto, vermut, cerveza) y el efecto sedante por inhibir su degradación metabólica, lo que puede ocasionar reacciones del tipo del disulfiram.
Analgésicos (fenilbutazona, meperidina, dextrometorfano)	Los tricíclicos clásicos retardan la absorción gastrointestinal de los analgésicos no esteroideos por su acción anticolinérgica. Los IMAO clásicos potencian los efectos hipotensivos, atáxicos y parestésicos de ciertos analgésicos Los IMAO disminuyen la metabolización de la meperidina, acumulándose serotonina en el SNC; se intensifican así los efectos depresores. Puede presentarse una reacción fatal por el uso de esta combinación (hiperpirexia maligna, convulsiones, hipotensión, depresión respiratoria, etc) Estos efectos pueden manifestarse aun después de 2 a 3 semanas de haber suspendido los IMAO. La clorpromazina disminuye estas acciones

PSIKOLIBRO

Fármacos	Interacciones con antidepresivos
Anestésicos	Los IMAO inhiben la metabolización de los anestésicos y potencian sus efectos depresores. Se deben suspender los IMAO clásicos 1 a 2 semanas antes de una intervención quirúrgica; los IRMA, un día antes. En caso de anestésicos epidurales, se deberá tener en cuenta la potenciación del efecto hipotensivo de los IMAO clásicos. Deben evitarse anestésicos locales con vaso constrictores simpaticomiméticos.
Anfetaminas	Se potencian recíprocamente. Los niveles de amfetamina aumentan por inhibición de la hidroxilación producida por los antidepresivos. La potenciación con IMAO puede ser fatal (crisis hipertensiva). Esto es válido para otros hipertensos.
Antiarrítmicos	Al ser los tricíclicos clásicos antiarrítmicos tipo 1ª, la administración concomitante de otras drogas de la misma clase, como quinidina, procainamida o disopiramida, puede provocar bloqueo cardíaco o peligrosas arritmias ventriculares.
Anticoagulantes orales	Los antidepresivos no IMAO e IMAO potencian el efecto de los anticoagulantes orales por inhibición de la metabolización microsómica a nivel hepático de los derivados del dicumarol. Se deberán disminuir las dosis del anticoagulante durante el tratamiento con antidepresivos (hasta 3-4 veces la dosis) y se aumentarán al suspenderse los antidepresivos.
Anticolinérgicos	Los tricíclicos clásicos potencian el efecto de los fármacos anticolinérgicos (atropínicos, etc.) así como de los fármacos que los tienen como efecto secundario (meperidina, notiazinas, etc.)
Anticolinesterasas (eserina, neostigmina)	Las anticolinesterasas usadas en el glaucoma son antagonizadas por los antidepresivos. La eserina atraviesa la BHE y revierte los síntomas de intoxicación por tricíclicos clásicos (delirio, coma, etc.)

Fármacos	Interacciones con antidepresivos
Anticonceptivos orales	Las dosis altas superiores a 50 µg de etinilestradiol o equivalente administradas en forma crónica inhiben la metabolización hepática de los tricíclicos y similares, con el consiguiente aumento de sus efectos adversos. Esta asociación puede originar cefaleas, hipotensión, letargia, náuseas, etc. Los tricíclicos también interferirían el metabolismo de los anticonceptivos estrogénicos.
Anticonvulsivantes	Los antidepresivos no IMAO pueden potenciar o disminuir el efecto anticonvulsivante. La fenitoína inhibe la unión de los tricíclicos a las proteínas, por lo que pueden potenciarse. La carbamazepina, al ser inductor enzimático, disminuye los niveles plasmáticos de los tricíclicos. La carbamazepina y el valproato aumentan sus niveles plasmáticos en presencia de fluoxetina.
Antidepresivos	La combinación de fármacos serotoninérgicos (algunos tricíclicos e IRSS) con IMAO puede producir síndrome serotoninérgico central. La combinación de dos IMAO también. La fluoxetina, potente inhibidor del citocromo P450, produce elevaciones de los niveles plasmáticos de hasta 1000 % de tricíclicos como desimipramina y clomipramina. Para potenciaciones terapéuticas véase la sección correspondiente.
Antidiabéticos	Los IMAO potencian el efecto hipoglucemiante de la insulina y de los antidiabéticos orales por acción propia y por interferir en los mecanismos homeostáticos adrenérgicos.

PSIKOLIBRO

Fármacos	Interacciones con antidepresivos
Antihistamínicos	<p>Se potencian en forma cruzada los efectos anticolinérgicos.</p> <p>Se potencia el efecto sedativo con aquellos antidepresivos tricíclicos clásicos con propiedades antihistamínicas.</p> <p>Los IMAO inhiben la metabolización de los antihistamínicos y potencian las acciones cardiovasculares y periféricas de los de tipo fenotiazínico.</p> <p>La cimetidina interfiere la degradación de los antidepresivos a nivel hepático, con aumento de sus niveles plasmáticos. La ranitidina en mucho menor grado.</p>

Antidepresivos	<p>Los antidepresivos bloqueantes alfa-1 potencian el efecto hipotensor de los antihipertensivos antiadrenérgicos (prazosin).</p> <p>Los bloqueantes (X2 (cuadro 25) antagonizan clonidina y alfa-metil-dopa.</p> <p>Los inhibidores de la recaptación NA interfieren la acción de la guanetidina que debe ser captada para actuar. Si se suspende la administración de antidepresivos con esta propiedad, deberá reducirse la dosis de la guanetidina.</p> <p>El uso continuo de IMAO clásicos inhibe la metabolización del antihipertensivo, por lo que debe reducirse esta última dosis. La metildopa (falsos transmisores), la guanetidina y la reserpina liberan catecolaminas antes de comenzar su acción. Ante el agregado de IMAO pueden causar crisis hipertensivas o de excitación.</p> <p>La mianserina, los ACNA y los IRMA podrían asociarse a los antihipertensivos sin problemas.</p>
----------------	--

Fármacos	Interacciones con antidepresivos
Antipsicóticos	<p>La clorpromazina, la tioridazina y el haloperidol producen aumentos de los niveles plasmáticos de los tricíclicos de 30 a 100 % al inhibir su metabolismo.</p> <p>La tioridazina tiene propiedades quinidínicas, por lo que su administración conjunta con tricíclicos es riesgosa.</p> <p>Los antipsicóticos bloqueantes alfa-2 (levomepromazina) sinergizan hipotensión postural. Deben evitarse con el trazodone porque aumenta el riesgo de hipotensión.</p> <p>La fluoxetina eleva los niveles plasmáticos de la clozapina hasta en un 50 %.</p> <p>La fluoxetina puede aumentar el extrapiramidalismo por antipsicóticos.</p>
Barbitúricos	<p>Se potencian recíprocamente los efectos hipnosedantes.</p> <p>Los barbitúricos aumentan el metabolismo hepático de los no IMAO, pudiendo disminuir su acción.</p> <p>No tratar las convulsiones de la intoxicación por tricíclicos con barbitúricos sino con diazepam.</p>
Bloqueantes beta	<p>Los cíclicos teóricamente antagonizan los efectos de los beta-bloqueantes como el propranolol, pero en la clínica esto tiene poca importancia.</p> <p>Se potencian peligrosamente con los IMAO, debiendo evitarse esta asociación.</p>
Diuréticos	<p>Las tiazidas, los inhibidores de la anhidrasa carbónica y los alcalinizantes potencian la acción de los tricíclicos por aumento de la reabsorción tubular.</p> <p>La hipotensión postural por IMAO aumenta.</p>

PSIKOLIBRO

Fármacos	Interacciones con antidepresivos
Levodopa	Los tricíclicos clásicos pueden reducir su absorción intestinal por su acción anticolinérgica. La administración conjunta con IMAO A produce hipertensión, palpitaciones, mareos de calor y excitación psicomotriz por inhibición de la degradación DA. La hipertensión de esta reacción puede ser suprimida por el agregado de inhibidores de la decarboxilación periférica (benzerazida, carbidopa).
Tabaco	Siendo el tabaco un inductor de las enzimas hepáticas, puede ocurrir en los fumadores una reducción de los niveles plasmáticos de los tricíclicos.
Tranquilizantes	Se potencian mutuamente los efectos sedantes y anticolinérgicos. Los IMAO pueden potenciar las benzodiazepinas por inhibir su degradación metabólica.
Triptófano	Los IMAO potencian el efecto del triptófano. Se han descrito casos de síndrome serotoninérgico central por esta combinación.
Hormonas tiroideas	Los tricíclicos y las preparaciones tiroideas se potencian recíprocamente en la producción de ciertos efectos colaterales, como el temblor y la taquicardia. Para el sinergismo terapéutico véase el texto "Pacientes que no responden".
Vasodilatadores	Los "vasodilatadores" pueden potenciar la acción hipotensora de los antidepresivos en el caso de que ambos tengan acciones alfa-bloqueantes.

1°2	2D6	3A3/4	
Tricíclicos: (*) (6) Amitriptilina Clomipramina Imipramina Miprottilina Xantinas Cafeína Teofilina Aminofilina Antipsicóticos Clozapina Levomepromazina Tioridazina Trifluoperazina Miscelánea Tacrina Zopiclona Metoclopramida Paracetamol Fenacetina R-warfarina Propanolol Ondansetron Verapamilo	Antiarrítmicos Encainida Elecaínida Mexiletina Propafenona Antipsicóticos Clozapina Haloperidol Perfenazina Risperidona Tioridazina Zuclopentixol beta-bloqueantes Alprenolol Bufarolol Metoprolol Propranolol Timolol Pindolol Betaxolol Opiáceos Codeína Dextrometorfano Etilmorfina IRSS Fluoxetina Norfluoxetina Paroxetina	IRSNA: Venlafaxina Tricíclicos: (*) (7) Amitriptilina Clomipramina Desipramina Imipramina Demetilclomipramina Nortriptilina Trimipramina Miscelánea Debrisoquina Amiflamina Guanoxan 4hidroanfetamina Indoramin Metoxifenamina tomoxetina Fenformina Esparteína Ondansetron Metoclopramida Orfenadrina Antiarrítmicos Lidocaína Propafenona Quinidina amiodarona Disopiramide Anticonvulsivos Carbamazepina Etosuximida Antidepresivos Trazodone Nefazodone Sertralina Fluoxetina ODMVenlafaxina Algunos tricíclicos Bupropión Benzodiazepinas Alprazolam Midazolam Triazolam Diazepam Clonazepam Bromazepam Analgésicos Paracetamol Alfentanil Codeína	Bloqueantes Ca++: Diltiazem Felodipina Nicardipina Nefedipina Niludipina Netrendipina Verapamilo Macrólidos Eritromicina Trioleandomicina Claritromicina Antiestrógenos Tamoxifeno Paclitaxel Docetaxel Miscelánea Clozapina Zolpidem Cocaína Benzfetamina Cafeína Ciclosporina Vinblastina Tacrolimus Cisapride Dapsona Lovastatin Simvastatin Omeprazol Ondansetron
2C19	2C9/10	Dextrometorfano	

P S I K O L I B R O

Cuadro 30. Citocromos P450 y sus sustratos

1°2	2D6	3A3/4
Citalopram	Amitriptilina	Esteroides
Clomipramina	Difenilhidantoína	Cortisolol
Imipramina	Tolbutamida	Dexametasona
Moclobemida	S-Warfarina	Estradiol
Diazepam	Dapsona	Etiniestradiol
Nordiazepam	Diclofenac	Progesterona
Hexo barbital	Ibuprofen	Testosterona
Mefobarbital	Mestranol	Androsterona
Omeprazol	Naproxen	Budenoside
Proguani	Piroxicam	DHEA
	Tenoxicam	
	Ticrinafen	Antihistamínicos
	Torseמידa	Astemizol
		Terfenadina
		Loratadina (*)
		(8)

Las interacciones son un motivo de preocupación en el manejo de los pacientes con depresión, ya que son fuente de morbilidad y mortalidad, causa inesperada e inadvertida de fallas al tratamiento, fuente de intolerancias adjudicadas a la "sensibilidad" del paciente. Los deprimidos, sobre todo los añosos, suelen tener prescripciones múltiples por diversos motivos.

Las interacciones mediadas por CYPs, al ser farmacocinéticas, son difíciles de detectar ya que no determinan cambios cualitativos en la respuesta a los fármacos, sino que producen cambios en los niveles plasmáticos que pasan por resistencia o intolerancia (cuadros 29 y 30):

a) CYP 1A2: Este citocromo cataliza la desmetilación de los tricíclicos, aminas terciarias, la clozapina, tacrina, teofilina, cafeína, entre otros. Su inhibición aumenta los niveles plasmáticos de estas drogas. La fluvoxamina es un potente inhibidor de este citocromo, por lo que puede engendrar interacciones significativas.

b) CYP 2D6: Interviene en el metabolismo de los tricíclicos en el paso de amina secundaria a hidroximetabolito. Este paso es muy importante porque su inhibición aumenta enormemente los niveles plasmáticos de los tricíclicos. Es inhibido por la fluoxetina, norfluoxetina y paroxetina. Los reportes de incrementos en las concentraciones plasmáticas de tricíclicos coadministrados con una u otra, en metabolizadores normales, alcanzan desde un 300 a un 640 %, lo que puede inducir una seria toxicidad. La sertralina es el siguiente inhibidor en orden de potencia in vitro, pero sus niveles plasmáticos son más de diez veces inferiores a los de la fluoxetina+ norfluoxetina. Si bien hay reportes aislados de aumentos significativos de niveles de

tricíclicos por su interacción, los estudios formales controlados no revelan aumentos mayores de un 40 % a dosis de 50 mg y de 70 % a 200 mg. Debe considerarse una droga de riesgo más bajo a este respecto. La fluvoxamina es el IRSS que menos inhibe este citocromo, pero al inhibir varios otros que actúan en otros pasos metabólicos también eleva los niveles plasmáticos de algunos tricíclicos como las aminas terciarias. El citalopram es un inhibidor débil cuyas interacciones en este sentido deben ser excepcionales

c) El CYP 2D6: interviene también en el metabolismo de los antipsicóticos, antiarrítmicos, opiáceos, beta-bloqueantes.

d) CYP 3A3/4: Es el más abundante, metaboliza a las triazolobenzodiazepinas, así como a los bloqueantes cálcicos y a muchos fármacos más. La terfenadina, el astemizol y el cisapride, al no metabolizarse se convierten en fármacos cardiotoxicos, lo que realza la importancia de conocer las interacciones vía CYP 3A3/4. El ketoconazol y el itraconazol, así como los macrólidos, son inhibidores muy potentes. La carbamazepina es inductora. La fluvoxamina es un inhibidor moderado (alrededor de 100 % de aumento de niveles plasmáticos de sustratos), siendo la fluoxetina más débil (cuadro 29).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / b) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / 6-13.

Ventajas y desventajas de los IRSS

6-13. Ventajas y desventajas de los IRSS

El auge inicial se debió a su efectividad sobre el mejoramiento de la depresión y a sus menores efectos secundarios, comparados con los tricíclicos. Este uso masivo generó su propio feedback negativo al comenzar a incrementarse las disfunciones sexuales. Este efecto adverso, que es tolerable en el tratamiento a corto plazo (ya que también es un síntoma depresivo), no permite la compliance en la terapéutica a largo plazo.

Los IRSS tienen la ventaja de que a iguales efectos terapéuticos, en comparación con los tricíclicos, no presentan efectos anticolinérgicos, ni antihistamínicos, ni bloqueantes

adrenérgicos, ni cardiológicos (al no actuar sobre los canales de sodio). No producen hiperorexia y tienen una dosis letal baja. Pero las desventajas es que aún pueden aparecer efectos nuevos, dado que cuentan con casuísticas de un poco más de 5 años. Por otra parte, comienzan aparecer con mayor frecuencia las disfunciones sexuales, la anorexia, la hiperorexia y los trastornos gastrointestinales.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / 6-14. 3) Antidepresivos selectivos y específicos B) inhibidores de la recaptación de dopamina (IRDS): Amineptino. Bupropion
6-14. 3) Antidepresivos selectivos y específicos B) inhibidores de la recaptación de dopamina (IRDS): Amineptino. Bupropion

Sigue siendo aún una incógnita el efecto estimulante de la dopamina en la depresión. Los inhibidores tienen acción desinhibitoria clínica, en un grupo de pacientes. Tienen menores efectos adversos sobre la sexualidad. El bupropión baja el umbral a las convulsiones y, por su efecto dopaminérgico, podría postularse como tratamiento de la deshabituación tabáquica.

El amineptino y el bupropión son los representantes más conocidos de este grupo.

La selectividad farmacodinámica implicaría ausencia de efectos adversos sobre la sexualidad, lo que ha sido informado para el bupropión y también para el amineptino. Serían capaces de engendrar disquinesias, así como síntomas psicóticos, lo que resulta lógico por su acción dopaminérgica.

El aumento de la transmisión dopaminérgica también ha sido involucrado en la patogenia de algunas adicciones. Podría ser el mecanismo subyacente a los pocos casos de dependencia que se han informado para el amineptino. Ambos son de utilidad en la enfermedad de Parkinson y en la depresión con retardo psicomotor.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / 6-14. 3) Antidepresivos selectivos y específicos B) inhibidores de la recaptación de dopamina (IRDS): Amineptino. Bupropion / Amineptino
Amineptino

Es un derivado del dibenzocicloheptano, como los tricíclicos clásicos; posee una larga cadena lateral ácida con una función amina cerca del núcleo central heptagonal.

En los ensayos con animales de experimentación ha presentado las características de los antidepresivos clásicos, como antagonismo a la reserpina, a la tetrabenazina, a los neurolepticos y a la hipertermia provocada. Está prácticamente desprovisto de actividad anticolinérgica o quinidínica, Y no interactúa con receptores de otros sistemas como los adrenérgicos, histaminérgicos, serotoninérgicos, benzodiazepínicos, etcétera.

La acción del amineptino induce un incremento de la actividad dopaminérgica en las estructuras límbicas y en el estriado, responsable del aumento de la actividad motora en los animales de experimentación.

La administración crónica produce desdoblamiento de los receptores betaadrenérgicos: corticales y, de receptores dopaminérgicos D1, mesolímbicos, por aumento de liberación recaptación de dopamina. Su acción difiere de la amfetamina en que induce una menor liberación de DA y, a diferencia de ella, este fenómeno no se potencia en el animal reserpinizado. No inhibe la recaptación de NA pero promovería su liberación.

T de 1 hora, y, de 1.7 hora para su metabolito mayor, tiene metabolización hepática completa, con la producción de al menos 16 metabolitos (el principal débilmente activo) y su T1/2 es de 0.8-2.5 hs. para su metabolito principal, sin variaciones atribuibles a la edad

Los efectos colaterales han sido referidos para el grupo, pero en el caso particular de esta droga es oportuno mencionar que parecen ser frecuentes las reacciones de hepatotoxicidad. Se ha consignado que el 80 % de los informes de toxicidad hepática por tricíclicos en Francia corresponden al amineptino. Se trata posiblemente de una reacción inmunoalérgica a algún metabolito.

La dosis oscila entre 100-200 mg/día, recomendándose su administración lejos del horario nocturno por sus propiedades activantes.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos /

PSIKOLIBRO

6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / 6-14. 3) Antidepresivos selectivos y específicos B) inhibidores de la recaptación de dopamina (IRDS): Amineptino. Bupropion / Bupropión
Bupropión

Poco antes de su lanzamiento comercial, en 1986, se reportaron convulsiones en un pequeño grupo de pacientes bulímicos, pese a lo cual se continuó con su investigación clínica y se aprobó su uso en EE.UU. (Wellbutrin).

Su estructura química es similar a los psicoestimulantes (tipo anfetamínico), lo que podría dar cuenta de su acción desinhibitoria o estimulante.

Es un débil inhibidor de la recaptación de dopamina y más débil aún, de la de noradrenalina, siendo considerado por algunos investigadores como una pro-droga. Uno de sus metabolitos activos, el hidroxibupropión, es un potente inhibidor de recaptación de DA y NA y está postulado como el responsable de los efectos clínicos. No está asociado con la regulación descendente (downregulation), de los receptores beta-adrenérgicos postsinápticos, no tiene efectos anticolinérgicos ni cardiotoxicos (habiendo sido estudiado en pacientes con severa cardiopatía), no altera el tiempo de reacción ni de concentración y no potencia los efectos sedantes de los tranquilizantes y el alcohol. Su administración crónica no produce aumento de peso.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / 6-14. 3) Antidepresivos selectivos y específicos B) inhibidores de la recaptación de dopamina (IRDS): Amineptino. Bupropion / Bupropión /

Farmacocinética

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente luego de su administración por vía oral, con un pico plasmático a las 2-3 hs. Se une en un 85 % a las proteínas. La vida media es bifásica, con una fase inicial de 1.5 hs. y una segunda fase de, aproximadamente, 14 hs. Presenta un alto grado de metabolización hepática (importante primer paso), con la formación de tres metabolitos activos: hidroxibupropión, treo-hidroxibupropión y eritro-hidroxibupropión, que predominan en el LCR y en el plasma sobre la droga madre.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y

específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / 6-14. 3) Antidepresivos selectivos y específicos B) inhibidores de la recaptación de dopamina (IRDS): Amineptino. Bupropion / Bupropión /
Mecanismo de acción
Mecanismo de acción

Si bien el mecanismo de acción del bupropión no está totalmente aclarado, se postula que su efecto (mediado a través de sus metabolitos activos) sería de inhibir la recaptación de dopamina y noradrenalina.

De allí su postulación como útil en el tratamiento de la deshabitación tabáquica. La nicotina también produce una liberación de dopamina en el núcleo accumbens (vía de placer común de opiáceos, anfetamina y cocaína) (ver cap. 14, 14-9).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / 6-14. 3) Antidepresivos selectivos y específicos B) inhibidores de la recaptación de dopamina (IRDS): Amineptino. Bupropion / Bupropión / Efecto secundarios. Toxicidad

Efectos secundarios. Toxicidad

El perfil de efectos secundarios es muy diferente al de los antidepresivos convencionales: No posee efectos anticolinérgicos, ni sedativos y en algunos pacientes, es anorexígeno.

Pese a disminuir el apetito, no debe indicarse a pacientes bulímicos, pues serían más sensibles a las convulsiones epilépticas.

No produce cambios en el ECG, aun en pacientes con cardiopatías preexistentes.

No provoca disfunciones sexuales y ha sido estudiado en pacientes que presentaron trastornos en la eyaculación y anorgasmia por fluoxetina, con mejoría en el 94 % de los casos. También se lo vincula con un incremento de la libido. Por su propiedad activante (estimulación del sistema dopaminérgico), puede producir agitación e insomnio así como exacerbación de síntomas psicóticos, incluyendo delirios y alucinaciones.

Un efecto adverso raro, pero grave en un 4 % es la inducción de convulsiones, cuando la dosis se incrementa rápidamente o más allá de los 450 mg/día. Una revisión cuidadosa encontró, que a dosis menores de 450 mg/día, la incidencia de convulsiones osciló entre el 0,33 y el 0,44 %. Se considera que en pacientes sin factores predisponentes, que reciben tricíclicos, en dosis de 150 mg/día o menores, la incidencia de convulsiones es del 0,1 % y con dosis de 200 mg/día o más, la incidencia llega al 0,6-0,9 %.

Los factores de riesgo son: historia previa de convulsiones, abstinencia reciente de

alcohol o benzodiazepinas, tratamiento concomitante con otras drogas -que disminuyan el umbral convulsivo-, trastornos orgánicos cerebrales, anormalidades electroencefalográficas y bulimia, entre otros.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / 6-14. 3) Antidepresivos selectivos y específicos B) inhibidores de la recaptación de dopamina (IRDS): Amineptino. Bupropion / Bupropión /

Interacciones

Interacciones

No debe asociarse con IMAO (por el riesgo de hipertensión arterial), litio (tres pacientes presentaron convulsiones con esta combinación), fluoxetina (1 caso de delirium y convulsiones), y administrarse cuidadosamente si se lo combina con antiparkinsonianos (reportes de alucinaciones, confusión y disquinesia, cuando se agregó al tratamiento previo con L-dopa).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / 6-14. 3) Antidepresivos selectivos y específicos B) inhibidores de la recaptación de dopamina (IRDS): Amineptino. Bupropion / Bupropión /

Dosificación

Dosificación

Se lo postula de utilidad en pacientes con depresiones bipolares o en cicladores rápidos, dada su baja incidencia en inducir manía y como de elección en los pacientes con disfunciones sexuales por otros antidepresivos.

Se debe iniciar el tratamiento con 100 mg dos veces/día, incrementando 100 mg/semana, hasta una dosis máxima de 450 mg/día. Dosis media de 300 mg/día. Máxima dosis por toma: 150 mg

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / 6-15. 3) Antidepresivos selectivos y específicos C) inhibidores de la recaptación de noradrenalina
6-15. 3) Antidepresivos selectivos y específicos C) inhibidores de la recaptación de noradrenalina

(IRNA o NARI. selective noradrenaline reuptake inhibitor): Reboxetina
A diferencia de los inhibidores tricíclicos de noradrenalina selectivos, como son la desimipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina y lofepramina, carece de los efectos adversos mediados por los receptores alfa-adrenérgicos, histamínicos y muscarínicos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / 6-15. 3) Antidepresivos selectivos y específicos C) inhibidores de la recaptación de noradrenalina / Reboxetina

Reboxetina

La reboxetina es un nuevo antidepresivo, el primero de la clase de los inhibidores selectivos de recaptación de noradrenalina. Presenta menores efectos adversos y s agrega a los recursos terapéuticos, replanteando nuevamente la acción desinhibitoria de la noradrenalina en la depresión.

Fueron evaluados 1959 pacientes (hospitalizados y ambulatorios), en 8 ensayos clínicos en pacientes con depresión mayor. En 5 estudios multicéntricos se realizaron en forma doble-ciego vs. placebo, fluoxetina (20-40 mg/d); desimipramina (200 mg/d) e imipramina (150-200 mg/d). Cuatro de ellos fueron a corto plazo (4-8 semanas) y uno a largo plazo (12 meses). En tres ensayos, a la reboxetina se la comparó con drogas activas en pacientes geriátricos. Se diferenció del placebo a partir del 102 día, lo que implicaría un inicio más temprano de su acción antidepresiva. Aparece como más efectiva que la fluoxetina en los pacientes con depresión severa (en los que también la venlafaxina y la clomipramina resultaron más eficaces).

Con una escala de autoevaluación de adaptación social (SASS: Social Adaptation Self evaluation Scale) que mide la conducta e interacción social, el resultado con reboxetina

fue superior al de fluoxetina, sobre todo en los pacientes en remisión sintomática.

La escala evalúa áreas de funcionamiento social (contacto con amigos, involucrarse en actividades comunitarias, interés en hobbies) y autopercepción positiva (sensibilidad al rechazo, vanidad, control del medio circundante). Se postula que los efectos de la serotonina tendrían relevancia a nivel de los impulsos, mientras que la noradrenalina, en el ámbito de la motivación y alerta-activación. Los pacientes que se quejan de falta de energía, que están "cansados todo el tiempo", podrían beneficiarse también de estos efectos noradrenérgicos de la reboxetina, que se traducen en una mejoría en su conducta y funcionamiento social.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / 6-15. 3) Antidepresivos selectivos y específicos C) inhibidores de la recaptación de noradrenalina / Reboxetina / Farmacocinética

Se absorbe rápidamente luego de su administración por vía oral, con un pico plasmático a las 2 hs. La vida media es de aproximadamente 13 hs. El estado de equilibrio se alcanza a los 5 días. Circula unida a proteínas en un 97%.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / 6-15. 3) Antidepresivos selectivos y específicos C) inhibidores de la recaptación de noradrenalina / Reboxetina / Mecanismo de acción

La inhibición de la recaptación de noradrenalina, con el consiguiente aumento de la misma en la hendidura sináptica, es considerada uno de los mecanismos de acción más relevantes de muchos antidepresivos conocidos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / 6-15. 3) Antidepresivos selectivos y específicos C) inhibidores de la

recaptación de noradrenalina / Reboxetina / Efectos secundarios. toxicidad
Efectos secundarios. toxicidad

La reboxetina presenta pocos efectos adversos y, en general, fue bien tolerada, y se informó que sólo el 5% de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a los efectos adversos (similar al placebo). Se reportó taquicardia, retención urinaria, hipotensión ortostática, vértigo, insomnio, sudoración, constipación, boca seca.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / 6-15. 3) Antidepresivos selectivos y específicos C) inhibidores de la recaptación de noradrenalina / Reboxetina / Interacciones

Se metaboliza en hígado, siendo el citocromo P450 3A4 el principal responsable de su inactivación. En muy altas concentraciones inhibe al citocromo P450 2D6, pero se ignora el significado clínico de esto. In vitro es un débil inhibidor del P450 3A4. En pacientes de tercera edad o con insuficiencia hepática o renal severa, se alarga la vida media. Su absorción no se vio afectada por la ingesta simultánea de comida.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-11. 3) Antidepresivos selectivos y específicos a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) / 6-15. 3) Antidepresivos selectivos y específicos C) inhibidores de la recaptación de noradrenalina / Reboxetina / Dosificación

La reboxetina resultó eficaz a dosis de 8-10 mg/d en adultos y 4-6 mg/d en pacientes de tercera edad.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-16. 4) Antidepresivos de acciones combinadas A) no selectivos y específicos: Venlafaxina
6-16. 4) Antidepresivos de acciones combinadas A) no selectivos y específicos: Venlafaxina

Tienen acciones antidepresivas no selectivas: inhiben la recaptación de serotonina y de noradrenalina, en forma simultánea. Tienen especificidad: ausencia de efectos no pertinentes.

Separadas las acciones terapéuticas de las tóxicas y habiendo logrado el ideal de la "pureza" del farmacodinamismo antidepresivo, como en el caso del grupo anterior, se busca una eficacia mayor en relación con los anteriores, diseñando fármacos que tengan acción sobre más de un sistema aminérgico.

Continúa la ausencia de efectos no pertinentes (especificidad), pero se busca sumar acciones antidepresivas. De este modo, surgen los antidepresivos llamados "duales", que tienen efecto inhibitorio sobre la retorna de serotonina y de noradrenalina simultáneamente: venlafaxina y milnacipran.

La venlafaxina, al no tener equipotencia para el bloqueo de la recaptación, tiene una definida curva dosis-respuesta. Los efectos colaterales de tipo adrenérgico se hacen presentes especialmente a partir de los 225 mg. De modo que se comporta como un IRSS a dosis bajas y a dosis altas tiene características duales.

El milnacipran es más potente inhibidor de la recaptación NA, que de la 5HT. La duloxetina está en fase III de investigación, Y el nomifensin fue retirado del mercado por la aparición de casos de anemia inunohemolítica.

Al ser fármacos específicos, se espera que no produzcan los efectos colaterales propios del bloqueo de receptores muscarínicos, histamínicos y de los tricíclicos. Es de esperar que su perfil incluya efectos dependientes de la inhibición de las bombas de recaptación de serotonina y noradrenalina.

Se encuentran en proceso de desarrollo drogas específicas que inhiben la recaptación de serotonina y dopamina (bazinaprina); de noradrenalina y dopamina, y de las tres bombas (indatralina, diclofensin, napamezol, etc).

Existen en el comercio la venlafaxina y milnacipran (Ixel, Francia). Ambos son inhibidores de la recaptación, de serotonina y noradrenalina, siendo la venlafaxina más potente para 5-HT y el milnacipran para NA. La mirtazapina sería menos selectiva y específica (ver más adelante).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-16. 4) Antidepresivos de acciones combinadas A) no selectivos y específicos: Venlafaxina / Venlafaxina
Venlafaxina

La venlafaxina, es una feniletilamina, que se desarrolló a partir de la búsqueda de compuestos capaces de inhibir el sitio de fijación (binding) de la [3H] Imipramina marcada de forma radiactiva, en la corteza de ratas (que corresponde al transportador de serotonina en la recaptación). En los estudios preclínicos, la venlafaxina fue identificada como un nuevo e interesante compuesto, con actividad antidepresiva y pocos efectos adversos con una probable mayor rapidez de inicio de acción.

Los estudios in vitro mostraron, que la venlafaxina y su metabolito activo l O-desmetilvenlafaxina (ODV), inhiben en forma selectiva la recaptación de serotonina y de noradrenalina y en mucho menor grado la de dopamina).

No tiene efectos sobre los receptores muscarínicos, alfa-adrenérgicos, histamínicos sobre las MAO.

En cambio, los tricíclicos, como la clomipramina, inhiben ambas bombas de recaptación pero también bloquean otros receptores y la bombas ionóforas de sodio.

Al no inhibir los canales rápidos de sodio ni otros receptores espurios tiene seguridad e sobredosis, habiéndose reportado la ingesta de más de 6750 mg mayores ulteriores.

La venlafaxina se ha mostrado eficaz contra placebo y equivalente a los otros fármacos de referencia. También ha resultado útil en los pacientes severos e internados, incluyendo un ensayo, en el que una dosis de 225 mg/día, se mostró superior a la fluoxetina e internados con melancolía.

Ha sido ensayada también en forma abierta en una población de pacientes resistentes a tres tratamientos previos más, al menos una potenciación con un 30 % de mejorías, porcentaje remarcable en una población seleccionada por ese grado de resistencia.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-16. 4) Antidepresivos de acciones combinadas A) no selectivos y específicos: Venlafaxina / Venlafaxina / Farmacocinética
Farmacocinética

Se absorbe bien en el tracto gastrointestinal luego de su administración oral, presenta un extenso primer paso hepático, utilizando el sistema P450 2D6 y 3A3/4, para su biotransformación. La unión a proteínas es del 27 % para la venlafaxina y del 30 % para la ODV. La vida media de la venlafaxina es de 4 hs. y de la ODV es de 10 hs. Por lo que debe administrarse en varias tomas para mantener un nivel plasmático adecuado.

Presenta una curva dosis-respuesta sigmoidea. La magnitud de su efecto aumenta desde los 75 a los 225 mg, tendiendo luego a estabilizarse o decrecer.

Cuadro 31. Efectos adversos de la venlafaxina en porcentajes, según distintas dosis (mg/día) (Tomado de Preskorn, 1995)

Efecto	75 mg/día (n= 89)	225 mg/día (n= 89)	375 mg/día (n= 88)
Náusea	18.5	24.1	43.9
Sudoración	1.3	7.0	13.9
Marcos	14.8	18.2	19.6
Somnolencia	12.6	13.7	21.8
Temblor	1.1	2.2	10.2
Hipertensión	0.0	1.1	3.4
Bostezos	4.5	5.6	8.0
Escalofríos	1.1	4.5	5.7

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-16. 4) Antidepresivos de acciones combinadas A) no selectivos y específicos: Venlafaxina / Venlafaxina / Mecanismo de acción

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción no está totalmente dilucidado, pero la capacidad de la venlafaxina y su metabolito activo de inhibir la recaptación de noradrenalina y serotonina, la ubica como el prototipo de antidepresivo dual (NASSA). Se desconoce la relevancia que para su efecto antidepresivo, pueda tener la débil acción sobre la recaptación de dopamina.

Algunos datos parecen mostrar un inicio más rápido de su acción, cuando se pudo incrementar rápidamente las dosis a 200-375 mg/d, diferenciándose estadísticamente del placebo, ya en la primer semana de tratamiento.

A dosis de inicio (75 mg) su perfil de efectos adversos no difiere del de los IRSS, lo que tiene sentido pues a esa dosis su acción sobre el carrier NA es despreciable. A dosis más altas, habitualmente a partir de los 225 mg, se hacen presentes efectos dependientes de noradrenalina: sudoración, temblores e hipertensión arterial (cuadro 31).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-16. 4) Antidepresivos de acciones combinadas A) no selectivos y específicos: Venlafaxina / Venlafaxina / Efectos secundarios. Toxicidad

Debido a su poca afinidad por los receptores muscarínicos, alfa-adrenérgicos histamínicos, no produce efectos anticolinérgicos, sedación ni hipotensión ortostática.

A diferencia de los que ocurre con los IRSS, que presentan una curva dosis-respuesta plana, se observa con venlafaxina, una mejor respuesta con dosis más altas (225 mg/d), en aquellos pacientes que no responden o lo hacen parcialmente con dosis iniciales bajas (75 mg/d).

A dosis bajas iniciales (75 mg/d), los efectos adversos son similares a los IRSS (a esta dosis es un potente inhibidor de recaptación de serotonina), siendo los más comunes: náuseas, anorexia, vómitos, marcos, somnolencia y disfunciones sexuales (anorgasmia retrasoseyaculatorios).

A dosis más altas (225 mg/d), aparecen efectos adversos dependientes del bloqueo de recaptación de noradrenalina: hipertensión arterial diastólica, temblor, sudoración y vértigo

La hipertensión arterial suele aparecer dentro de los 2 meses de estabilización a una dosis dada, por lo que es el período en que se deben extremar las precauciones. Alrededor del 3 % de los pacientes presentó esta complicación: muchas veces pudo manejarse con el agregado de un antihipertensivo, cuando los pacientes permanecían con venlafaxina, ya que sus cuadros depresivos habían respondido bien a este fármaco pero no a otros antidepresivos. Menos del 1 % de los pacientes debió discontinuar el tratamiento. En promedio se observó un aumento de:

- 1 mm Hg en pacientes con 75 mg/d.
- 2 mm Hg en pacientes con 225 mg/d, y
- 7.5 mm Hg en pacientes con 375 mg/d

PSIKOLIBRO

Los pacientes hipertensos o con trastornos cardiovasculares fueron excluidos de los estudios preliminares, y no estaría recomendada en estos casos.

Algunos de los síntomas adversos (náuseas y vértigo), suelen disminuir con la continuación del tratamiento. Algunos efectos adversos parecen no ser dosis dependientes: nerviosismo, constipación, boca seca, visión borrosa, cefaleas.

Se han reportado 14 casos de ingesta intencional de altas dosis (hasta 6750 mg), con recuperación total y sin secuelas posteriores.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-16. 4) Antidepresivos de acciones combinadas A) no selectivos y específicos: Venlafaxina / Venlafaxina / Interacciones medicamentosas

La cimetidina puede inhibir el primer paso hepático de la venlafaxina, pero aparentemente no se requieren ajustes de dosis. En un estudio con 12 voluntarios sanos a los que se administró venlafaxina con litio, no se observaron interacciones de importancia como así tampoco con el diazepam, ello demostraría, que no posee efecto sobre el P450 2C19.

Dado que la paroxetina y la fluoxetina son potentes inhibidores del P450 2D6, y la venlafaxina lo utiliza para su propia metabolización (forma la odesmetilvenlafaxina), pueden incrementarse los niveles de la venlafaxina-madre con estas asociaciones.

EIT 1/2 es de 4,9 (2,4 horas, pero la ODV tiene un T 1/2 más prolongado (10,6 + 2,4 horas) que permite una dosificación en tres o incluso dos tomas. No alcanza el ideal de una toma diaria.

Tiene efectos mínimos sobre el CYP 2D6. No parece inhibir el CYP 3A3/4, y sus efectos sobre 1A2 y 2C9 son mínimos. Hasta que se disponga de mayor experiencia in vivo, puede decirse que su potencial de interacciones farmacocinéticas es bajo (93).

Si bien no se conocen las consecuencias de esta interacción, podrían incrementarse los efectos adversos de la venlafaxina, por lo que se recomienda esperar una semana, cuando se pasa de paroxetina a venlafaxina, y comenzar con un cuarto o mitad de la dosis usual, cuando se pasa de fluoxetina a venlafaxina, e ir incrementando lentamente la dosis, a medida que disminuyen gradualmente los niveles de norfluoxetina (que es un metabolito de hasta 30 días de duración de la fluoxetina).

La venlafaxina puede aumentar su concentración plasmática en los pacientes que han

estado recibiendo fluoxetina.

Las drogas que inhiben el P450 3A3/4 (ketoconazol, fluvoxamina, fluoxetina), también pueden interactuar, ya que el ODV es metabolizado por esta vía.

No se debe administrar en forma conjunta con IMAO, y el pasaje a venlafaxina se debe hacer luego de 14 días luego de la discontinuación del IMAO, ya que al igual que con los IRSS, se han descrito casos de síndrome serotoninérgico.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-16. 4) Antidepresivos de acciones combinadas A) no selectivos y específicos: Venlafaxina / Venlafaxina / Dosificación

Se recomienda iniciar el tratamiento con 75 mg administrados en 2-3 dosis fraccionadas con los alimentos. Dependiendo de la tolerancia y el efecto clínico, puede incrementarse a 75 mg cada 4 días hasta 225 mg/d. Algunos pacientes severamente deprimidos puede requerir hasta 375 mg/d, en tres tomas diarias.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-17. 4) Antidepresivos de acciones combinadas B) selectivos, no específicos
6-17. 4) Antidepresivos de acciones combinadas B) selectivos, no específicos

(De "acción dual" sobre el sistema serotoninérgico, SARI. Serotonin-2 Antagonist/Reuptake Inhibitor): Nefazodone. Son moléculas de diseño con acciones que conducen a la eficacia terapéutica y "contra-acciones" sobre los efectos indeseables, que sus mecanismos de acción pueden engendrar (no son específicos).

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-17. 4) Antidepresivos de acciones combinadas B) selectivos, no específicos / Nefazodone

Nefazodone

Otra de las formas en que se intenta diseñar drogas de perfil más favorable, es tratando de minimizar las acciones colaterales, que siguen teniendo los fármacos específicos, por ejemplo dependientes de mecanismos de inhibición de la recaptación de serotonina.

El nefazodone es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina in vivo, pero que a la vez ha dejado de ser específico, no para provocar un efecto colateral sino para evitarlo, porque al bloquear el receptor 5-HT_{2A}, el porcentaje de efectos adversos sexuales posiblemente disminuya, así como la producción de ansiedad, anorexia.

No son los únicos mecanismos de acción que posee, pero puede considerárselo como un prototipo de una posible nueva clase de antidepresivos que se diseñan con acciones, que se sabe conducen a la eficacia terapéutica y "contra acciones" sobre los efectos indeseables, que sus mecanismos pueden engendrar. También es bloqueante alfa.

La litoxetina, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, tiene un efecto no específico que es el bloqueo 5-HT₃, (97), lo que le permitiría contrarrestar la incidencia de náuseas por acción serotoninérgica.

Es un compuesto fenilpiperazínico, de estructura similar al trazodone. Tiene mejor perfil farmacológico que el trazodone, que es sumamente sedativo y tiene propensión a producir hipotensión ortostática.

El nefazodone fue aprobado en EE.UU. para su uso como antidepresivo (Serzone).

Tiene acciones sobre los receptores serotoninérgicos: antagonista de 5-HT_{2A}, débil inhibidor de la recaptación de serotonina y más débil aún de la de noradrenalina (prácticamente sin relevancia clínica in vivo). Su afinidad por el receptor alfa-1 adrenérgico, es menor que la del trazodone (por lo que no produciría hipotensión ortostática ni priapismo). Tampoco tiene actividad sobre receptores muscarínicos e histamínicos.

Posee tres metabolitos activos con diferentes concentraciones plasmáticas: hidroxinefazodone (1/3 menor que la droga madre), triazolodiona (10 veces mayor que la droga madre) y el m-clorofenilpiperazina (m-CPP, 1/10 a 1/100 menor que las del nefazodone).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-17. 4) Antidepresivos de acciones combinadas B) selectivos, no específicos / Nefazodone / Farmacocinética

El nefazodone se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal, sufriendo un importante primer paso hepático. Es metabolizado por el P450 3A3/4. El pico plasmático se produce a las 1-3 lis. y el estado de equilibrio se alcanza en 3-4 días con una dosificación fraccionada en dos tomas. Circula unido a proteínas en un 99 % y su vida media es de aproximadamente 4 hs. ,

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-17. 4) Antidepresivos de acciones combinadas B) selectivos, no específicos / Nefazodone / Mecanismo de acción

Mecanismo de acción

Su efecto antidepresivo se ejerce sobre la neurotransmisión serotoninérgica. Bloquea la recaptación de serotonina, aumentando su disponibilidad en la sinapsis, y antagoniza el receptor 5-HT₂.

El hidroxinefazodone tiene prácticamente la misma farmacocinética y farmacodinamia que el nefazodone, contribuyendo a su efecto clínico. La triazolodiona también contribuye a la eficacia de la droga madre. Tiene una vida media más larga, de 18-33 lis., con una concentración 10 veces mayor, lo que provee un nivel interdosis más estable. Además, es un antagonista más selectivo del receptor 5-HT_{2A} (ya que no actúa sobre las bombas de recaptación de 5HT ni sobre la noradrenalina, ni sobre el bloqueo alfa-1 adrenérgico).

La principal acción del m-CPP es el agonismo del receptor 5-HT_{2C} (el nefazodone y el hidroxinefazodone son antagonistas de este receptor). Cuando se administra m-CPP en forma aislada, tiene efecto ansiogénico.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-17. 4) Antidepresivos de acciones combinadas B) selectivos, no específicos / Nefazodone / Efectos adversos. toxicidad

Efectos adversos. toxicidad

Fue bien tolerado en ensayos clínicos que incluyeron a alrededor de 2.250 pacientes. No posee efectos anticolinérgicos ni histamínicos.

Su baja afinidad por el receptor alfa-1 adrenérgico (comparado con el del trazodone) sugiere una menor propensión a producir hipotensión ortostática. Tampoco se evidenció cardiotoxicidad (carece de efecto sobre los canales rápidos de sodio, por lo que no produce enlentecimiento de la conducción intracardíaca).

Se reportaron sobredosis de más (te 11 .200 mg, con recuperación y sin secuelas).

Los efectos adversos más comunes fueron: mareos, astenia, boca seca, náuseas y constipación. También se observó en menor medida: nerviosismo, temblores, insomnio, anorexia y sudoración. No se registraron disfunciones sexuales, lo que indicaría una buena alternativa para el tratamiento, de los pacientes que presentan trastornos sexuales con los IRSS o con la venlafaxina.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-17. 4) Antidepresivos de acciones combinadas B) selectivos, no específicos / Nefazodone / Interacciones medicamentosas
Interacciones medicamentosas

Se ha encontrado incremento de los niveles plasmáticos de alprazolam y triazolam, lo que sugiere que el nefazodone inhibe el P450 3A3/4 (al igual que el ketoconazol, el astemizol y la terfenadina), pero no parece afectar el sistema P450 2D6 ni otras enzimas P450.

Es metabolizado por el P450 2D6, por lo que está aumentando en metabolizadores lentos (que carecen genéticamente de esta enzima).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-17. 4) Antidepresivos de acciones combinadas B) selectivos, no específicos / Nefazodone / Dosificación
Dosificación

El tratamiento se inicia con 100 mg dos veces por día, incrementando 100 mg por semana.

Dosis promedio: 300-500 mg/día. Dosis máxima: 600 mg/día.

Los pacientes que no responden a dosis bajas (300 mg), pueden incrementar la respuesta a dosis más altas (500 mg). Ello se debería a que, en dosis más bajas, su acción es más potente sobre el bloqueo del receptor 5-HT_{2A}, mientras que en dosis más altas,

se suma a ello un mayor efecto sobre la inhibición de la recaptación de serotonina. No habría ventajas por arriba de los 500 mg, ya que también se incrementan los efectos adversos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-18. 4) Antidepresivos de acciones combinadas
6-18. 4) Antidepresivos de acciones combinadas
C) no selectivos, no específicos

De "acción dual" sobre los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico, (NaSSA: Noradrenergic and Serotonergic Specific Antidepressant): Mirtazapina. Existe también un retorno al diseño de "drogas sucias". Tienen un mecanismo de acción no selectivo porque bloquea el receptor alfa-2 presináptico, tanto en la terminal noradrenérgica como en la serotoninérgica (heterorreceptor). La pérdida de la especificidad redundante en efectos que mejoran el perfil de acciones colaterales: las acciones no propiamente antidepresivas siguen determinados propósitos.

Se pueden combinar, como una tercera posibilidad, a las dos anteriores: tener mecanismos terapéuticos dobles, mientras se busca combatir los efectos colaterales dependientes de los mismos.

De este modo está posicionada la mirtazapina o 6-azamianserina, derivada de la mianserina y la setiptilina. Tienen un mecanismo de acción no selectivo, porque bloquea el receptor alfa-2 presináptico, tanto en la terminal noradrenérgica como en la serotoninérgica (heterorreceptor). De manera que impide la inhibición de la descarga del terminal NA y del 5-HT, a la vez, comportándose como medicamento dual.

Tampoco es específica, porque bloquea el 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}. Resulta entonces tanto adrenérgica como serotoninérgica, con los efectos colaterales dependientes de serotonina, minimizados en virtud del bloqueo de los mencionados receptores, lo que permite una

incidencia menor de síntomas típicos de los IRSS.

Estos fármacos constituyen una nueva clase de antidepresivos llamados "NaSSA" (Noradrenergic and Serotonergic, Specific Antidepressant).

Aunque sea paradójico, existe una "vuelta de nuevo" al diseño de "drogas sucias". Pero esta vez, la gran diferencia es que las acciones no propiamente antidepresivas siguen determinados propósitos, por una correlación racional entre la teoría y la práctica.

En la actualidad, se trataría que las acciones de los antidepresivos fuesen "de largo plazo", y actuar a nivel genético-celular, una vez que los receptores son activados. Ello parece preannunciar la aparición en un futuro mediato, de fármacos diseñados para generar modificaciones específicas más allá de la sinapsis, por ejemplo al nivel de la regulación de la superfamilia de proteínas G.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-18. 4) Antidepresivos de acciones combinadas / Mirtazapina
Mirtazapina

Es un compuesto piperazinoazepínico y, al igual que la mianserina, favorece la liberación de noradrenalina, a través del bloqueo de los autorreceptores alfa-2 presinápticos de las terminales noradrenérgicas y serotoninérgicas (anulando la inhibición presináptica que producen estos receptores).

Lo que es más importante para su acción dual, no interrumpe la estimulación que las neuronas NA efectúan sobre las 5-HT.

Actúa como antagonista de los heterorreceptores alfa-2 presinápticos, que se encuentran en las neuronas serotoninérgicas, favoreciendo la liberación de 5-HT. Presenta, además, antagonismo sobre los receptores 5-HT 1C, 5-HT 2, 5-HT 3, y de los receptores histamínicos H1 y baja afinidad por los receptores 5-HT 1A. No tiene acción sobre los receptores muscarínicos ni presenta cardiotoxicidad.

La pérdida de la especificidad redundante en efectos que mejoran el perfil de acciones colaterales. Al bloquear los receptores 5-HT2 disminuye la posibilidad de activación precoz ansiogénica e insomnio así como de efectos sobre la sexualidad.

El 5-HT3 inhibe las náuseas asociadas con el aumento de la serotonina en el espacio sináptico. La excepción es que también es bloqueante H1, por lo que puede producir somnolencia y aumento de peso.

Su eficacia ha sido testada en estudios comparativos randomizados a doble ciego, tanto contra placebo como contra drogas activas con y sin control placebo simultáneo (100). Un metaanálisis reciente sobre 5 estudios, versus amitriptilina que comprendía a un 60 % de internados (364 vs. 368 pacientes) no mostró diferencias de eficacia entre las drogas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-18. 4) Antidepresivos de acciones combinadas / Mirtazapina / Farmacocinética
Farmacocinética

Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, luego de su administración oral siendo su biodisponibilidad del 50 %.

La presencia de comida tiene escaso efecto en su absorción. La vida media es de 20-40 hs. lo que permite dosificarla una vez por día, el estado de equilibrio se alcanza a los 3-días.

Circula unida a proteínas en un 85 %. Se metaboliza en hígado, por desmetilación oxidación, seguido de conjugación. Utiliza los sistemas P450 2D6 y P450 1A2 para la formación de los hidroximetabolitos, y el sistema P450 3A4 para la formación de los desmetil y N-óxido metabolitos. El único metabolito activo es la desmetil-mirtazapina (1 vez menos que la droga madre).

Se excreta por orina, y tanto la insuficiencia renal como hepática disminuyen el clearance y aumentan la vida media de la mirtazapina.

El C se alcanza en aproximadamente 5 días, la farmacocinética es lineal en el rango de dosis hasta 80 mg.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-18. 4) Antidepresivos de acciones combinadas / Mirtazapina / Mecanismo de acción
Mecanismo de acción

Produce un incremento de la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica (vía 5HT 1).

Bloquea los receptores 5-HT 2 y 5-HT 3 (impidiendo la ansiedad, agitación, insomnio y disfunciones sexuales, mediados por ellos) y el 5-HT 3 (no produce náuseas ni vómitos).

La neurotransmisión noradrenérgica, modulada por los receptores alfa-2 adrenérgicos presinápticos (autorreceptores alfa-2), se inhibe cuando estos receptores son estimulados por la noradrenalina. La mirtazapina bloquea estos autorreceptores (bloqueo de la inhibición), con lo que se incrementa la liberación de NA, incrementándose subsecuentemente la neurotransmisión noradrenérgica. La neurotransmisión serotoninérgica se incrementa a su vez por:

- Vía de los receptores alfa-1 adrenérgicos: las neuronas noradrenérgicas controlarían la frecuencia de los disparos de las neuronas serotoninérgicas, mediante receptores alfa-1 postsinápticos, localizados en el cuerpo de las neuronas serotoninérgicas. La estimulación de estos receptores generaría un aumento en la frecuencia de los disparos. La neurotransmisión noradrenérgica está incrementada (por bloqueo de los receptores alfa-2 presinápticos), lo que lleva a un incremento en la frecuencia de los disparos de las neuronas serotoninérgicas. Como la mirtazapina posee escasa afinidad por los receptores alfa-1, no bloquea esta acción (a diferencia de la mianserina que es bloqueante alfa-1).

- Vía de los receptores alfa-2 heterorreceptores: el bloqueo de estos receptores presinápticos del terminal serotoninérgico, impide el efecto inhibitorio de la noradrenalina sobre la liberación de serotonina, incrementándose pues la liberación de 5-HT.

- Vía de la estimulación específica de los receptores 5HT 1 postsinápticos: los efectos de la serotonina están mediados por diferentes subtipos de receptores postsinápticos. La mirtazapina bloquea los subtipos 5-HT 2 y 5-HT 3 (relacionados con efectos adversos), y la serotonina aumentada actúa sobre el receptor 5-HT 1 (relacionado con el efecto antidepressivo y ansiolítico).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-18. 4) Antidepresivos de acciones combinadas / Mirtazapina / Efectos adversos. toxicidad
Efectosadversos.toxicidad

Durante los ensayos clínicos realizados en alrededor de 2800 pacientes, no se presentaron efectos anticolinérgicos ni cardiotóxicos. Los efectos adversos más comunes fueron: mareos, boca seca, sedación, somnolencia, aumento del apetito y del peso. Puede ocurrir tolerancia a los efectos sedativos (que estarían relacionados con el bloqueo de receptores histamínicos H1).

En los ensayos clínicos se reportaron 3 casos de neutropenia severa, que remitieron al suspender la medicación y 10 casos de sobredosis (4 pacientes ingirieron más de 315 mg y un paciente ingirió 900 mg) cuya recuperación fue sin secuelas.

En los estudios posmarketing la mirtazapina ha sido utilizada en aproximadamente

13500 pacientes, sin ningún reporte hasta el momento de discrasias sanguíneas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-18. 4) Antidepresivos de acciones combinadas / Mirtazapina / Interacciones medicamentosas
Interacciones medicamentosas

Presenta poca propensión para interacciones medicamentosas. Aunque no existen datos, se recomienda no asociar con IMAO.

La biotransformación es efectuada vía CYP 2D6 y 1A2, formándose hidroximetabolitos; vía (" 3A4 (desmetilación y N - oxidación) . Interviniendo múltiples citocromos, la afectación del metabolismo por otras drogas es poco factible. El único metabolito activo es la desmetilmirtazapina (10 veces menos potente que la droga madre).

Es un inhibidor muy débil de los CYP 1A2, 2D6 y 3A4, más de una orden de magnitud inferior a los IRSS. No se esperan interacciones farmacocinéticas significativas, pero sí farmacodinámicas, al ser un potente antihistamínico. Se excreta por orina, y tanto la insuficiencia renal como la hepática aumentan la vida media de la mirtazapina.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-18. 4) Antidepresivos de acciones combinadas / Mirtazapina / Dosificación
Dosificación

Es conveniente iniciar el tratamiento con 15 mg en una sola toma nocturna, Luego de 7 días puede aumentarse a 30 mg . Dosis promedio: 15-45 mg. Dosis máxima: 60 mg/día.

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-19.5) Antidepresivos de acción serotoninérgica no convencional: Tianeptina 6-19.5) Antidepresivos de acción serotoninérgica no convencional: Tianeptina

Es específico y selectivo para serotonina, sólo que con un mecanismo en apariencia opuesto al de los IRSS. Puede reducir la secreción de ACTH y glucocorticoides en respuesta al estrés. [La serotonina estimula la liberación de la hormona liberadora de corticotrofina (CRF) de las neuronas del hipotálamo sería responsable de su periodicidad circadianal].

La tianeptina aumenta la recaptación de serotonina, a diferencia de los antidepresivos convencionales que la inhiben. Más que una "paradoja de acción", quedaría demostrado, que en la depresión -en vez de un déficit o exceso de serotonina-, habría una "disregulación" de los mecanismos serotoninérgicos, que podrían ser corregidos por mecanismos opuestos.

A diferencia de los tricíclicos clásicos, presenta un núcleo debenzotiazepínico y una cadena lateral larga aminoheptanoica. Aumenta la recaptación de 5-HT, selectivamente en corteza e hipocampo, tanto en su administración aguda como crónica, sin actividad sobre otros receptores (muscarínicos, histamínicos, alfa y beta-adrenérgicos, dopaminérgicos, ni sobre la MAO, ni los canales de calcio). En el hipocampo e hipotálamo de ratas se encontró un incremento del 5-HIAA, que estaría relacionado con el aumento de la recaptación y del metabolismo de la serotonina. También se redujeron los síntomas del síndrome serotoninérgico inducido por la administración simultánea de tranilcipromina y L-triptofano.

Se dispone de varios estudios acerca de su eficacia. Fue superior al placebo en un estudio doble ciego, así como similar a amitriptilina (50-100 mg/día), maprotilina (75 mg/día), imipramina (100-200 mg) y a la fluoxetina (20 mg), en grupo de pacientes que comprendieron depresión melancólica y no melancólica. La mayoría de los estudios no utilizó grupo control con placebo, y las dosis de amitriptilina y maprotilina no fueron las máximas.

Se estudió su acción sobre la ansiedad concomitante a la depresión mayor o distimia, resultando equivalente a la de amitriptilina y a la fluoxetina, aunque en este último caso los pacientes con fluoxetina recibieron más ansiolíticos, sugiriendo un mayor efecto ansiolítico de la tianeptina. También ha sido estudiado en la vejez y en los episodios depresivos postabstinenciaalcohólica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-19.5) Antidepresivos de acción serotoninérgica no convencional: Tianeptina / Farmacocinética

Luego de su administración oral, la tianeptina se absorbe rápidamente y alcanza su pico plasmático en 1 hora. Su biodisponibilidad es del 99 %, sin un importante primer paso hepático. Circula unido a proteínas en el 94 %. Su vida media es de aproximadamente 2,5 hs. y se elimina por vía renal. Se metaboliza en hígado, por beta-oxidación y N-demetilación, con dos metabolitos: MC5 y MC3. El MC5 es activo farmacológicamente y tiene una vida media más larga (7,2 lis.). La farmacocinética del tianeptino no parece afectarse significativamente en pacientes con cirrosis alcohólica.

La farmacocinética es lineal, y no parece afectarse significativamente por la cirrosis hepática, lo cual apunta a su utilidad en pacientes alcohólicos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-19.5) Antidepresivos de acción serotoninérgica no convencional: Tianeptina / Mecanismo de acción

La paradójica propiedad de facilitar la recaptación de serotonina en lugar de inhibirla ha resultado un desafío para las teorías del mecanismo de acción de los antidepresivos. Es específico y selectivo para serotonina, sólo que con un mecanismo en apariencia opuesto al de los IRSS. Sin embargo, parece ser que inhibe la estimulación de la adenilciclasa serotonina -dependiente de la misma manera que la fluoxetina. Más allá de otros mecanismos propuestos, es posible que el aumento de la recaptación redunde en una mejoría de la relación señal-ruido, con un efecto neto de intensificación de la comunicación interneuronal en las vías serotoninérgicas.

La tianeptina puede reducir la secreción de ACTH y glucocorticoides en respuesta al estrés. El eje hipotálamo-hipofiso-adrenocortical participa en la respuesta diurna del organismo a los eventos ambientales juega una función clave en la respuesta al estrés.

Los pacientes con depresión suelen presentar una actividad incrementada del eje, con hipersecreción de cortisol, test de supresión de la dexametasona positivo, y aumento del CRF en LCR (en el 50 % de los pacientes). La tianeptina reduce significativamente los niveles de CRF en el hipotálamo y disminuye la concentración de ACTH en el lóbulo anterior de la hipófisis, lo que implicaría que actúa modulando la actividad de las neuronas hipotalámicas.

Si someten ratas a situaciones estresantes y se analizan, ya sea por estudios electrofisiológicos o por cortes de cerebro post mortem, se comprueba una disminución del crecimiento de las dendritas de las neuronas piramidales CA3 del hipocampo y que ellas disminuyen su porcentaje de descargas y sus ramificaciones por la situación del estrés. La tianeptina aumenta el crecimiento de las neuronas piramidales respecto de las sometidas al estrés y el porcentaje de descargas de las células piramidales, por producir un descenso de los glucocorticoides aumentados, por el estrés a que fueron sometidas.

El deterioro de la memoria estaría asociado a hipofunción colinérgica. El sistema serotoninérgico, vía los receptores 5-HT₃, inhibe la acetilcolina en el hipocampo. La tianeptina normalizaría la hipofunción colinérgica lo que podría explicar su efecto benéfico sobre las funciones cognitivas. Se obtuvo una mejoría en la atención, aprendizaje y memoria.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-19.5) Antidepresivos de acción serotoninérgica no convencional: Tianeptina / Efectos adversos. toxicidad

Efectos adversos. toxicidad

Fue bien tolerado en 3300 pacientes tratados durante diferentes ensayos clínicos.

No se presentaron efectos anticolinérgicos ni cardiotóxicos (no hubo cambios en la función, frecuencia y conducción cardíaca ni variaciones de la presión arterial) ni variaciones en el peso corporal.

Los efectos adversos más frecuentes fueron: boca seca, constipación, mareos, vértigos, temblores, gastralgias, dolores abdominales, aumento de peso, agitación y cefaleas. Otros efectos menos frecuentes fueron crisis asmáticas y reactivación de psicosis.

Posee un buen efecto ansiolítico sin producir sedación.

Los 14 pacientes con sobredosis observados se recuperaron sin secuelas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-19.5) Antidepresivos de acción serotoninérgica no convencional: Tianeptina / Interacciones medicamentosas

Interacciones medicamentosas

No se conocen por el momento interacciones, pero no debe asociarse a los IMAO. Se deben esperar 14 días después, luego de su discontinuación, para comenzar con tianeptina.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-8. B) Antidepresivos no IMAO / 6-19.5) Antidepresivos de acción serotoninérgica no convencional: Tianeptina / Dosificación

Dosificación

El tratamiento se inicia con tres tomas diarias de 12,5 mg. La dosis máxima puede llegar a 50 mg/día. No se requieren ajustes de dosis en pacientes alcohólicos crónicos con o sin cirrosis. En los pacientes de tercera edad o con insuficiencia renal se recomienda dos comprimidos diarios.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-20. Acciones colaterales de los antidepresivos

6-20. Acciones colaterales de los antidepresivos

(Según la inhibición de la recaptación o el bloqueo de los receptores.)
La elección del antidepresivo adecuado, así como de las estrategias para la adherencia al tratamiento (compliance), dependen del conocimiento de las acciones colaterales. Es en este campo donde los mecanismos de acción se conocen mucho mejor, lo que influye de manera acentuada sobre la racionalidad de las prescripciones.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos /

6-20. Acciones colaterales de los antidepresivos / Acciones colaterales por inhibición de la recaptación

Acciones colaterales por inhibición de la recaptación

1) Inhibición de la de noradrenalina: está relacionada con la aparición de temblores, taquicardia, insomnio y disfunción eréctil. Explica el sinergismo en los efectos presores de las aminas simpaticomiméticas, así como la interferencia en los efectos antihipertensivos de la guanetidina, fármaco que debe ser captado por el terminal sináptico para llevar a cabo su acción.

Un efecto colateral precoz resulta ser la activación que se observa en algunos enfermos al comienzo del tratamiento, acompañada de temblor fino, taquicardia, nerviosismo y sensación de alerta. Conociendo el mecanismo de inhibición de la captación adrenérgica que la genera, pueden indicarse bloqueantes beta, con lo que no será necesaria la interrupción del tratamiento.

2) La inhibición de la captación serotoninérgica subyace a la aparición de trastornos gastrointestinales, disfunción sexual y efectos extrapiramidales, que son indirectos. Es requisito para la producción del síndrome serotoninérgico central ante el agregado de IMAO o L-triptófano.

3) La inhibición, de la recaptación dopaminérgica prefigura poder de agravación de las psicosis, así como utilidad para el tratamiento de la depresión en la enfermedad de Parkinson. Las potencias relativas para la inhibición de la recaptación de las distintas aminas biógenas se pueden observar en el cuadro 16.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-20. Acciones colaterales de los antidepresivos / Acciones colaterales por el bloqueo de los receptores

Acciones colaterales por el bloqueo de los receptores

Los antidepresivos interactúan, de manera significativa, con varios receptores (que es clínicamente ostensible)

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-20. Acciones colaterales de los antidepresivos / Acciones colaterales por el bloqueo de los receptores / 1) Acción, sobre el receptor muscarínico

1) Acción, sobre el receptor muscarínico

Esta acción ya ha sido comentada (ver cap. 3, 3-6).

Resulta una acción propia de los tricíclicos clásicos, y, solamente la paroxetina y la mirtazapina, esta última a dosis muy altas, pueden tener alguna acción en pacientes sensibles. Los IRSS no muestran selectividad por los distintos subtipos del receptor. Los efectos colaterales resultantes tienen importancia en determinados pacientes, que se ven expuestos a un empeoramiento por el uso de fármacos.

Resulta una acción propia de los tricíclicos clásicos, y solamente la paroxetina y la mirtazapina, esta última a dosis muy altas, pueden tener alguna acción en pacientes sensibles. Los IRSS no muestran selectividad por los distintos subtipos del receptor,

Los efectos colaterales resultantes tienen importancia en determinados pacientes, que se ven expuestos a un empeoramiento por el uso de fármacos que presentan efecto anticolinérgico: glaucoma de ángulo estrecho, hipertrofia prostática, megacolon constipación crónica.

La acción antimuscarínica es responsable de un grave efecto colateral, como el delirio por "síndrome anticolinérgico central". El bloqueo de los canales rápidos de sodio, también propio de los tricíclicos, contribuye en alguna medida, ya que las neuronas son células excitables. Deberá tenerse en cuenta la predisposición que los pacientes ancianos presentan para este grave efecto adverso: la incidencia de confusión mental por antidepresivos en un estudio sobre 150 pacientes, 13 % aumentó en función de la edad llegando al 50 % en la década de los 70 años. La medicación concomitante puede ayudar ya que esta población etaria suele estar en tratamiento con otros anticolinérgicos.

El glaucoma crónico no debería obstar el uso de tricíclicos clásicos, los que puede emplearse si se recurre al oftalmólogo para frecuentes tonometrías oculares y ajuste de la dosis de los fármacos que suministra. El glaucoma agudo de ángulo estrecho constituye, al contrario, una emergencia médica, que impone la suspensión inmediata de la medicación, el tratamiento oftalmológico con mióticos o colinérgicos.

La visión borrosa en la vista cercana por parálisis de la acomodación no suele responder al intento de corrección con gotas oftálmicas. Se aconseja, de ser necesario, el uso de anteojos para leer de cerca.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-20. Acciones colaterales de los antidepresivos / Acciones colaterales por el

bloqueo de los receptores / 2) Acción sobre el receptor alfa 1

2) Acción sobre el receptor alfa 1

Los tricíclicos clásicos y el trazodone tienen una potencia considerable sobre el bloqueo del receptor alfa-1, en menor grado el nefazodone y la mianserina. Este bloqueo a nivel del SNC está vinculado claramente a la inducción de somnolencia y de sedación, correlación que se desprende fácilmente de sus potencias relativas. También se lo relaciona con la producción de hipotensión ortostática, aunque aquí la correlación no es del todo clara. La imipramina es el tricíclico clásico más frecuentemente asociado a este efecto. La viloxazina es el antidepresivo menos potente en el bloqueo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-20. Acciones colaterales de los antidepresivos / Acciones colaterales por el bloqueo de los receptores / 3) Acción sobre el receptor alfa-2

3) Acción sobre el receptor alfa-2

Explica la aparición de antagonismo con drogas de la farmacología cardiovascular que estimulan este receptor, así como la posibilidad de aparición de priapismo, como sucede en raras ocasiones con los bloqueantes alfa-2. En líneas generales, los antidepresivos no son bloqueadores poderosos de este receptor, con excepción de la mianserina y la mirtazapina, seguidas del trazodone y la trimipramina. Curiosamente no hay informes de priapismo con el uso de la mianserina, la que in vivo no antagonizaría la clonidina, como podría desprenderse de esta propiedad.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-20. Acciones colaterales de los antidepresivos / Acciones colaterales por el bloqueo de los receptores / 4) Acción sobre el receptor histamina-1

4) Acción sobre el receptor histamina-1

De las acciones farmacológicas que podrían llamarse no-antidepresivas ésta es la más vigorosa. Muchos tricíclicos provienen del estudio de antihistamínicos. Recordemos que las drogas antihistamínicas más potentes conocidas son la doxepina y la trimipramina (52 veces más potente que la difenhidramina).

Es de utilidad esta noción cuando se debe medicar a pacientes muy alérgicos. Otra consecuencia del bloqueo H-1 central es la somnolencia; las vías histaminérgicas centrales participan en el mantenimiento de la vigilia y su bloqueo la disminuye. También se relaciona el bloqueo histaminérgico central con el aumento de] apetito.

Es bueno recordar, en pacientes con antecedentes ulcerosos, los antidepresivos que son

bloqueantes H-2 de magnitud equiparable a la cimetidina (amitriptilina, trimipramina).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-20. Acciones colaterales de los antidepresivos / Acciones colaterales por el bloqueo de los receptores / 5) Acción sobre el receptor dopamina-2

El bloqueo de este receptor está conectado con efectos antipsicóticos (sistema mesolímbico y mesocortical) extrapiramidales (sistema nigroestriado) y aumento de la prolactina (sistema tuberoinfundibular, producción del síndrome de galactorrea-amenorrea¹ entre otros.

La amoxapina o norlozapina es el más potente; la venlafaxina, el menor. Es destacable que la clomipramina y la trimipramina tengan una potencia bloqueante en un rang cercano al de la clorpromazina; esta propiedad parecería contradecir la experiencia clínica (raramente producen extrapiramidalismo) si no se tiene en cuenta que también son vigorosos antimuscarínicos.

Por otra parte, pese a que los IRSS no tienen una interacción significativa con el receptor pueden inducir extrapiramidalismo, lo que evoca la interacción entre sistemas que se produce in vivo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-20. Acciones colaterales de los antidepresivos / Acciones colaterales por el bloqueo de los receptores / 6) Acción sobre los receptores serotoninérgicos

6) Acción sobre los receptores serotoninérgicos

La importancia del receptor 5-HT_{1A} en la acción antidepresiva es de largo plazo. Los antidepresivos no tienen un gran efecto directo sobre este receptor. Algunos tienen un importante efecto de corto plazo sobre el 5-HT₂: amoxapina, trazodone, mianserina, nefazodone, mirtazapina. Para clomipramina, amitriptilina y trimipramina este efecto se alcanza a dosis menores, que la inhibición de la recaptación. Esto haría pensar en su utilidad como antimigrañosos, pero la relación costo-beneficio desaconsaja la amoxapina (disquinesiatardía, extrapiramidalismo).

El problema del trazodone como antiatacador es que su metabolito (mCPP) es inductor de cefaleas (108). La amitriptilina, en cambio, es muy usada para el tratamiento de las cefaleas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-21. Manejo clínico de los efectos colaterales más importantes

6-21. Manejo clínico de los efectos colaterales más importantes

La aparición de los efectos colaterales no significa la ineficacia del antidepresivo o la necesidad de la suspensión del tratamiento. La comprensión de los mismos, empáticamente con el paciente, permitirá una adecuada adherencia al tratamiento. Muchos de ellos desaparecen con el nuevo equilibrio de los neurotransmisores, al comenzar los efectos terapéuticos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-21. Manejo clínico de los efectos colaterales más importantes / Hipotensión ortostática

Hipotensión ortostática

Si la hipotensión postural resulta una condición médica presente en el momento de la elección del antidepresivo, será preferible optar por fármacos IRSS o bien por amineptino, tianeptina, venlafaxina, mirtazapina o nortriptilina.

Si aparece en el curso de un tratamiento por tricíclicos, debe saberse primero que ya está presente con intensidad máxima con una dosis equivalente a 75 mg de imipramina.

Hay que educar al paciente para que apoye sus pies en un banquillo o sitio más elevado durante un minuto antes de pararse, y esperar otro tanto antes de salir caminando. Indicar sinipaticomiméticos comunes no resulta por sus interacciones con el tricíclico, que pueden provocar, por ejemplo, hipertensión.

Se pueden indicar dihidroergotamina, flucortisona o metoclopramida, aumentar el contenido de sal de la dieta o el uso de medias elásticas. La metoclopramida se conoce

desde hace no mucho tiempo como medicamento contra la hipotensión ortostática y se la ha utilizado con éxito en la inducida por antidepresivos en ensayos abiertos. No es claro su mecanismo de acción. Se ha pensado en mecanismos indirectos que inducirían un aumento de la hormona antidiurética o producirían vasoconstricción esplácnica. La posibilidad de inducción de disquinesia tardía conspira contra su uso a largo plazo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-21. Manejo clínico de los efectos colaterales más importantes / Trastornos gastrointestinales

Trastornos gastrointestinales

Son muy comunes, y especialmente molestos con drogas de propiedad: anticolinérgicas, la sequedad de boca o xerostomía y la constipación. No se produce mucha tolerancia con el correr del tratamiento para ninguna de las dos.

La sequedad de boca debe combatirse, porque si es importante induce complicaciones: como aftas o caries recidivantes, así como refuerza el aislamiento de los pacientes que por su causa, tienen dificultades del habla. No es banal tener en cuenta el bienestar de quien debe tomar el antidepresivo: es probable que deba tomarlo durante meses y también años.

Las medidas son sencillas e incluyen la toma de líquidos, pero sobre todo masticar chicles o chupar hielo picado para estimular la secreción salival. Si no alcanza con esto pueden indicarse gotas de pilocarpina en preparado magistral para buches, 1-2 miligramos: 4-6/día, en última instancia saliva artificial.

En el tratamiento de la constipación por tricíclicos se tiene que prestar atención, en primer lugar, a la dieta antes de recargar al paciente con medidas de tipo farmacológico. Se indicará una alimentación con alto contenido en fibras: salvado, verduras de hoja, remolacha, berenjena, zapallito, espárrago, alcaucil, sémola, avena, vitina, naranja, frutilla, etcétera. Si esta medida no alcanza, se deben indicar los catárticos que tengan un mecanismo similar de acción, absorbiendo agua y generando estímulo peristáltico por volumen. La lactulosa (Lactulon) y el mucilago de semillas de psyllium (Metamucil) son útiles para este fin.

Las náuseas y vómitos producidos por los IRSS suelen ser un escollo para el tratamiento. A veces da resultado comenzar por dosis más bajas y aumentarlas muy gradualmente. Podría parecer lógico el agregado de ondansetron o sus derivados (bloqueantes 5-HT₃), pero su costo es sumamente alto. Se pueden obtener buenos resultados con el cisapride, aprovechando que también es un bloqueante 5-HT₃, que es más económico.

Las medicaciones anticolinérgicas pueden generar síntomas similares a los de la hernia del hiato, ya que son capaces de inducir relajación del cardias. El enfermo se queja de

acidez, pirosis o reflujo que aparecen tinas horas después de acostarse. Previa consulta gastroenterológica se indican antiácidos que flotan sobre el contenido gástrico e impiden la irritación del esófago distal (Milanta Reflux), o bien procinéticos como la metoclopramida o elcisapride.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-21. Manejo clínico de los efectos colaterales más importantes / Trastornos de la sexualidad

Trastornos de la sexualidad

Con el aumento del uso de los antidepresivos para tratar una gran variedad de trastornos psiquiátricos, se ha comenzado a prestar mayor atención a los efectos adversos que producen sobre la sexualidad y tratar de desarrollar métodos efectivos para disminuirlos.

Esto se ha puesto de manifiesto, sobre todo con el advenimiento de los IRSS, ya que este tipo de alteraciones fue mayor que el previsto, al momento de sus lanzamientos en el mercado farmacéutico.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-21. Manejo clínico de los efectos colaterales más importantes / Trastornos de la sexualidad / Etiologías de las disfunciones sexuales.

Etiologías de las disfunciones sexuales.

Antes de adscribir una disfunción sexual al uso de los antidepresivos se deben considerar algunas otras causas:

- Trastorno actual (ej. trastorno depresivo mayor)
- Comorbilidad psiquiátrica (incluida una disfunción sexual primaria)
- Comorbilidad médica (ej. diabetes)
- Otras medicaciones, tanto psiquiátricas como médicas (ej. antihipertensivos, beta-bloqueantes, etc.)

Es común que los pacientes depresivos se quejen de disminución del interés sexual (libido), aunque ella debería diferenciarse de la menor satisfacción sexual.

Resulta difícil determinar si la disminución de la libido es parte del síndrome que está

siendo tratado o es el resultado del propio tratamiento con antidepresivos. El trastorno depresivo mayor puede asociarse con disfunciones eréctiles. Sin embargo, las disfunciones del orgasmo nunca han sido reportadas como parte del síndrome depresivo, por lo que puede considerarse que constituyen un problema inducido por los antidepresivos.

Con respecto a enfermedades médicas, se estima en los EE.UU. que 2.000.000 de hombres son impotentes por diabetes, 1.500.000 por enfermedad vascular y 300.000 por enfermedades endocrinas.

En una revisión de 22 estudios, se halló que el deseo sexual estaba inhibido en el 1-15 % de los hombres y en el 1-35 % de las mujeres de la población general. Además, se pudo comprobar disfunción orgásmica en el 5 % de los hombres y en el 5-30 % de las mujeres y presentaron eyaculación precoz y trastornos de la erección en el 35 y 15 % de los hombres, respectivamente.

Por lo tanto, cuando un paciente refiere efectos adversos sexuales debidos a psicofármaco, se deberán evaluar diferentes áreas:

- 1) funcionamiento basal del paciente sin el trastorno psiquiátrico;
- 2) otros trastornos psiquiátricos (incluyendo abuso de sustancias);
- 3) trastornos médicos asociados;
- 4) otras medicaciones (aun las de venta libre);
- 5) funcionamiento sexual durante el trastorno (previo a la instauración de la medicación);
- 6) potencial contexto interpersonal de la disfunción.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-21. Manejo clínico de los efectos colaterales más importantes / Trastornos de la sexualidad / Efectos adversos sexuales inducidos por las medicaciones

Se, pueden dividir, según afecten una respuesta sexual normal:

- a) el interés sexual (libido),
- b) la excitación sexual (que incluye tumefacción y lubricación en la mujer y erección en el hombre), y
- c) el orgasmo (que incluye impotencia, anorgasmia, eyaculación retrógrada, retardada o dolorosa y priapismo).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-21. Manejo clínico de los efectos colaterales más importantes / Trastornos de la sexualidad / Mecanismos de las disfunciones sexuales asociadas al uso de antidepresivos

Mecanismos de las disfunciones sexuales asociadas al uso de antidepresivos

Los antidepresivos pueden cansar disfunciones sexuales por cuatro mecanismos diferentes:

- 1) Efectos inespecíficos sobre el SNC: la sedación, determina una disminución general en el interés y funcionamiento sexual.
- 2) Efectos específicos sobre el SNC: por bloqueos en la neurotransmisión central (bloqueo dopamínico hipotalámico).
- 3) Efectos periféricos: por bloqueo en la neurotransmisión periférica: el tono alfa adrenérgico, está implicado en la vasoconstricción local, provoca detumescencia en reposo (un bloqueante alfa-adrenérgico puede producir erecciones involuntarias o priapismo).
- 4) Efectos hormonales: hiperprolactinemia por bloqueo dopaminérgico.

Los antidepresivos tienen efectos múltiples, incluyendo acciones centrales y periféricas opuestas.

No existe una comprensión completa acerca de la biología de la respuesta sexual normal, pero se conoce la función de algunos neurotransmisores.

La dopamina ha demostrado que su efecto más consistente sería el de incrementar la conducta sexual en ratas. Tanto en animales de experimentación como en humanos, se ha comprobado que tiene un efecto estimulante sobre la erección. Esta acción puede anularse con la administración previa de bloqueantes dopaminérgicos centrales (ej. pimozida), pero no periféricos (ej. domperidona), lo que implica que su sitio de acción es a nivel del SNC.

El efecto estimulante de la dopamina sobre la conducta sexual (aumento de la libido, de la actividad sexual, de las erecciones espontáneas), ha sido informado por pacientes que recibían agonistas dopaminérgicos, como la L-dopa. Por el contrario, los antipsicóticos (bloqueantes dopaminérgicos) producen frecuentes disfunciones eréctiles.

La hiperprolactinemia secundaria a microadenomas de hipófisis, insuficiencia renal u otras causas se asocian a la disminución de la libido, que pueden ser revertidas por la bromocriptina (agonista D2 selectivo), en dosis de 2,5 a 3,75 mg/d. No queda claro si la reversión de la disfunción sexual se debe a la disminución subsecuente de los niveles plasmáticos de prolactina, o a un efecto directo sobre la función dopaminérgica

hipotalámica.

La noradrenalina estaría implicada tanto en la erección como en la eyaculación, pero sus efectos sobre la sexualidad son difíciles de interpretar debido a posibles influencias contrapuestas sobre la neurotransmisión central vs. la periférica. El bloqueo alfa-adrenérgico periférico impide el desvío del flujo sanguíneo hacia el cuerpo cavernoso, causando una erección prolongada.

Medicamentos con actividad bloqueante alfa pueden producir erección prolongada y en casos extremos, priapismo. Numerosos estudios en animales sugieren que el incremento del tono noradrenérgico central aumenta la conducta sexual.

También en la eyaculación están involucrados receptores alfa-adrenérgicos periféricos y, los antidepresivos con actividad bloqueante alfa-adrenérgica (IMAO, tricíclicos), se asocian con trastornos de la eyaculación.

La serotonina se asocia con altos índices de disminución de la libido, disfunciones eréctiles, trastornos eyaculatorios, retardo eyaculatorio y anorgasmia (los IRS producen aumento de serotonina por bloqueo de su recaptación).

Esta acción estaría mediada por receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT₂. En animales se ha observado que las fibras serotoninérgicas periféricas ejercen una influencia negativa tanto en la información sensorial del pene como en su capacidad eyaculatoria, provocando disminución orgásmica y la menos frecuentemente anestesia penénea.

La acetilcolina no tiene una función directa en sexualidad, pero podría tener efectos moduladores, requiriéndose un balance adrenérgico-colinérgico para una óptima función sexual. Esto explicaría la mejoría de las disfunciones eréctiles con el agregado de agonistas colinérgicos (ej. betanecol).

Luego de la aparición de los IRSS que presentan altos índices de efectos adversos sobre la sexualidad, comenzaron a desarrollarse estrategias para prevenir y/o tratarlas manteniendo la terapéutica con los antidepresivos.

En un estudio con 60 pacientes que recibían distintos tipos de antidepresivos (tricíclicos e IRS), el 43,3% presentaba disfunciones sexuales.

Si bien no existen aún estudios sistemáticos de las disfunciones sexuales por antidepresivos, las evidencias indican que ellos son más frecuentes con los IRSS y la clomipramina, seguidos por los IMAO y tricíclicos y en menor grado por el bupropión.

A mayor potencia serotoninérgica corresponden mayores efectos sobre la sexualidad.

En un estudio realizado con clomipramina en pacientes con TOC, más del 90% referían disfunciones sexuales.

Con fluoxetina los estudios más recientes informan disfunciones que oscilan entre el 8%

y el 75 %. Esto último contrasta con el 1,9 % de los efectos adversos sexuales que se reportaron en los estudios de prelanzamiento efectuados en 1730 pacientes.

En un estudio retrospectivo para evaluar los IRSS (fluoxetina, paroxetina, sertralina o venlafaxina), en 596 pacientes, en el 16,3 %, los trastornos sexuales estaban claramente asociados a la administración de los antidepresivos y se presentaron dentro de los 2 primeros meses de iniciado el tratamiento o el incremento de las dosis. La incidencia fue mayor en hombres que en mujeres (23,4 vs. 13,5 % respectivamente). No se encontraron diferencias significativas asociadas ni con el diagnóstico psiquiátrico ni con el fármaco utilizado. El síntoma más común fue el retraso orgásmico o la anorgasmia en el 53,1 % y el deseo sexual inhibido en el 43,8 % de los pacientes.

Otro estudio realizado en 344 pacientes que recibieron fluoxetina, paroxetina, sertralina y fluvoxamina, el 58,1 % informó de alguna disfunción sexual (cuando se les preguntó directamente a través de un cuestionario) y el 14,2 % lo indicó espontáneamente. No hubo diferencias significativas entre los cuatro fármacos con relación a la pérdida de la libido, que se encontró en el 45 % de los pacientes (la paroxetina produjo más anorgasmia, ausencia de eyaculación e impotencia que los otros IRSS, tal vez por su mayor efecto anticolinérgico).

El efecto de la serotonina podría ser explicado, por el descenso que provoca sobre los niveles de dopamina (que incrementa la función sexual), a nivel del SNC.

Existe clara evidencia de que los IRSS, al aumentar la transmisión serotoninérgica, afectan la conducta sexual humana. La mayoría de los pacientes no tolera estos efectos y en un 15-25 % abandonan la medicación.

El trazodone es el responsable del 80 % de los casos de priapismo. Sin embargo su incidencia, en los pacientes tratados, que aparece precozmente, oscila entre 1/1.000-1/10.000

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-21. Manejo clínico de los efectos colaterales más importantes / Trastornos de la sexualidad / Estrategias del tratamiento de las disfunciones sexuales Estrategias del tratamiento de las disfunciones sexuales

Las estrategias generales cuando aparecen efectos adversos sobre la sexualidad incluyen:

- 1) Disminución de las dosis: mínima dosis efectiva;
- 2) Dosificación discontinua: suspender de jueves a domingo;
- 3) Esperar a que se desarrolle tolerancia: 5,8 % a los 6 meses;
- 4) Cambiar de antidepresivo: uno con menor efecto sobre la sexualidad (bupropion, moclobemida, trazodone, amineptino);

5) Utilización de "antídotos": ciproheptadina, yohimbina, ginkgo biloba, colinérgicos, amantadina.

En pacientes en que se les reemplazó la fluoxetina por el bupropión, se observó una mejoría de la disfunción del orgasmo en un 94 %, con mantenimiento del efecto antidepresivo. Los 39 pacientes presentaron anorgasmia o retraso del orgasmo y comenzaron con bupropión (150-300 mg/día), luego de 2 semanas de wash out de fluoxetina (25+9 mg/d durante 17±10 meses). Las disfunciones aparecieron luego de 2 meses de iniciado el tratamiento (116).

Este retardo en la aparición de la disfunción puede explicar el bajo índice registrado en los estudios que sólo duran 4 semanas.

La ciproheptadina es un antihistamínico con acción antiserotonínica, que ha sido utilizado con éxito para revertir la anorgasmia en ambos sexos y los trastornos eyaculatorios en los hombres provocados por tricíclicos, IMAO y fluoxetina. La difenhidramina (un antihistamínico sin el efecto antiserotonínico), no fue efectiva en el tratamiento de la anorgasmia, en una comparación a doble ciego vs. ciproheptadina.

Las dosis variaron entre 2-16 mg, unas horas antes de la relación sexual. Un efecto colateral de la ciproheptadina es la sedación, lo que puede dificultar su utilización.

La yohimbina es un bloqueante alfa-2 adrenérgico presináptico. Su mecanismo propuesto es un efecto central (incremento de la libido) y periférico (disminución de la salida del flujo sanguíneo del cuerpo cavernoso). Pueden revertir distintos efectos adversos causados por la fluoxetina y la cloimipramina.

Las dosis varían entre 2,5 y 15 mg/d (aunque se ha llegado hasta 40-60 mg), repartidos en tres tomas ó 1-2 horas antes de la relación sexual. En algunos casos el efecto se observa con las primeras dosis, pero a veces es necesario esperar 2-3 semanas hasta mejorar la sintomatología.

Tiene algunos efectos colaterales como ansiedad, insomnio, aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, sudoración y fatiga.

Finalmente, también se preconiza, al nivel popular, la utilización del ginseng y del ginkgo biloba, en las disfunciones sexuales.

El antioxidante ginkgo biloba, de uso popular en Europa, ha sido reportado por los pacientes como beneficioso. Dado que carece de efectos adversos se lo ha administrado en dosis altas (no menos de 420 mg/día), con buenas respuestas en algunos casos.

El betanecol (Urecholine, EE.UU.) es un agente colinérgico que actuaría estimulando las fibras parasimpáticas liberando acetilcolina. Su mecanismo de acción sería por intermedio del óxido nítrico (ver más adelante). Las dosis recomendadas son de 10-40 mg antes de las relaciones sexuales o de 30-100 mg/día. Los efectos colaterales más comunes fueron: diarrea y sudoración.

La amantadina (agonista dopaminérgico) puede revertir la anorgasmia inducida por fluoxetina. Las dosis utilizadas oscilaron entre 100-200 mg/día y los efectos se observaron a los pocos días de iniciado el tratamiento. El mecanismo de acción postulado podría ser un efecto directo del agonista dopaminérgico sobre la eyaculación o bien por reversión del efecto de la fluoxetina de disminuir los depósitos de dopamina.

El sildenafil (Viagra, EE.UU.) actuaría sobre las disfunciones eréctiles a través de la inhibición del guanosin monofostato cíclico (GMPc) fosfodiesterasa. Durante la estimulación sexual, se libera óxido nítrico, que estimula la enzima guanosilciclasa para producir GMPc. Éste produce la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso. El sildenafil evita la destrucción del óxido nítrico, incrementando su actividad. Se necesitan aún estudios, que demuestren su utilidad en las disfunciones eréctiles inducidas por antidepresivos.

Se ha propuesto esta acción para los agentes colinérgicos (betanecol y los vasodilatadores coronarios, como la nitroglicerina), ya que el óxido nítrico es un gas volátil, producido a demanda, cuyo efecto es la relajación de los vasos sanguíneos a través del endotelio vascular (ver cap. 1, 1- 14).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-21. Manejo clínico de los efectos colaterales más importantes / Trastornos de la sexualidad / Consideraciones sobre los trastornos sexuales por antidepresivos

Consideraciones sobre los trastornos sexuales por antidepresivos

De los estudios publicados se puede concluir que la anorgasmia puede ser tratada con yohimbina, ciproheptadina o amantadina, si los trastornos sexuales no remiten espontáneamente o el cambio de antidepresivo no está indicado, por el riesgo de recaída.

Las disfunciones eréctiles y la disminución de la libido pueden responder a la yohimbina o a agonistas colinérgicos. Puede comenzarse con el uso de estos "antídotos", antes de las relaciones sexuales y pasar luego a un esquema diario, durante 2-3 semanas antes de considerar el fracaso de un agente específico.

Es posible que los efectos adversos de los antidepresivos sobre la sexualidad se incrementen en un futuro cercano. Será necesario, entonces, una mayor comprensión de la biología de la conducta sexual y de sus neurotransmisores y la realización de estudios con antídotos específicos que permitan su mejor tratamiento.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-21. Manejo clínico de los efectos colaterales más importantes / Efectos adversos neurológicos

Efectos adversos neurológicos

El efecto adverso más común de los tricíclicos es el temblor, que puede estar presente hasta en un 10 % de los pacientes. Es fino, con predominio distal y acentuación postural e intencional. A veces, su distinción del originado por ansiedad es imposible. Está relacionado principalmente con la inhibición de la recaptación de NA, y mejora mucho con beta-bloqueantes (propranolol 20-30 mg/día).

No debe confundirse con el temblor neurotóxico que suele prenunciar el delirium por síndrome anticolinérgico central, que es grueso y mucho más marcado. Este último impone la suspensión inmediata de la medicación para retomar a menores dosis con control de niveles plasmáticos o el pasaje a un no anticolinérgico. Los IRSS pueden producir temblor por efecto indirecto cuando se tornan ansiogénicos, este temblor también responde a los beta-bloqueantes. La venlafaxina puede inducir temblor por inhibición de la recaptación de NA, luego de los 225 mg.

A veces, los signos tempranos de toxicidad central se pueden presentar de manera insidiosa -como dificultades de la concentración, hipersomnia, letargia, aislamiento- y aparentar una reagudización de la depresión. El aumento posterior de la dosis empeorará al paciente y, si no se advierte esta escalada, el delirium puede ser el resultado. El monitoreo plasmático es útil ante este tipo de situaciones dudosas.

Otras causas de delirium inducido por antidepresivos son el síndrome serotoninérgico central (por interacción con IMAO) y la intoxicación hídrica por síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética, eventos muy raros pero graves (ver caps. 2, 2-6)

Un perjuicio poco frecuente pero temido es la aparición de convulsiones. Se pensaba que su frecuencia con los tricíclicos era del 3 al 4 %, pero ésta resultó una proporción exagerada. Una revisión actualizada del problema ha permitido estimar lo siguiente:

- a) La incidencia de convulsiones por tricíclicos oscila entre 0,3 y 0,6 % con dosis terapéuticas. Debe contrastarse con la incidencia anual de epilepsia, que es del 0,03 al 0,05 %.
- b) Una proporción significativa de la incidencia estimada ocurriría en pacientes con elementos de predisposición: polifarmacia, daño cerebral, historia previa de convulsiones, antecedentes epilépticos en la familia, abuso o abstinencia de alcohol, ingestión de benzodiazepinas o cocaína, etcétera.
- c) La prevalencia es más alta con las sobredosis (3 al 4 %). La amoxapina se destaca en este sentido, como hemos visto, al igual que la maprotilina (12 %).

P S I K O L I B R O

d) La maprotilina y el bupropión tienen una incidencia mayor de convulsiones a partir de los 225 y los 450 mg, respectivamente. La clomipramina también presentaría un aumento de la incidencia de convulsiones (2-3 %) si se sobrepasan los 250 mg.

e) La fluoxetina sería menos inductora (menos del 0,2 %) y la fluvoxamina posiblemente no disminuya el umbral convulsivo.

Un fenómeno poco frecuente, pero que ha concentrado la atención a raíz de sus relaciones con los impulsos suicidas, es la acatisia. Había sido descrita en enfermos con tratamiento con una variedad de tricíclicos y con IMAO y trazodone, pero ha tomado notoriedad por su asociación con los IRSS. Debe tratarse con beta-bloqueantes o reduciendo la dosis, de ser posible.

El agregado de estrógenos aumentaría su incidencia.

La disquinesia tardía es un efecto tradicionalmente ligado a los neurolépticos, aunque también puede ser producido por otras drogas. Los antidepresivos pueden ocasionarla, aunque es un efecto excepcional. Debe recordarse que algunos antidepresivos bloquean el receptor dopamina-2.

Los IRSS son fuentes potenciales de disquinesias al tener rara vez acción extrapiramidal.

Las mioclonías han sido asociadas al tratamiento con drogas antidepresivas. Comúnmente no son reconocidas, y se anuncian con dudas o interrupciones del habla (mioclonías mandibulares) y contracciones súbitas de los miembros superiores; a veces se anuncian por las noches mediante sacudidas rítmicas, usualmente de los cuatro miembros, perturbando el sueño. Las mioclonías son comunes con sobredosis, y ante su aparición es menester replantearse si el paciente no estará manteniendo niveles plasmáticos inadecuadamente altos.

Bostezos y bruxismo son efectos ocasionales de los IRSS.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-21. Manejo clínico de los efectos colaterales más importantes / Reacciones dermatológicas

Reacciones dermatológicas

La prevalencia de estas reacciones se estima en el 2-4 %, tal vez algo más alta que para

todos los fármacos en general. Casi la mitad resultan ser erupciones exantematosas, siguiéndoles en frecuencia urticaria, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa y fotosensibilidad. Las dos primeras constituyen los 2/3 de los casos informados.

Las erupciones exantematosas resultan ser máculas y pápulas crítematosas que aparecen inicialmente en la parte superior del tronco con distribución simétrica, pudiéndose generalizar ulteriormente e incluir palmas de las manos, plantas de los pies y mucosas. Puede asociarse prurito e hipertermia leve. Se han observado en pacientes tratados con tricíclicos clásicos, trazodone y fluoxetina.

La urticaria se manifestó en el curso de tratamientos con tricíclicos y trazodone. La temible dermatitis exfoliativa es muy rara con los tricíclicos. Está asociada a la carbamazepina.

Los mecanismos de producción pueden ser inmunológicos o no inmunológicos, y se desconocen en la mayoría de los casos.

Se sospecha que las reacciones dermatológicas son fármaco-inducidas, si la ingestión del antidepresivo fue iniciada la semana anterior o, a lo sumo, dos semanas antes de la aparición del problema. Es poco frecuente que aparezcan trastornos cutáneos con latencias muy prolongadas. Si desaparecen al suspenderse la medicación y reaparecen inmediatamente al intentar continuarla, es casi seguro que se trata de un mecanismo alérgico.

Muchas reacciones relativamente leves son tolerables con medidas dermatológicas sintomáticas, por lo que deberán sopesarse riesgos y beneficios de la suspensión de la medicación. Sin embargo, esto generalmente no ofrece dificultades ya que, siendo un hecho relativamente precoz del tratamiento, no suele haber resultados clínicos, por lo que lo común es que se pueda cambiar la medicación sin mayores problemas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos /

6-22. Tratamientos farmacológicos antidepresivos de alternativa

6-22. *Tratamientos farmacológicos antidepresivos de alternativa*

Son tratamientos farmacológicos o somáticos, cuya eficacia antidepresiva no ha alcanzado los estándares de comprobación que tienen los grupos anteriores, o bien su utilización en fase IV no permite ser concluyente todavía. Con excepción de la terapia electroconvulsivante (TEC), su uso es coadyuvante y no se los puede considerar potenciadores del tratamiento (cuadro 33).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-22. Tratamientos farmacológicos antidepresivos de alternativa / 1) Fármacos GABA-activos

1) Fármacos GABA-activos

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-22. Tratamientos farmacológicos antidepresivos de alternativa / 1) Fármacos GABA-activos / a) Benzodiazepinas

a) Benzodiazepinas

Algunos estudios proclamaron la utilidad de algunas triazolobenzodiazepinas en la depresión, principalmente alprazolam y adinazolam a dosis altas. Otros los han contradicho. Estos fármacos no han sido cuidadosamente estudiados en pacientes internados con depresiones severas ni en tratamientos mayores a seis meses de duración y hay muchos autores que siguen la extendida noción de que sus propiedades elevadoras del ánimo son más débiles que las de las drogas de referencia.

Es notable que ambas drogas parezcan disminuir la función de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH), lo que lleva a las teorías de desregulación neurobiológica del estrés y su vinculación con la ansiedad-depresión.

El clonazepam, que tiene la peculiaridad de aumentar la síntesis de serotonina, es efectivo en la crisis maníaca pero de dudosa acción como anticiclante. Los estudios en las depresiones unipolares uniformaron buenos resultados, pero también hay datos contradictorios.

El riesgo de engendrar dependencia, más severa con dosis más altas, es una fuerte objeción a su uso como antidepresivo.

Cuadro 33. Tratamientos farmacológicos antidepresivos de alternativa

Grupo Farmacológico	Ejemplos
1) GABA-Activos	Benzodiazepínicos: alprazolam, aninazolam, clonazepam, agonistas GABA: progabide, fengabine
2) Serotoninérgicos no IRSS	Agonistas 5-HT 1A: buspirona, gepirona, tandospirona, sunepitron Antagonistas 5-HT 2: ritanerina Agonista 5-HT 1 ^o /Antagonista 5-HT2: Adantanserin, FG 5893, BIMT-17 Aumento 5-HT cerebral: KW 6055, PMD 145, SP 186
3) De acción en 2dos Mensajeros	S- Adenosil-metionina, rolipram, inositol
4) Agonistas beta	Salbutamol, clenbuerol, pirbuterol, flebuterol
5) Potenciadores	Precusores: L-Dopa, L-Triptófano 5 OH- Triptófano, D-fenilalanina, tirosina Hormonas: tiroideas, estrógenos Litio
6) Agonistas dopaminérgicos	Pemolina, metilfenidato, amfetamina, bromocriptina, piribedil, pergolide
7) Endorfinas y antagonistas opiáceos	Buprenorfina
8) No farmacológicos	Deprivación sueño, fototerapia, electroshock

Cuadro 34. Duración del tratamiento psicofarmacológico antidepresivo

Episodiodepresivo	Duración	Dosis
Primero		
Agudo	6-8 semanas (hasta asintomático)	Mantener dosis completa
Continuar	4-5 meses (hasta normalidad)	Mantener dosis completa
Discontinuar	1-5 meses (sin recaídas)	Disminuir 25% por semana
Segundo	4-5 años	Mantener dosis completa
Tercero	Ondefinida (¿toda la vida?)	Mantener dosis completa

Cuadro 35. Eficacia y riesgo de los fármacos utilizados para potenciación del tratamiento antidepresivo

Fármaco	Eficacia (*) (9)	Replicaciones (*) (10)	Riesgos (*) (11)
Lític	+++	+++	+
Horm. Tiroideas	++/+++	+++	+
Estimulantes	+ / ++	++	+++
Estrógenos	0/+	++	++
Reserpina	0/+	+++	+
Buspirona	+++	+ / ++	0/+
Pindolol	+++	+	+
Pergolide	++	+	+

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-22. Tratamientos farmacológicos antidepresivos de alternativa / 1) Fármacos GABA-activos / b) Fármacos agonistas GABA
b) Fármacos agonistas GABA

El hecho de que variados tratamientos antidepresivos induzcan una superpoblación de receptores GABA-B (que tienen funciones neuromodulatorias) ha conducido a enfocar la atención en fármacos agonistas que inducen superpoblación del receptor (up-regulation).

El progabide se utiliza en Europa como antiepiléptico y es un agonista mixto A-B. En estudios con pacientes epilépticos, se ha observado que posee propiedades antidepresivas. Los primeros estudios indican una tasa de respuestas del 60-70 % en comparación con tricíclicos, persistiendo dudas relacionadas con su hepatotoxicidad.

Esto indujo el desarrollo del fengabine, agonista GABA-B indirecto, con perfil similar al de los antidepresivos en la experimentación animal. Los primeros resultados fueron alentadores y deberá pasar aún la prueba del tiempo.

En cambio, el baclofen no ha dado buenas respuestas terapéuticas, a pesar de ser un agonista GABA-11 bastante selectivo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-22. Tratamientos farmacológicos antidepresivos de alternativa / 2) Fármacos serotoninérgicos no IRSS

2) Fármacos serotoninérgicos no IRSS

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-22. Tratamientos farmacológicos antidepresivos de alternativa / 2) Fármacos serotoninérgicos no IRSS / a) Agonistas 5-HT1A

a) Agonistas 5-HT1A

El principal representante es la buspirona, correspondiente a la familia de las azapironas. Comercializada como ansiolítico, no actúa sobre la transmisión GABA sino por sus propiedades agonistas del receptor 5-HT1a que tiene ubicación tanto presináptica como postsináptica.

Produce despoblamiento del receptor presináptico, lo cual tal vez tenga que ver con la latencia en la acción, que recuerda la de los antidepresivos. El metabolito principal de la buspirona y de la ipsapirona (IPP o 1-(2-pirimidil)piperazina) resulta antagonista alfa-2 presináptico.

Estos agonistas están siendo estudiados como antidepresivos, dada su acción sobre las vías de serotonina. Se han comunicado algunos resultados positivos en depresiones con ansiedad, pero se necesitan nuevos estudios para conocer su real potencia) antidepresivo.

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-22. Tratamientos farmacológicos antidepresivos de alternativa / 2) Fármacos serotoninérgicos no IRSS / b) Antagonistas 5-HT2

b) Antagonistas 5-HT2

El receptor 5-HT2 atrae la atención de diversas ramas de la psicofarmacología. Además de una presunta participación en la sintomatología negativa de la esquizofrenia, es sabido que numerosos tratamientos antidepresivos inducen su desdoblamiento.

La ritanserina es el más conocido de sus antagonistas. Antagoniza también al receptor 5-HT 2C' implicado en la ansiogénesis, y se ha mostrado eficaz como ansiolítico en estudios preliminares. Varios estudios doble ciego han demostrado su utilidad en el trastorno distímico y se especula sobre su utilidad en la "depresión doble". Las evidencias sobre su acción en la depresión mayor son poco concluyentes, y el fármaco se está desarrollando actualmente para el tratamiento del abuso de alcohol y cocaína

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-22. Tratamientos farmacológicos antidepresivos de alternativa / 2) Fármacos serotoninérgicos no IRSS / c) Otros fármacos serotoninérgicos

c) Otros fármacos serotoninérgicos

Otras posibilidades se están explorando, como por ejemplo combinar agonismo 5-HT1A con antagonismo 5-HT2 2 (adatanserin, etc.). Otra vía en desarrollo, totalmente experimental, es la de fármacos que aumenten las concentraciones cerebrales de serotonina.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-22. Tratamientos farmacológicos antidepresivos de alternativa / 3) Fármacos de acción en segundos mensajeros

3) Fármacos de acción en segundos mensajeros

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-22. Tratamientos farmacológicos antidepresivos de alternativa / 3) Fármacos de acción en segundos mensajeros / a) Metilantes

a) Metilantes

El S-adenosil-metionina (SAME) es un donante de metilos en los procesos de transmetilación.

Su mecanismo de acción es complejo y poco entendido. Parece aumentar el turnover de serotonina y, en menor grado, incrementar la función dopaminérgica, así como también los niveles de ácido fólico. Su acción más interesante, por lo que arbitrariamente se lo agrupó en esta sección, proviene de que, por su carácter de donador de metilos, interviene en las metilaciones de membrana, aumentando la conversión de fosfatidiletanolamina o fosfatidilserina e incrementando de esa forma la fluidez de la membrana, con la consiguiente facilitación del acoplamiento de las subunidades receptoras -proteínas G- segundos mensajeros.

Su administración exagera los síntomas psicóticos en pacientes esquizofrénicos y maníacos.

Los estudios abiertos y de doble ciego, comparados con los de la clomipramina, revelan un buen efecto antidepresivo pocos días después de haberse administrado 150-300 mg/día por vía intravenosa. Algunos estudios efectuados por vía parenteral concluyeron que el SAME tiene una eficacia similar a la de los tricíclicos y superior a la del placebo.

La tolerancia es muy buena, con la notable excepción de una incidencia llamativa de switchesmaníacos.

Con el fin de asegurar su absorción, se prefiere la administración intravenosa de 50-200 mg/día diluidos en 250 cm de solución dextrosada, una a dos veces al día durante un lapso de 30 días. La vía intramuscular se puede utilizar si se recuerda que el solvente tiene lidocaína en el caso de pacientes geriátricos. La vía oral es, en principio, dudosa, por ser el SAME altamente inestable. Esto ha conspirado contra un mayor desarrollo de la droga. Las dosis son obviamente mucho más altas (500 a 1600 mg).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-22. Tratamientos farmacológicos antidepresivos de alternativa / 3) Fármacos de acción en segundos mensajeros / b) Inhibidores de la fosfodiesterasa

b) Inhibidores de la fosfodiesterasa

PSIKOLIBRO

Los fármacos que inhiben la fosfodiesterasa pueden ser candidatos teóricos a tener acción antidepresiva. El aumento del AMPc inducido por la activación del receptor beta-adrenérgico es contrarrestado por la fosfodiesterasa. De esta manera, su bloqueo resultaría en un incremento ulterior de la función de la proteinoquinasa A.

Basados en estos argumentos se ha ensayado el rolipram, con resultados conflictivos. En la depresión mayor se ha comparado desfavorablemente con la amitriptilina.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-22. Tratamientos farmacológicos antidepresivos de alternativa / 3) Fármacos de acción en segundos mensajeros / c) Inositol
c) Inositol

El inositol es un precursor del ciclo del inositol-trifosfato. Sus niveles en LCR se han detectado disminuidos en los pacientes con depresión. Un estudio doble ciego utilizando 12 g/día lo mostró superior al placebo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-22. Tratamientos farmacológicos antidepresivos de alternativa / 4) Fármacos agonistas beta
4) *Fármacos agonistas beta*

Son agonistas de la transmisión noradrenérgica y despueblan al receptor beta-adrenérgico; ambos mecanismos son presumiblemente antidepresivos.

El primero en investigarse fue el salbutamol en un ensayo no controlado de infusiones, y en otro contrastado con la clomipramina.

El problema de esta droga es su escasa biodisponibilidad y sus dificultades en atravesar la barrera hematoencefálica. Si bien el clenbuterol no tiene ese inconveniente, las investigaciones no son concluyentes.

Como dato interesante, tanto el salbutamol como otro agonista que atraviesa mal la barrera hematoencefálica, el pirbuterol, fueron ensayados en pacientes resistentes, logrando sólo mejorías transitorias.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-22. Tratamientos farmacológicos antidepresivos de alternativa / 5) Fármacos potenciadores de antidepresivos

5) *Fármacos potenciadores de antidepresivos*

Se agrupan aquí los compuestos que no son vigorosos antidepresivos por derecho propio, sino que su papel principal lo cumplen como coadyuvantes de otros tratamientos. Algunos incluyen en este grupo los psicoestimulantes en virtud de que, en algunos países, la práctica es adjuntarlos al tratamiento vigente.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-22. Tratamientos farmacológicos antidepresivos de alternativa / 5) Fármacos potenciadores de antidepresivos / a) Precusores

a) *Precusores*

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-22. Tratamientos farmacológicos antidepresivos de alternativa / 5) Fármacos potenciadores de antidepresivos / a) Precusores / L-triptófano y 5-Hidroxi-triptófano

La síntesis de serotonina depende de la oferta de triptófano presente en la circulación sanguínea. Los hidratos de carbono, la insulina circulante y las hormonas tiroideas son factores que determinan su concentración en el torrente sanguíneo. A su vez, el aumento de la serotonina circulante provoca la inhibición de la triptófano-pirrolasa, con el consiguiente aumento de sus niveles.

Para atravesar la barrera hematoencefálica, compite con otros aminoácidos, como la tirosina y la triptamina, por lo que se aconseja administrarlo con comidas de alto contenido hidrocarbonado y bajo tenor proteico.

La piridoxina (vitamina B 6) y el ácido ascórbico (vitamina C) potencian el ritmo de

conversión del triptófano en serotonina. El ácido nicotínico (vitamina B 3) y el allopurinol inhiben la enzima triptófano-pirrolasa, evitando la conversión de triptófano en quinurenina, que es su principal producto de excreción urinaria, aumentando así la oferta de triptófano hacia la vía metabólica que conduce a la serotonina.

El 5-hidroxi-triptófano tiene su razón de ser porque se convierte rápidamente en serotonina, a juzgar por el aumento de 5-HIAA que se observa en el LCR.

Desde 1970, se condujeron un gran número de estudios doble ciego con la intención de averiguar si el L-triptófano o el 5-Hidroxi-triptófano tenían propiedades antidepresivas. Una revisión de 1980 concluyó que el triptófano como monoterapia de la depresión fue efectivo en sólo 4 de 12 ensayos, mejorando al 35 % del total de pacientes, lo que es comparable a la tasa de un placebo.

También hay razones para suponer el valor potenciador del triptófano: induciría una mayor oferta de serotonina en la sinapsis, a la que se le está sumando inhibición de la recaptación (IRSS), del catabolismo (IMAO) o facilitación de la transmisión por obra de un antidepresivo convencional. Este enfoque también ha sido puesto a prueba, en ocasiones con rigurosos diseños, y con buenas respuestas.

Puede decirse que el agregado de L-triptófano a un tratamiento con IMAO produce una respuesta más rápida y sólida. No sucede lo mismo si se intenta potenciar algún tricíclico clásico, con la posible excepción de la clomipramina y, tal vez, los IRSS. En estos últimos casos se deberá controlar la aparición del síndrome serotoninérgico central.

La FDA retiró en 1990 el triptófano del mercado norteamericano debido a la aparición de informes sobre un síndrome de mialgias incapacitantes y eosinofilia, pero luego se comprobó que se debía a contaminantes presentes en el aminoácido preparado por una compañía japonesa. Las dosis del triptófano oscilan entre 2 y 10 gramos/día y las del 5-hidroxi-triptófano, entre 50 y 500 mg/día.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-22. Tratamientos farmacológicos antidepresivos de alternativa / 5) Fármacos potenciadores de antidepresivos / a) Precusores / Fenilalanina

En nuestro país, Fischer sostuvo que la feniletilamina (FEA) es el transmisor neuroquímico del sistema ergotrópico. Pudo demostrar valores disminuidos de FEA en la depresión y aumentados en la manía.

La administración de FEA debió ser abandonada por sus efectos colaterales. En cambio, la forma dextrógira de la fenilalanina se convierte en FEA, la que a su vez es metabolizada por la MAO-B.

Su eficacia ha sido objeto de controversias; se la ha abandonado como monodroga y su uso como coadyuvante ha decaído.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-22. Tratamientos farmacológicos antidepresivos de alternativa / 5) Fármacos potenciadores de antidepresivos / a) Precusores / Tirosina

La limitación principal de este aminoácido precursor de dopamina y noradrenalina es que -al contrario que el triptófano- su concentración no determina, salvo condiciones excepcionales, la síntesis de los neurotransmisores, ya que el paso limitante está dado por la cantidad de tirosina-hidroxilasa.

Hay pocos y breves estudios sobre este aminoácido, solo o en combinación con L-triptófano, por lo que la información de que se dispone es muy limitada.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-22. Tratamientos farmacológicos antidepresivos de alternativa / 6) Fármacos liberadores y agonistas dopaminérgicos

*6) Fármacos liberadores
y agonistas dopaminérgicos*

La levodopa es un precursor de la dopamina. Seguramente también produce noradrenalina, ya que luego de su administración aumentan los niveles de HVA y de MOPEG. La levodopa es capaz de desencadenar episodios maníacos en enfermos con depresiones de tipo bipolar, así como crisis psicóticas con alucinaciones, descritas en los pacientes con enfermedad de Parkinson. El paciente "convive" con las alucinaciones -ya que la administración de levodopa es de por vida-, en general con poca angustia y buena distancia afectiva de ellas. A veces es necesario continuar su administración; entonces será imprescindible el empleo de antipsicóticos atípicos.

Este precursor no produce efectos antidepresivos útiles, y puede tener, según algunos autores, un efecto sobre el retraso psicomotor en pacientes con ácido homovanílico disminuido.

La bromocriptina comenzó a utilizarse como inhibidor de la secreción de prolactina en el síndrome de galactorrea-amenorrea en la mujer, y en la impotencia sexual por hiperprolactinemia en el hombre.

Partiendo de la hipótesis de que involucra a la dopamina en la enfermedad bipolar, se la ha ensayado en dosis de 2,5 a 10 mg/día en las depresiones bipolares. Los resultados han sido contradictorios, y una revisión reciente de la literatura al respecto sigue consignando que la utilidad antidepressiva de la bromocriptina, como la del piribedil (otro agonista), debe ser aún demostrada. Otro tanto debe pensarse del pergolide, del que se dispone un solo estudio abierto.

Los estimulantes comparten propiedades liberadoras de dopamina e inhibitoras de su recaptación, así como de la noradrenalina, a excepción, en este caso, de la pemolina. Desde la década de 1930 se utilizó anfetamina para tratar a depresivos, pero 20 años después, al conocerse sus propiedades adictivas y psicotizantes, fue disminuyendo su uso hasta que el advenimiento de los antidepressivos determinó que se dejara de administrar en la mayoría de los casos.

Los otros dos estimulantes más conocidos actualmente son el metifenidato y la pemolina.

Una exhaustiva revisión de las propiedades antidepressivas de estos compuestos halló que, a causa de su antigüedad, no existen estudios basados en los estándares de la metodología actual, por lo que las conclusiones a las que puede arribarse son sólo superficiales y comparables a simples ensayos abiertos. En total se publicaron 444 casos, de los cuales se observó mejoría en 273, apenas inferior a la tasa conocida para los antidepressivos. Un estudio sobre la pemolina (n=20) le halló, en condiciones doble ciego, ventajas sobre el placebo.

En la experiencia sobre estimulantes siempre ha llamado la atención un subgrupo de pacientes, difícil de precisar, variable según los autores, generalmente enfermos con depresión no endógena que no responden a los tricíclicos o a los IMAO y que mejoran notablemente con estimulantes sin padecer inconvenientes de abuso o dependencia. Dejando bien en claro que éstas son alternativas a considerar en caso de falta de respuesta a los tratamientos tradicionales y para las que se requiere experiencia, quienes han tratado de caracterizar los rasgos que permitan predecir este tipo de respuesta han perfilado los siguientes grupos de pacientes:

- con antecedentes de respuesta anímica favorable a las anfetaminas en el pasado, consumidas por largos períodos de tiempo sin abusar de ellas;
- con distimia subafectiva;
- con antecedentes de trastorno por déficit de atención con hiperactividad;
- muy debilitados por enfermedades físicas o vejez.

Las estimulantes se utilizan, a veces, como tratamiento de potenciación. La experiencia es limitada: 7 de 13 pacientes mejoraron en el estudio abierto más importante donde el estimulante se agregó a tricíclicos, a IMAO o a ambos. Si bien no se informaron incidencias adversas graves, este tipo de tratamiento debería conducirse con extrema precaución, y en enfermos resistentes en los que se hayan ensayado otros métodos más seguros y comprobados.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepressivos / 6-22. Tratamientos farmacológicos antidepressivos de alternativa / 7) Endorfinas y fármacos antagonistas de opiáceos

7) Endorfinas y fármacos antagonistas de opiáceos

El rol que cumplen las endorfinas en la esquizofrenia y en los trastornos afectivos permanece aún incierto. Las relaciones entre las drogas opiáceas y los estados de ánimo, conocidas ya en épocas de Hipócrates, así como la pronta disponibilidad de agonistas y antagonistas, condujo a ensayos en pacientes depresivos con el fin de revelar algún "desequilibrio endorfinico".

La administración de β -endorfina intravenosa no obtuvo mejoría y sí algunos síntomas de empeoramiento. Tampoco se pudieron lograr conclusiones claras con la administración de antagonistas.

La observación de que la buprenorfina, agonista opiáceo parcial, tenía propiedades elevadoras del ánimo en el posoperatorio, condujo a un ensayo doble ciego en 13 pacientes con depresión mayor, y sin respuesta a la "terapia timoléptica convencional". El 50 % tuvo respuesta muy favorable a una dosis sublingual de 0,2 mg/día.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepressivos / 6-22. Tratamientos farmacológicos antidepressivos de alternativa / 8) Hipérico

8) Hipérico

El extracto de hipérico es una sustancia que deriva de una planta: *Hypericum Perforatum*, llamada también "hierba de San Juan". La hipericina y la pseudohipericina son los constituyentes activos, que se utilizan en los estudios de farmacocinética. En Alemania se lo indica en una gran variedad de tratamientos homeopáticos.

Su mecanismo de acción sería por inhibición de la recaptación de serotonina. En menor grado actuaría sobre la noradrenalina y la dopamina, además de la interleuquina-6, que libera cortisol.

Los estudios doble ciego, en depresiones leves y moderadas (que tienen un alto efecto placebo), mostraron una buena respuesta en dosis de 900 mg/día.

Los efectos adversos fueron náuseas, vómitos y pesadez abdominal.

Alteraciones inespecíficas: latencia prolongada, despertares numerosos y prolongados, terminación precoz, disminución de las etapas 3 y 4 del sueño no REM.

Alteraciones específicas: acortamiento del tiempo de latencia REM, a expensas del primer ciclo no REM; mayor densidad REM en el primer tercio de la noche; primer ciclo REM prolongado.

Se considera el tiempo de latencia REM como la alteración biológica más constante en la depresión, juntamente con la hipercortisolemia. Normalmente, el primer sueño REM hace su aparición a los 90-120 minutos luego del inicio del dormir. Tomando 65 minutos como límite superior de la latencia con acortamiento, la sensibilidad de esta medida es del 61 al 90 %, y la especificidad del 72 al 100 %.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-23. Tratamientos somáticos no farmacológicos
6-23. Tratamientos somáticos no farmacológicos

La privación del sueño y la fototerapia han demostrado utilidad sólo en determinado tipo de depresiones. La estimulación eléctrica cerebral (electroconvulsivoterapia, TEC), sigue siendo hasta el día de hoy de utilidad en las depresiones resistentes y/o con riesgo suicida. A la estimulación magnética transcraneal rápida (rapid rate Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS) se la considera aún experimental.

La latencia se acorta mucho más en la depresión psicótica que en la endógena, y en ésta, más que en la distimia. La mayoría de los tratamientos antidepresivos suprimen el sueño paradójico.

En 1971, basado en observaciones anecdóticas de pacientes que se sentían aliviados de su depresión si no dormían en toda la noche, se efectúa un ensayo de privación de sueño con resultados positivos aunque transitorios. Veinte años después, este método se estudió en 61 investigaciones que involucraron a más de 1700 pacientes, por lo que se tiene una idea bastante certera de la posibilidad de respuesta

Un 59 % de los pacientes tienen una dramática reducción de su sintomatología con una sola noche de privación, pero el problema de este tipo de tratamiento es que, a su vez, el 83 % vuelve a recaer la noche siguiente en ocasión de su sueño de recuperación, a veces luego de una simple siesta. El 30 % de los bipolares hacen switch maniaco con este sistema terapéutico experimental.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-23. Tratamientos somáticos no farmacológicos / a) Deprivación del sueño
a) Deprivación del sueño

Junto a la fototerapia, constituye una forma cronobiológica de tratamiento.

Las alteraciones del sueño son conspicuas en la depresión; alrededor del 70 % de los pacientes las presentan en cualquiera de sus tres patrones: insomnio inicial, medio y terminal. Además, de un 10 a un 15 % de las depresiones mayores se acompañan de hipersomnia. La conducción de estudios polisomnográficos ha permitido comprobar alteraciones de los parámetros del sueño, tanto inespecíficas como específicas del trastorno:

No se tiene una gran idea del mecanismo de acción de la privación hipócnica; sin embargo, se sabe que es capaz de despoblar los receptores betaadrenérgicos tanto como facilitar la transmisión serotoninérgica, dos de los mecanismos propuestos de la acción antidepresiva.

El método de privación total se hace en general con grupos de pacientes, los que pasan la noche caminando, comiendo y hablando con un terapeuta. Debe durar por lo menos 36 horas, por lo que no se les permite dormir hasta las 18 horas M día siguiente.

La privación del sueño REM, para lo que se requiere sofisticada tecnología, también tiene efectos antidepresivos de desarrollo más lento, pero más duraderos.

Las privaciones parciales están llenas de sugerencias teóricas: la privación parcial de la segunda mitad de la noche (duermen desde las 23 hasta las 2 de la mañana) es efectiva, y la de la primera mitad no (sólo duermen a partir de las 2).

La privación parcial de la segunda mitad es tan efectiva como la privación total y más

práctica de realizar.

Por último, otro enfoque es el "avance de fase", en el que se permite un sueño de 6-8 horas, pero de modo tal que el sujeto no permanece dormido más allá de las 2 de la mañana (por ejemplo, de 20 a 2). Parece un método más lento, de eficacia aproximada y duración del efecto de semanas, pero no se cuenta con mayor apoyo experimental.

Como consecuencia de que una respuesta anímica favorable de un día de duración no resulta alentadora, se está investigando otro tipo de aplicaciones de los métodos de privación del sueño, en las que sólo se puede hablar de "tendencias", dada la novedad de los estudios diseñados específicamente para ellas:

- Como potenciador del tratamiento con antidepresivos: evidencias preliminares indican una posibilidad de respuesta del 30 % en depresivos que no responden al primer tratamiento. Podría utilizarse semanalmente en encuentros preparados para tal fin.

- Como acelerador de la respuesta al tratamiento con drogas: la combinación privación-clomipramina demostró una acción más rápida, aunque en estudios no ciegos.

- Como predictor de la respuesta a los tratamientos biológicos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-23. Tratamientos somáticos no farmacológicos / b) Fototerapia

b) Fototerapia

Hipócrates fue el primero que describió el ritmo circanual de la "malignidad de la bilis negra" o melancolía.

La depresión estacional es un síndrome de depresión anual recurrente, que se desarrolla típicamente a fines del otoño-principios del invierno, y que ha sido oficialmente reconocido en el DSM-III-R. Los pacientes presentan síntomas depresivos, irritabilidad, pérdida de energía, hipersomnia y aumento del apetito, sobre todo por los hidratos de carbono.

Es más común en mujeres, en latitudes elevadas y en personas con antecedentes familiares de trastornos afectivos. Remiten espontáneamente con la llegada de la primavera o al mudarse de hemisferio; muchos de ellos consideran sus variaciones anímicas como normales (se autodescriben como "hibernadores") y algunos se tornan hipomaníacos o maníacos en los meses cálidos.

La disminución del fotoperíodo desencadenaría la depresión, y el aumento de la

temperatura, las hipomanías.

Esta afección introdujo la fototerapia, tratamiento que tiene otras aplicaciones, como en el síndrome jet-lag o de cambio de huso horario, y la resincronización en trabajadores de turnos rotativos. Se utiliza luz blanca brillante, con una intensidad de 2500 lux (unos 500W de potencia), al menos 2 horas al día durante un mínimo de 2 semanas. Se discute si la luz matinal es más efectiva, y se la está ensayando en depresiones no estacionales con resultados controvertidos.

El mecanismo de acción involucraría casi obligatoriamente el haz retinohipotalámico, con posible participación de la glándula pineal, la melatonina y el receptor β -adrenérgico. Resincronizaría el reloj biológico, cuyo "avance de fase" se ha considerado patogenético.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-23. Tratamientos somáticos no farmacológicos / c) Electroconvulsivoterapia

c) Electroconvulsivoterapia

Aún se sigue usando el término "terapia electroconvulsiva" (TEC), pese a que no es necesaria la contracción muscular tónica "de tipo gran mal epiléptico", como tampoco el clásico mecanismo eléctrico con gran descarga de energía, con pulsos de hasta 40 milisegundos, para que produzca sus efectos. El médico administrador no debería excluir su consideración, si se acepta la hipótesis de que su mecanismo de acción es neuroquímico.

Los estudios por neuroimágenes han demostrado que las alteraciones en la circulación sanguínea cerebral y de los consumos metabólicos, disminuidos en la depresión, no se modifican por el tratamiento de la TEC.

Los aumentos de la circulación cerebral llegan al 300% y los incrementos metabólicos de glucosa y oxígeno al 200%, luego de la estimulación inmediata.

Estos aumentos decaen a largo plazo, luego de la estimulación. Según algunos autores, esta paradoja podría explicarse por la gravedad de este tipo de pacientes que ya presentarían alteraciones metabólicas y de la perfusión.

La TEC produce los siguientes fenómenos:

1. Aumenta la síntesis, liberación y metabolismo de catecolaminas, con aumento de la excreción de HVA y MOPEG.

2. Desensibiliza el autorreceptor dopaminérgico y el beta-adrenérgico, al que también despierta.
3. Hipersensibiliza los receptores 5-HT_{1A} postsináptico y 5-HT₂.
4. Induce cambios en la microgeometría del retículo endoplásmico. La apertura de esta red intersticial permitiría una acción más masiva de las moléculas catecolámicas.
5. Genera un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.
6. Estimula la secreción de numerosos péptidos que, a partir de la región hipotálamo-hipofisaria, pasan a la circulación general y al cerebro, esto último favorecido por la apertura de la barrera. Esto ayudaría a modificar la disregulación vegetativa, mediada por estructuras centroencefálicas, propia de la depresión.
7. Induce la formación de la neurotrofina derivada del cerebro (BDNF) y de su receptor.
8. Comparte los siguientes mecanismos de acción de los anticonvulsivos en los trastornos afectivos:
 9. aumenta el umbral convulsivo;
 10. disminuye la respuesta neurometabólica a los episodios, y
 11. disminuye el fenómeno del kindling.
 12. Incrementa el metabolismo cerebral, con aumento del consumo de oxígeno y glucosa, que conduce a una hipoxia relativa a la demanda de consumo. El flujo cerebral aumenta en los momentos de crisis, para reducirse luego.

Las contraindicaciones -absolutas o relativas- del uso de la TEC son las masas ocupantes intracraneales, aumento de presión del LCR, infarto miocárdico reciente (hasta un mes) acompañado por funciones cardíacas inestables, hemorragia cerebral reciente, aneurismas vasculares inestables, desprendimiento de retina y feocromocitoma, así como cualquier riesgo anestésico muy alto.

El tratamiento moderno se efectúa con anestesia, con agentes de acción ultracorta (por ejemplo, barbitúricos) con relajantes musculares, como la succinilcolina. La atropina se utilizaba para prevenir el exceso de estimulación vagal, pero su uso se encuentra en discusión, porque aumentaría el déficit cognitivo, siendo sólo necesaria en casos de pacientes con compromiso cardíaco. Cuando aparecen dificultades en la inducción de la descarga EEG (situación relativamente común en los ancianos) se ha vuelto de práctica utilizar cafeína IV de premedicación, lo que disminuye el umbral convulsivo y tornaría innecesarias altas cantidades de corriente eléctrica y sus consecuencias cognitivas.

El monitoreo adecuado del paciente, antes y después de la aplicación de la estimulación, también resulta en menor posibilidad de complicaciones, así como asegura que el factor

terapéutico crítico -la descarga tipo gran mal- se produzca realmente. La presencia de relajación muscular torna a veces difícil conocer si hubo o no convulsión y si su duración fue adecuada.

Se utiliza actualmente monitoreo ECG y electroencefalográfico. También existe hoy aparatología que puede controlar el índice de la relajación muscular por medio de estimuladores musculares y la oxigenación por oximetría.

juntamente con la vigilancia por EEG se utiliza la "técnica del manguito", que consiste en inflar en un tobillo un manguito (de los que se usan para tomar la presión a la manera de un torniquete), para que no llegue al pie el relajante muscular circulante y se pueda observar la "convulsión" en una zona pequeña y aislada, como son los dedos.

Se considera de 30 a 60 segundos una duración suficiente de la convulsión, y si ésta dura más de dos minutos deberá interrumpirse de inmediato mediante benzodiazepina o barbitúrico IV.

La hiperoxigenación asistida preacceso y posacceso disminuye los efectos de la hipoxia.

La forma del estímulo eléctrico ha ido cambiando desde la antigua corriente de ondas sinusoidales hasta trenes de pulsos breves de ondas rectangulares, que redundan en un menor monto total de electricidad que atraviesa el cerebro. Esto se logra porque, al no ser la corriente continua, se evita estimular innecesariamente la neurona en su período refractario. Si bien unos pocos investigadores afirman que tiene menor eficacia, la menguada incidencia de efectos sobre la memoria (se supone un 50 % menos) y su efectividad comparable han hecho que los dispositivos de pulsos breves sean recomendados en buena parte del mundo.

En la década del 70 se popularizó el emplazamiento unilateral de los electrodos en el hemisferio no dominante, pero las dudas sobre su efectividad, sumadas a las dificultades técnicas (mayor frecuencia de convulsiones "Frustradas") no lo han hecho un método predilecto.

La tasa de mortalidad de la TEC depende de que se considere, o no, el riesgo del procedimiento anestésico. Oscila entre 1: 10.000 y 1: 60.000. Las causas se han atribuido a arritmias ventriculares, crisis hipertensivas e inadecuada oxigenación.

Pese a no existir claras evidencias de daño estructural al sistema nervioso, los pacientes presentan varios déficit cognitivos en los tests neuropsicológicos durante, como máximo, 6-9 meses, aunque algunos se siguen quejando de problemas de memoria años después. Lo más común y característico es la amnesia retroanterior.

El mecanismo de las alteraciones cognitivas no se conoce bien. Se tiende a pensar en la responsabilidad del sistema colinérgico, dado que la acetilcolina libre intracelular aumenta en la TEC tanto como en el traumatismo de cráneo, y se ha informado, además, disminución de receptores muscarínicos en ratas sometidas a TEC. La apertura de la barrera hematoencefálica podría tener no sólo un rol terapéutico sino también endotóxico, al permitir el ingreso de sustancias que afectan la memoria. Por último, se sospecha la

participación de receptores al glutamato.

Se han ensayado diversos procedimientos con, el objeto de disminuir, y aun evitar, el trastorno de la memoria:

1. Detectar previamente a los pacientes susceptibles, mediante pruebas psicológicas.
2. Utilizar la TEC unilateral y pasar a la bilateral solamente si falla la primera. Utilizar siempre los aparatos de pulsos rectangulares múltiples.
3. Hiperoxigenación preacceso y posacceso.
4. Administración de drogas con fines preventivos, como, por ejemplo, pemolina.
5. Administración de fármacos en el período post-ictal (se ha utilizado fisostigmina).
6. Fármacos que intentan revertir el déficit una vez producido, como, por ejemplo, el piracetam. Ni éste ni los dos anteriores han presentado resultados sólidos.
7. En fase de anticipación teórica: antagonistas del receptor al glutamato.

La eficacia de la terapia por electroshock está prácticamente fuera de duda en la depresión mayor severa con riesgo suicida y en la depresión psicótica resistente al tratamiento convencional.

Debe recordarse, sin embargo, que su uso, como alternativa ante el fracaso de los antidepresivos, requiere un serio análisis, ya que de lo contrario se repetiría una situación semejante a la del uso de psicofármaco "ante el fracaso de la psicoterapia". Esta manera de actuar por descarte representa una mala evaluación diagnóstica y el desconocimiento del sufrimiento psíquico de un enfermo que se debate entre la vida y la muerte.

Lo que corresponde es formular desde el comienzo un plan general de tratamiento, en el que la electroterapia pueda ser una alternativa más.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-23. Tratamientos somáticos no farmacológicos / d) Estimulación magnética transcraneal rápida (rapid rate Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)

d) Estimulación magnética transcraneal rápida (rapid rate Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS,

Es una técnica no invasiva de estimulación magnética, que induce la creación de un campo eléctrico alrededor de la zona craneana donde se lo coloca.

En un estudio realizado en 32 pacientes depresivos resistentes, evaluados con la escala de Hamilton, hubo en el 56% resultados favorables. Las sesiones de estimulación magnética se hicieron durante 5 días consecutivos con un estimulador de 10 Hz. No hubo efectos colaterales de importancia, excepto las cefaleas.

Los estudios realizados en sujetos sanos, mostraron que la estimulación magnética en el hemisferio izquierdo provocaba sensaciones de tristeza, en tanto que en la del derecho sensaciones de felicidad. No se conoce aún el mecanismo de acción de este procedimiento

En sujetos con daño cerebral (infartos, isquemias, etc.), cualquier estímulo cerebral produce cambios en la reorganización neuronal (neuroplasticidad).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-24. Características del tratamiento con antidepresivos
6-24. Características del tratamiento con antidepresivos

La condición médica del sujeto, el tipo de depresión, la historia y la relación de efectos terapéuticos/adversos determinarán la elección del antidepresivo. Por ejemplo la hipertrofia prostática o el bloqueo de la conducción intracardíaca contraindican los tricíclicos clásicos. En los pacientes en los que se carece de antecedentes de respuesta a los antidepresivos, los IRSS pueden ser de primera elección (desinhibidores potentes: fluoxetina; desinhibidores con cierto efecto sedante. sertralina, citalopram). En depresiones inhibidas el uso de los "noradrenérgicos" es de tener en cuenta (desimipramina,

reboxetina, si hay contraindicación de los tricíclicos). En depresiones ansiosas (con o sin pánico), aquellos más sedativos (paroxetina, tianeptina). En depresiones obsesivas, aquellos con acciones "antiobsesivas" (clomipramina, si no hay contraindicaciones tricíclicas; fluoxetina como activante o fluvoxamina como sedante). En segundos o terceros episodios con falta de respuesta histórica a los anteriores o luego de 30 días de falta de respuesta inicial, se destaca el uso de los de "acción dual" (venlafaxina, mirtazapina, nefazodone, bupropión, etc).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-24. Características del tratamiento con antidepresivos / Espectro de acción

Espectro de acción

Es paradigmático, pese a algunas contradicciones ya expuestas, que la depresión mayor con rasgos endógenos resulta un predictor vigoroso de respuesta favorable a los antidepresivos. Los primeros estudios indicaban que las depresiones que mejor respondían a los fármacos tricíclicos eran aquellas con melancolía, pero actualmente los datos disponibles sugieren que las respuestas de los diversos grados de severidad del episodio depresivo mayor podrían ser en realidad equivalentes, a excepción de las más graves. Cuanto menos intensa es la sintomatología, más tiende a aumentar la respuesta placebo, oscureciendo las diferencias.

Los antecedentes de personalidad estable, el retardo psicomotor, anhedonia, pérdida de interés y una historia de éxito terapéutico con antidepresivos en el pasado también resultan índices de predicción citados a menudo, así como la ritmopatía y la no reactividad del estado de ánimo. En síntesis, cuanto más síntomas melancólicos, más probabilidad de una respuesta robusta. Sin embargo, la depresión sin melancolía también tiene una respuesta superior a los tricíclicos en relación al placebo.

La disminución del tiempo de latencia REM y el test de supresión de dexametasona positivo predicen mala respuesta al placebo y por contrario imperio, sensibilidad a los tratamientos somáticos.

Reiteramos que el diagnóstico de un episodio depresivo mayor obliga a la prescripción de tratamiento somático, y será tomado como base para la descripción de las características de la terapia con antidepresivos.

Si el episodio depresivo resultara parte de la evolución de un trastorno bipolar, el tratamiento a indicar son los anticyclantes. La gravedad del episodio y su longitud

determinarán el cuidadoso agregado de antidepresivos, como se trata en otra parte de este libro.

La presencia de alucinaciones y/o delirios dan testimonio de la presentación clínica como depresión psicótica, caracterizada por su sensibilidad diferente al tratamiento en relación con las depresiones comunes, esto es su carácter refractario a la mayoría de los antidepresivos. En un metaanálisis sobre 12 estudios que incluían un total de 1.054 pacientes tratados con tricíclicos clásicos ha resultado que, frente a una tasa de respuesta del 67 % para la depresión mayor no psicótica, la frecuencia de respuesta de la forma psicótica apenas alcanza al 35 %.

Se sabía ya por observaciones clínicas que el agregado de antipsicóticos permite mejorar la eficacia del tratamiento de la depresión en su forma psicótica. La combinación de ambos tipos de psicofármacos resulta potencial, con una magnitud de reacción similar a la encontrada en la depresión mayor con antidepresivos solamente. Los nuevos antipsicóticos atípicos parecen ser de especial utilidad en este tipo de depresiones.

La amoxapina, conocida por sus propiedades antipsicóticas, en un estudio doble ciego sobre 46 pacientes resultó comparable a la combinación amitriptilina-perfenazina. Se recuperó un 71 % de los pacientes que recibieron la combinación y un 59 % de los tratados con amoxapina, diferencia que no resultó significativa ($p < 0,25$). Los efectos colaterales fueron inferiores en los tratados con amoxapina, por lo que en ese aspecto parece ventajosa. Las limitaciones son las mismas que las de una combinación fija, esto es, la imposibilidad de ajustar los componentes antidepresivo y antipsicótico por separado. También esta molécula tiene alguna reputación de perder efecto con el paso del tiempo, pero eso no puede afirmarse específicamente para el tema que nos ocupa.

En relación con el trastorno distímico, Akiskal ha identificado un subgrupo de pacientes (alrededor de un 30 %) que presentan buena respuesta a los tricíclicos y/o al carbonato de litio, padeciendo la denominada "distimia subafectiva"

Teniendo siempre en cuenta que el trastorno distímico resulta habitualmente sensible al tratamiento psicoterapéutico, el médico administrador debe procurar identificar el patrón sintomático del desorden subafectivo y también el de la depresión atípica. En estas dos últimas pueden obtenerse sorprendentes resultados con la administración de IMAO-A o IMAO-AB.

Las drogas antidepresivas también son utilizadas fuera del diagnóstico de depresión, en un espectro que se ha ido ensanchando cada vez más.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-24. Características del tratamiento con antidepresivos / Elección del

antidepresivo

Elección del antidepresivo

Resulta de mucha practicidad estar familiarizado con al menos un fármaco de cada grupo de antidepresivos, sin excluir a los IMAO. De esta manera, se cubre la gran mayoría de las indicaciones y se pueden conocer en profundidad los efectos terapéuticos y adversos.

Hay cinco elementos de clínica a través de los cuales se tiene que filtrar la información siguiente. Ellos determinan árboles de decisión terapéutica diferentes, por lo que su búsqueda en cada paciente con depresión primaria permitirá un esquema terapéutico racional:

1. Antecedentes de manía o hipomanía espontáneas, porque los esquemas terapéuticos difieren y es mandatoria la utilización de anticiclantes.
2. Presencia de ideas delirantes o alucinaciones, que implicarán mala respuesta a la monoterapia con antidepresivos e introducen en el tratamiento particularizado de la depresión psicótica.
3. Ideas de suicidio. El riesgo inminente de suicidio es indicación de internación. El paciente con ideas suicidas en general requiere un enfoque psicoterapéutico y psicosocial específico, y cuidar de que no disponga de antidepresivos con alto índice de toxicidad fatal a mano. El riesgo suicida inminente hará considerar la estimulación eléctrica con anestesia general y relajación muscular, si el riesgo de vida no permitiese esperar la latencia de los antidepresivos.
4. Presencia, en el cuadro de depresión mayor, de depresión atípica, que ante una historia psicofarmacológica no relevante puede inclinar la balanza hacia la utilización de los IMAO, tal vez de los IRSS.
5. Comorbilidad con desorden obsesivo-compulsivo, situación en la que se espera eficacia diferencial de IRSS o clomipramina.

Después de estos importantes elementos de juicio, la primera guía que debe utilizarse es la historia de respuestas previas. Posiblemente, una respuesta favorable a un determinado antidepresivo en el pasado sea el criterio más adecuado de selección, debiendo repetirse el mismo antidepresivo. También parecería de sentido común ensayar drogas que hayan resultado útiles en parientes de primer grado, siempre que no haya fundamentos dinámicos que lo desaconsejen.

Una cuidadosa "historia psicofarmacológica" resulta también muy provechosa para detectar antecedentes de falta de respuesta a tal o cual antidepresivo, pero habrá que tener muy en cuenta las dosis que fueron administradas para no confundir ineficacia con subdosificación. También la historia ilustrará sobre intolerancias a los diversos efectos

colaterales. La aparición de respuestas hipomaniacas inducidas (bipolar III) es muy importante, porque indicará la necesidad de asociar anticiclantes a la intención de evitar el switch maniaco.

Con estos elementos principales de juicio, el resto de la elección recaerá en los efectos colaterales que se quieran inducir y aquellos que sea necesario evitar.

Los efectos colaterales cuya inducción puede ser deseable son la sedación y la activación. Es una práctica difundida indicar antidepresivos sedativos en las depresiones con ansiedad y/o agitación, y activantes en aquellas con inhibición psicomotriz. Otra alternativa, más común en países europeos, es la asociación de fármacos sedativos como las benzodiazepinas, de ser necesario.

Hay efectos indeseables que se busca evitar porque limitan la obtención de dosis eficaces o resultan en interrupción del tratamiento. La historia psicofarmacológica del paciente suele ser sumamente ilustrativa a este respecto: tal fármaco le "bajó la presión", tal otro lo "dopaba" permanentemente, etcétera. Conociendo los dinamismos de estos efectos, es relativamente sencillo saber cuáles drogas evitar y cuáles indicar. En el primer ejemplo puede indicarse nortriptilina o IRSS, amineptino, tianeptino, venlafaxina o mirtazapina; en el segundo, desimipramina, IRSS, amineptino, o venlafaxina.

La condición médica del sujeto también obliga a evitar ciertas acciones colaterales: la hipertrofia prostática o el bloqueo de la conducción intracardíaca contraindican los tricíclicos clásicos, etcétera.

La edad avanzada del paciente nos obliga a ser cuidadosos y tratar de evitar en lo posible fármacos que generen mucha hipotensión ortostática (por ejemplo, imipramina) o que sean muy anticolinérgicos (como la amitriptilina).

En la mayoría de los pacientes, sobre todo aquellos en los que se carece de antecedentes de respuesta a los antidepresivos, los IRSS terminarán siendo la primera elección.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-25. Conducción del tratamiento
6-25. Conducción del tratamiento

La recaída (reaparición deL mismo episodio durante el tratamiento antidepresivo) y la recurrencia (aparición de un nuevo episodio), deberán ser evitadas. El deterioro mental, que las mismas pueden producir, todavía no es demostrable por los estudios de neuroimágenes, pero sí en cambio por la clínica, que muchas veces lo revela a través de pruebas cognitivas.

El tratamiento del episodio depresivo mayor tiene tres períodos bien definidos:

- 1) tratamiento agudo,
- 2) tratamiento de continuación y
- 3) prevención de la recurrencia.

El primero busca obtener la remisión, el segundo tiene por objetivo evitar la recaída y, por lo tanto, lograr la recuperación; el fin del último es impedir la recurrencia. Por "recaída" se entiende esencialmente la reaparición del mismo episodio que está bajo tratamiento, y por "recurrencia", la aparición de un nuevo episodio.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-25. Conducción del tratamiento / 1) Tratamiento agudo
1) Tratamiento agudo

Podemos distinguir, a su vez, tres etapas: explicación, titulación y espera.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-25. Conducción del tratamiento / 1) Tratamiento agudo / a) Explicación
a) Explicación

Desde el momento de la prescripción, el paciente debe recibir una explicación, lo más clara posible, acerca de las características del tratamiento con antidepresivos. Todas las explicaciones tienen como objetivo que el paciente sea un aliado adulto en el proces psicofarmacoterapéutico, y combatan, además, una de las causas más frecuentes de carencia de respuesta al tratamiento, que es la falta de adherencia parcial o total a él.

Obviamente, las explicaciones variarán mucho según los extremos de las características de la personalidad del enfermo. Éste deberá conocer al menos que:

- Existe un período de latencia. Lo ayuda a ubicarse en una perspectiva realista y no suponer, a los pocos días, que el tratamiento no lo ayudará. Podrá disponer de una ayuda sintomática más rápida (en caso de insomnio o ansiedad severa, por ejemplo), pero, en última instancia, lo que realmente aliviará sus síntomas es la acción antidepresiva propiamente dicha.
- La dosis ideal del fármaco será hallada con su cooperación, adelantándole en qué consiste la titulación de ser ésta necesaria.
- Durante todo el proceso de titulación podrá tener contacto, al menos telefónico, con e médico tratante a fin de aclarar dudas y resolver problemas derivados de la medicación. La mayoría de los problemas consultados se resuelven con medidas simples y el fundamental reaseguro del terapeuta.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-25. Conducción del tratamiento / 1) Tratamiento agudo / b) Titulación
b) Titulación

Este proceso se realiza siempre que sea necesaria la dosis máxima tolerada, caso de los tricíclicos, mianserina, trazodone, venlafaxina en caso de depresión severa o resistente.

Son necesarios, sobre todo con los tricíclicos e IMAO clásicos, modelos de descripción del tratamiento. Los niveles plasmáticos de los antidepresivos varían por factores superiores a 10, según los individuos, lo que hace necesaria la titulación.

El objetivo de este período es arribar a una dosis que induzca el máximo beneficio terapéutico. Para ello, se van ajustando las dosis de forma creciente hasta que comienza la mejoría, aparezcan efectos colaterales limitantes o se haya llegado a los 225-300 mg de imipramina o sus equivalentes. Esta dosis se ha mostrado consistentemente superior a cantidades más modestas, como 150 mg. En la actualidad, se considera que la depresión no debe ser considerada resistente al tratamiento si no se ha superado al menos la barrera de los 200 mg o se tiene control por niveles plasmáticos.

Para el caso de los IRSS y demás antidepresivos con una curva dosis-respuesta plana, se tiende a usar la dosis mínima efectiva, y sólo se aumenta en caso de no respuesta, a las tres o cuatro semanas dependiendo del grado de colaboración del paciente en la espera.

Para la depresión psicótica, las dosis deberán oscilar entre 200-300 mg del antidepresivo en equivalentes de imipramina, y de 400-800 mg del antipsicótico en equivalentes de clorpromazina. La amoxapina se usa con dosis doble de la imipramina.

El ritmo de incremento de las dosis varía según la condición del paciente (internado o ambulatorio) y las diversas razones clínicas que aconsejen mayor rapidez de acción. Siempre es conveniente, en el primer día, indicar una dosis baja de prueba (por ejemplo, 25 mg de imipramina), y testear la posibilidad de reacciones idiosincrásicas que induzcan severas intolerancias.

Si el enfermo empieza su mejoría es fácil darse cuenta de que la dosis es probablemente correcta, pero por lo general se titula contra efectos colaterales. Es conveniente recordar que muchos efectos adversos pueden ser también síntomas de depresión, por lo que es importante asegurarse de su existencia o de su ausencia antes de la indicación de la droga. Las quejas por efectos colaterales son mucho más frecuentes en quienes no responden al tratamiento que en aquellos que mejoran.

El manejo de determinados efectos colaterales es parte del arte de la conducción del tratamiento. En líneas generales, es conveniente al principio repartir las dosis de los tricíclicos en al menos tres tomas, para evitar la emergencia de picos elevados de concentración plasmática. Si aparece insomnio por la medicación, habrá que administrar toda o casi toda la dosis por la mañana. Otros efectos adversos se aprovechan: la somnolencia para aumentar la dosis nocturna y facilitar de esa manera el sueño, etcétera.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-25. Conducción del tratamiento / 1) Tratamiento agudo / c) Espera

Una vez titulada la dosis hay que dejar transcurrir el tiempo de latencia.

En esta etapa, es conveniente tender a simplificar el esquema de dosificación de los tricíclicos a una o a lo sumo dos tomas diarias, lo que no se debe hacer en el caso de Compuestos de vida media corta, como el trazodone y el tianeptino, y sin exceder el equivalente de 150-200 mg de imipramina por dosis. Este esquema tiene la gran ventaja de estar asociado a un número mucho menor de olvidos en la toma de la medicación (se ha calculado que el 50 % de los pacientes olvida el 50 % de las tomas si éstas llegan a cuatro diarias) y, si la dosis única o la mayor de las dos elegidas es nocturna, puede favorecer el sueño del enfermo. Además, el pico plasmático mayor, que es el momento de más efectos adversos, se produce cuando el paciente está dormido, con lo que el tratamiento tiene mejores efectos subjetivos.

Se encuentra en discusión el tiempo que debe esperarse para descartar un antidepresivo por ineficaz. Un grupo de la Universidad de Columbia revolucionó el tema al postular, en un estudio doble ciego, que, contrariamente a lo sostenido durante largo tiempo, los antidepresivos completan su acción recién en seis semanas y no en cuatro. Por esto

mismo, se ha ido imponiendo el consenso de esperar dicho período antes de modificar el tratamiento. Esto ha generado un divorcio entre la experimentación y la clínica, porque es difícil hacer esperar seis semanas al paciente "de carne y hueso" del consultorio.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-25. Conducción del tratamiento / 2) Tratamiento de continuación

2) Tratamiento de continuación

Una vez lograda la mejoría, la medicación debe continuarse durante un tiempo. Este campo de práctica es uno de los aspectos de la terapia antidepresiva que han sobrellevado los cambios más significativos en la última década.

Debido a que el tratamiento de la depresión con fármacos es considerado más supresor que curativo, era costumbre mantenerlo tanto tiempo como podía suponerse que hubiera durado de no tratarse. Por otra parte, era sabido que el porcentaje mayor de recaídas se observa en los dos o tres primeros meses luego de la remisión. Los regímenes que se acostumbraban consistían en una reducción de, aproximadamente, la mitad de la dosis que había resultado efectiva, por un período aproximado de unos seis meses al año. La contribución de los antidepresivos a la prevención no de las recaídas sino de las recurrencias, se consideraba modesta más allá de los dos años de profilaxis.

Sin embargo, la investigación cuidadosa de estos aspectos posteriores del tratamiento en los últimos tiempos permite delinear, de manera más completa, esta importante cuestión.

La tasa de recaídas, si se suspende la medicación, es aproximadamente del 50 % sólo en los seis primeros meses, pero decae al 20 % si se continúa la administración de la medicación. Una prolija pesquisa de discontinuaciones doble ciego sugiere que, a partir de 16-20 semanas después de la remisión, la frecuencia de recaídas entre quienes continúan con drogas y quienes reciben placebo se empareja.

Para comenzar a calcular la duración del período asintomático, se debe ser muy estricto: si dicho lapso excluye síntomas leves, la tasa de recaídas en el mantenimiento con medicación es del 4 %, esto es, cinco veces menor.

Dicho en otras palabras, da lo mismo suspender el antidepresivo 4-5 meses, luego de una importante remisión pero con síntomas leves residuales, que suspenderlo habiendo síntomas moderados o severos persistentes.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-25. Conducción del tratamiento / 3) Tratamiento de prevención de la recurrencia

3) Tratamiento de prevención de la recurrencia

Nadie discute que la depresión recurrente por excelencia es la depresión bipolar. Sin embargo, debemos revisar nuestros hábitos de concebir a la depresión unipolar sujeta a un riesgo de recurrencia menor y no constante, de aproximadamente un 40 a un 60 % como se lo tenía por supuesto. El problema del pronóstico a largo plazo de la depresión se está tomando con mucha más preocupación.

Estimaciones más modernas y efectuadas en distintos países coinciden en que el trastorno depresivo unipolar resulta de una capacidad de recurrencia muy superior a la estimada no hace mucho tiempo, acercándose en realidad a una proporción de tres cuartos.

Cifras más precisas se deben lograr con estudios prospectivos. Existen al menos dos investigaciones con esta metodología, ambas parten de pacientes internados en su primer episodio de depresión lo que los convierte en una muestra de particular severidad. En Australia un seguimiento de 15 años encontró que al final del período un 63 % había tenido una evolución recurrente y un 17 % había pasado a la cronicidad o se había suicidado. Hubo un seguimiento de 20 años en Inglaterra, con resultados remarcablemente similares (63 y 19 %). Sólo un 20 % se mantuvo bien todo el tiempo, lo que recuerda a lo manifestado por Angst muchos años atrás: "sólo el 20 % de los hospitalizados por su primer episodio no recurren. Seguidos 20 años han pasado el 20 % de su vida en la depresión".

Establecido el carácter recurrente de un desorden, a menudo severamente incapacitante, como es la depresión mayor, obliga a incorporar a los esquemas terapéuticos la consideración de los tratamientos preventivos.

Para el caso de depresiones unipolares acentuadamente recurrentes (3 o más episodios, los dos últimos separados por menos de dos años) se dispone de excelentes seguimientos llevados a cabo en la Universidad de Pittsburgh (141). Los resultados son elocuentes:

- El 80 % de los pacientes mantenidos con placebo tuvo recurrencias.
- En quienes llevaban 3 años sin síntomas, se efectuó una prueba de discontinuación doble ciego que se extendió otros 2 años, y se encontró que el 67 % de los que tomaban placebo volvió a experimentar una depresión mayor, comparado con el 9 % de los que continuaron su toma de medicación.

Recientemente se publicaron resultados similares en discontinuaciones luego de 5 años.

¿Durante cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento entonces?

Se ha encontrado un importante grado de consenso acerca de la necesidad de la farmacoprofilaxis de la depresión recurrente. Debemos hacernos a la idea de que en determinados patrones evolutivos, la duración del tratamiento será posiblemente de por vida (cuadro 34).

Se ha propuesto que los candidatos a tratamiento de por vida sean aquellos que ya cuenten con tres o más episodios, dos o más si son mayores de 40 años, y desde el primer episodio si son mayores de 50 años.

La incorporación de la edad como factor pronóstico en esta propuesta heurística es, a nuestro juicio, prematura, dado que está basada en estadísticas en las que se incluyen tanto depresiones unipolares como bipolares; de estas últimas se sabe que tienen mayor número de recurrencias.

Montgomery sugiere con buen criterio que basta con 2 episodios depresivos mayores en los últimos 5 años, dado que en su estudio con fluoxetina hecho con tal requisito de admisión la tasa de recurrencia a dos años con placebo fue del 57 % lo que sugiere que el riesgo ya es constante.

Si la enfermedad es altamente recurrente, los episodios son muy incapacitantes y/o con acentuado riesgo de suicidio, debe considerarse seriamente el mantenimiento de por vida.

Formas más leves con historia de respuesta positiva a la psicoterapia constituyen otro extremo, donde la alternativa de por vida es impensable. En última instancia uno deberá guiarse por la ecuación riesgos-beneficios de estos tratamientos de muy largo plazo.

El tema de las dosis es igualmente sorprendente. Si la terapia de mantenimiento se efectúa reduciendo dosis a la mitad o los dos tercios, el porcentaje de recurrencia oscila entre el 50 y 70 %. Ésta es la razón por la que anteriormente se consideraba que los antidepresivos tenían un potencial antirrecurrential modesto más allá de los dos-tres años

En consecuencia, la práctica de reducir dosis tiende a desterrarse y es cada vez más evidente que las dosis que protegen tanto de las recaídas como de las recurrencias son las mismas que resultan efectivas en el tratamiento agudo.

Al tener que mantener durante mucho tiempo las dosis como si fueran de "ataque", las características de tolerancia de cada fármaco adquieren mucho mayor relevancia. En este sentido, se espera con interés el estudio de las propiedades antirrecurrentiales de los nuevos fármacos. La fluoxetina, la sertralina y la paroxetina han demostrado en lapsos de hasta un año, baja tasa de recaída-recurrencia en relación con el placebo.

Llama la atención la escasez de investigaciones que arrojan luz sobre este momento del tratamiento que se observa en el 30-40 % de las depresiones mayores.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-26. Pacientes que no responden: La depresión "resistente"

6-26. Pacientes que no responden: La depresión "resistente"

Las estrategias de potenciación consisten en el agregado de fármacos que no se consideran antidepresivos per se, pero que han demostrado que potencian al antidepresivo en curso. El triptófano potencia los IMAO. la levotiroxina es de utilidad en la patología de ciclación rápida, en la depresión asociada al hipotiroidismo subclínico/clínico y en las depresiones resistentes, sin patología tiroidea asociada. El litio puede potenciar a muchos antidepresivos. "potenciación entre antidepresivos presenta riesgos: los IRSS potencian a los tricíclicos (riesgo de intoxicación tricíclica); la desmipramina potencia a los IMAO (riesgo cardiotóxico); los IRSS potencian a los IMAO (riesgo de síndrome serotoninérgico).

Este concepto designa un tipo particular de interacción negativa entre una patología dada (la depresión) y un tratamiento supuestamente adecuado. Los investigadores no han conseguido ponerse de acuerdo en su definición, y tienden en general a imponerse descripciones "duras" que delimitan lo que puede llamarse depresión resistente verdadera o genuina.

Un ejemplo conocido conceptúa la depresión como resistente si el paciente no responde a: niveles plasmáticos terapéuticos de antidepresivos tricíclicos durante un adecuado período de tiempo, ni a IMAO ni a electroshock bilateral.

Esto circunscribe el tema a una población extremadamente pequeña de pacientes, cuando existe un número mucho más significativo de deprimidos que nos enfrentan al dilema terapéutico que se produce tras el fracaso del primer tratamiento.

¿Cómo seguir?, ¿cuál es la estrategia terapéutica que se debe elegir ahora y que más posibilidades de éxito le ofrezca al paciente?

No resulta práctico conocer que tal o cual exótica combinación dio resultado en dos o tres pacientes que no respondían a ningún tratamiento, si carecemos mientras tanto de decisión racional para la cantidad mucho mayor de deprimidos que no responden a un primer tratamiento.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-26. Pacientes que no responden: La depresión "resistente" / El primer paso

Para el caso de un paciente que no responda al primer tratamiento antidepresivo, el primer paso es, antes de trepar al árbol de las suposiciones, una reevaluación diagnóstica. La falta de respuesta debe generar por nuestra parte reinterrogación, teniendo en cuenta que las llamadas depresiones secundarias, y sobre todo el trastorno afectivo por causas del eje III, suelen manifestarse con una resistencia al antidepresivo.

Dicha reevaluación debe incluir el aspecto psiquiátrico y médico, así como la pesquisa de la toma de drogas depresógenas. La búsqueda de patología orgánica debe orientarse, en parte, según los indicios que se obtengan de la clínica y, por otro lado, en la búsqueda de algunas patologías específicas, como el hipotiroidismo, el cáncer de páncreas y una miscelánea cuya enumeración excede los alcances de este capítulo.

Reafirmado el diagnóstico del trastorno afectivo, existen numerosas estrategias para considerar. Las más importantes, según su difusión y el número de investigaciones que las sustentan, pueden agruparse bajo los rótulos de potenciación, cambio de antidepresivo y electroshock, existiendo muchas otras experimentales, como algunas combinaciones.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-26. Pacientes que no responden: La depresión "resistente" / Potenciación

Las estrategias de potenciación consisten en el agregado de fármacos o precursores, los que no se consideran potentes antidepresivos per se, sino que se agregan con el objetivo de revertir la ineficacia del antidepresivo en curso.

Las más estudiadas son las potenciaciones con triptófano, hormonas tiroideas y litio

(cuadro 35).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-26. Pacientes que no responden: La depresión "resistente" / Potenciación / 1) Triptófano
1) Triptófano

No hay evidencia adecuada de que el agregado de L-triptófano a un tricíclico puede hacer el tratamiento más potente o eficaz. En cambio, parece haber algunas pruebas que favorecen su agregado a un tratamiento con IMAO.

Como tratamiento exclusivo (no como potenciador), las pruebas son más escasas: en una comparación abierta cruzada entre L-5-OH-triptófano y tranilcipromina, en pacientes que no habían respondido a antidepresivos y con privación del sueño, ninguno de los 17 enfermos respondió al triptófano, mientras que 16 de 26 respondieron al IMAO.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-26. Pacientes que no responden: La depresión "resistente" / Potenciación / 2) Hormonas tiroideas
2) Hormonas tiroideas

Los cambios en el eje tiroideo son relativamente comunes en la depresión. El hipotiroidismo de grado III tiene una incidencia del 11 % entre las personas deprimidas, y la curva TRH-TSH resulta, en contraposición, aplanada en un 25 % de los casos.

Además, no siempre la corrección de un hipotiroidismo subyacente revierte la depresión; incluso se especula sobre una carencia de respuesta tisular a la hormona. Se carece de investigaciones que controlen todas estas complicadas variables.

En 1969 se demostró, en un ensayo controlado con placebo, que el agregado de T 3 (25 mcg/día) aceleraba la respuesta a 150 mg de imipramina y la potenciaba. La diferencia entre ambos tratamientos ya se notaba a los 9 días.

Esta propiedad de acelerar la respuesta fue subsecuentemente apoyada por 6 de 8 estudios doble ciego que involucraron aproximadamente a 200 pacientes, la mayoría mujeres. Se ha producido tanto en unipolares como en bipolares, e independientemente del perfil farmacodinámico del antidepresivo y del status normal o patológico de la función tiroidea. Se ha utilizado tanto T 3 como T 4' pero en la única comparación existente entre ambas la T 3 permitió obtener mucho mejor respuesta (53 Vs. 19 %) (148). Las dosis han sido de 25-50 mcg para la primera y 50-100 mcg para la segunda.

Se desconoce el porqué de esta propiedad de las hormonas tiroideas; se las ha postulado como moduladoras del receptor beta-adrenérgico.

Todo no parece tan claro respecto de la capacidad de convertir a los refractarios en respondedores. En nueve estudios abiertos, hasta 1991, la tasa global de respuestas positivas fue del 61 %, cifra más que importante pero que descansa en investigaciones abiertas a serias críticas sobre el método. Los estudios más confiables dan resultados contradictorios, y lo mismo sucede con los dos únicos doble ciego que se han efectuado, en los que uno da resultados positivos y el otro no.

En conclusión, las evidencias disponibles indican que:

- Las hormonas tiroideas pueden acelerar la respuesta antidepresiva si se indican conjuntamente desde el comienzo.
- Son una aceptable alternativa de potenciación en caso de falla del tratamiento, más que todo en mujeres.
- La utilización de T3 sería preferible a la T4
- Aún no se sabe si los pacientes que responden tienen algún tipo de disfunción tiroidea oculta.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-26. Pacientes que no responden: La depresión "resistente" / Potenciación / 3) Litio
3) Litio

Guiados por la hipótesis de que el litio potencia en crisis agudas la neurotransmisión serotoninérgica, De Montigny ensayó en 1981 su agregado a tratamientos de evolución negativa. Obtuvo un 75 % de respuestas positivas en un lapso de 48 horas, lo que despertó interés y perplejidad.

Las investigaciones que se realizaron a posteriori permitieron establecer que el agregado de litio es una estrategia prometedora: sobre 12 estudios abiertos (316 pacientes) un 59,2 % respondió en forma favorable (rango 28 a 100 %), así como en cinco de siete ensayos doble ciego (150). Fue encontrado eficaz en casos en los que previamente había fallado la potenciación con T',. Las respuestas se han dado tanto en unipolares como en bipolares y también en la depresión psicótica.

Por último, parte de los estudios en los que se demostró su utilidad incluyó a pacientes resistentes a más de un tratamiento antidepresivo.

La posibilidad de éxito parece ser independiente del perfil de recaptación, habiéndose demostrado una tasa de positividad (57 %) en pacientes que no habían respondido a la desimipramina igual que los refractarios a la fluoxetina (60 %).

En relación con el tiempo de latencia, se ha podido establecer que, si bien se observan respuestas sumamente rápidas, éstas son minoritarias. La máxima eficacia se alcanza en una proporción significativa a las dos-tres semanas.

En conclusión, puede decirse que:

- La potenciación con litio es la mejor y más ampliamente estudiada.
- Es efectiva en depresión psicótica y en pacientes más resistentes, los que no responden al agregado de hormona tiroidea e incluso al electroshock.
- Se han observado respuestas rápidas, aunque no acelera la respuesta como lo hace la T3.
- Como ha sido referido, se utiliza una litemia de entre 0.4-1,0 meq/l durante un lapso de dos semanas para los pacientes de resistencia única, debiendo esperarse más en aquellos más refractarios (4-6 semanas). Se sabe que luego de la remisión, un 40 % no recae aunque se suspenda el litio, pero la prudencia impone efectuar una continuación más prolongada.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-26. Pacientes que no responden: La depresión "resistente" / Potenciación /

4) Otras potenciaciones

4) Otras potenciaciones

Con base en evidencias anecdóticas, se ha postulado también a los estrógenos. Estas hormonas modulan la sensibilidad de los receptores serotoninérgicos y noradrenérgicos, así como se ha mostrado que despueblan los receptores beta del córtex de la rata.

Se conoce que pueden existir respuestas de pacientes aislados, pero las evidencias de que este tipo de combinación funcione son muy pobres. Los estudios abiertos han dado resultados sólo modestos y los dos ensayos doble ciego que se pueden mencionar son

negativos.

La observación que la indicación de reserpina produce una agitación hipomaniaca transitoria, de breve duración, condujo a pensar en su utilización en casos refractarios, como potenciador. La investigación en condiciones de doble ciego que se ha hecho recientemente disconfirma las propiedades antidepresivas de esta potenciación. Las propiedades serotoninérgicas de la buspirona alentaron ensayos de potenciación de tratamientos con IRSS. Se dispone de al menos tres estudios, todos ellos abiertos. Abarcaron en total 36 pacientes, con un 75 % de remisiones. Se trata de un medicamento de buena tolerancia y con amplio margen de seguridad. Huelga decir que urgen estudios controlados.

Otra estrategia serotoninérgica que se ha estudiado comprende al pindolol. Este fármaco es utilizado como beta-bloqueante, pero tiene también propiedades antagonistas del receptor 5-HT_{1A} somatodendrítico. Este receptor controla inhibitoriamente la frecuencia de disparo de la neurona serotoninérgica, siendo desensibilizado como se ha visto por los IRSS y los IMAO. Bloquearlo permitiría acelerar la acción del antidepresivo o bien potenciarla. Con esta idea Artigas y sus colegas tomaron recientemente ocho pacientes con antecedentes de resistencia a 2 a 7 tratamientos previos, con antidepresivos como IRSS, fenelzina e imipramina. El agregado de pindolol a la última de las drogas indicadas permitió la recuperación de 6 de estos 8 pacientes.

Los estudios ulteriores no permiten estar seguros de que sea una estrategia de potenciación válida, pero se está confirmando que el pindolol es un acelerador de la respuesta antidepresiva, hecho no menos importante.

En conclusión, ante la virtual carencia de datos sólidos sobre qué hacer cuando falla el primer tratamiento antidepresivo, la potenciación del tratamiento en curso es una de las maniobras farmacoterapéuticas más factibles, así como una de las más prácticas. Esto resulta especialmente cierto cuando hay una respuesta parcial, lo que nos está indicando que debemos completar la acción que se ha iniciado.

Un resumen de las estrategias posibles de potenciación se encuentra en el cuadro 35.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-26. Pacientes que no responden: La depresión "resistente" / Potenciación /

5) Cambio de antidepresivo

5) Cambio de antidepresivo

En un principio se optaba por cambiar de "perfil" de aminas biógenas, pero no se conocía que los antidepresivos que se utilizaban eran casi todos noradrenérgicos in vivo.

El advenimiento de los IRSS permitió ensayar la posibilidad de efectuar un demostrable

cambio de perfil farmacodinámico. Una revisión sobre 7 estudios en los que se cambió de fármacos selectivos noradrenérgicos a serotoninérgicos y viceversa concluyó en que las chances de respuesta son de entre un 40 a un 55%.

Las investigaciones que buscaron la respuesta a IRSS en pacientes que no habían mejorado con tricíclicos clásicos coinciden en una posibilidad de mejoría de entre un 30-50 %. Pocos estudios comprobaron la tasa de recuperación de pacientes que al no responder a los IRSS son pasados a tricíclicos, pero por experiencia se considera a esta estrategia como de primera línea. Dado que los IRSS se han convertido en los antidepresivos más usados, esta opción terapéutica sucede a menudo.

También puede ser razonable pasar de IRSS a venlafaxina, droga investigada en pacientes más severos y que puede actuar por otros mecanismos, pero no se cuenta con mayor experiencia. Otro paso de interés teórico es a mirtazapina.

Los IMAO tienen un papel importante en aquellos pacientes que no responden a los tratamientos de primera línea. En un estudio llevado a cabo en Holanda entre 1980 y 1985, se incluyó a 71 pacientes resistentes a los tricíclicos clásicos. El primer paso fue utilizar, en diseño doble ciego, inhibidores selectivos de recaptación, como oxaprotilina y fluvoxamina. Sólo respondió un 13 %. Luego se efectuó el cambio de una droga a la otra, con porcentaje de respuesta del 27 %.

En el siguiente paso, se comparó el resultado, en quienes seguían deprimidos, con nomifensina y tranilcipromina, o con 1-5-OH-triptófano y tranilcipromina. Todos los resultados favorecieron al IMAO, con respuestas del 45 al 67 %, en contraste con escasos 0 a 10 % de sus drogas de comparación.

El grupo de la Universidad de Pittsburgh también hizo este tipo de ensayo estratégico. Tomaron a pacientes con resistencia a la imipramina y utilizaron un criterio de resistencia muy estricto: 12 semanas de tratamiento calibrado con niveles plasmáticos, con dosis promedio superior a los 225 mg/día. El agregado de T3 no mostró superioridad respecto de un grupo de control histórico. Sí lo hizo la adición de litio. En quienes no respondieron a la imipramina sola, a la potenciación con hormona tiroidea o con litio, el porcentaje de recuperación con IMAO fue del 58 %, siendo aún más alto si el enfermo presentaba depresión atípica, como era de esperar.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-26. Pacientes que no responden: La depresión "resistente" / Potenciación / 6) Electroconvulsivoterapia (TEC)
6) Electroconvulsivoterapia (TEC)

La eficacia antidepresiva de la TEC está suficientemente documentada. El momento de su indicación depende de otras consideraciones, aparte del hecho de haber fracasado el primer antidepresivo, por ejemplo en determinadas ocasiones: riesgo muy elevado de suicidio, depresión psicótica o hipocondríaca resistente, donde

A veces puede llegar a ser el primer tratamiento.

La desmoralización del paciente ante prolongados e inútiles tratamientos y el consiguiente debilitamiento de sus ganas de vivir son otros de los motivos por los que este tratamiento está indicado.

Si la resistencia es sólo a la primera droga, su eficacia alcanza entre el 60-85%

Si la resistencia es a múltiples tratamientos, no debe esperarse un porcentaje tan elevado, aunque sigue siendo la estrategia más potente frente a la falla de los psicofármacos.

Deberá considerarse, a propósito de este tratamiento, la cantidad de aplicaciones (6 a 15) y no debe olvidarse que una vez que se ha obtenido la respuesta debe cambiarse el antidepresivo, pues el hecho de que haya fracasado antes lo vuelve ineficaz para el tratamiento de continuación o de prevención de la recurrencia.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos / 6-26. Pacientes que no responden: La depresión "resistente" / Potenciación / 7) "Árboles" de decisión
7) "Árboles" de decisión

Los datos y experiencias analizados pueden conducir a la confección de "árboles" de decisión más confiables que diez años antes.

Las estrategias de potenciación, entre las cuales el carbonato de litio resulta la más recomendable, presentan la inestimable ventaja de su sencillez y celeridad. En primer lugar, debe esperarse una latencia corta, generalmente de dos semanas. En segundo lugar, no es necesaria la reducción gradual del fármaco que se estaba suministrando, cuando no el wash-out, seguida de la titulación del que se ha elegido para reemplazarlo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antidepresivos /

6-26. Pacientes que no responden: La depresión "resistente" / Potenciación /

8) Combinaciones experimentales

8) Combinaciones experimentales

Se han ensayado múltiples combinaciones con diversos tipos de fármacos, sea para poner a pruebas teorías neurobioquímicas, sea para tratar a pacientes con resistencia a los tratamientos convencionales. Nos hemos referido en otra parte a las combinaciones con estimulantes y con otros precursores.

En este momento se encuentran en investigación, y no deben recomendarse para la práctica clínica corriente.

Algunos autores mencionan la combinación entre tricíclicos clásicos e IMAO, tal vez por el toque exótico que le da el hecho de haber sido reputada como muy tóxica. Pese a ser mencionada en varios textos y revisiones, no parece haber un solo estudio doble ciego que haya sido conducido en pacientes realmente refractarios. En los no resistentes, se han combinado tricíclicos fundamentalmente adrenérgicos con IMAO con medias dosis, sin que se diferenciara su tasa de mejorías de la correspondiente a las drogas p or separado.

Las series (no ciegas) de casos publicadas sobre depresiones llamadas resistentes pretenden que hay casos individuales en los que se ha observado una respuesta inequívoca, pero, en virtud de su toxicidad potencial, esta clase de combinación deberá estar estrictamente reservada para pacientes que no responden a ninguna de las estrategias más seguras y comprobadas.

La combinación entre tricíclicos e IRSS está ganando popularidad, pero no se encuentra exenta de los riesgos inherentes a las interacciones farmacocinéticas. Pese a su difusión, se carece de estudios metodológicamente confiables que hayan establecido su utilidad cuando hay refractariedad al tratamiento.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes

Antimaníacos o anticiclantes

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / 7-1. Tratamiento del trastorno bipolar

7-1. Tratamiento del trastorno bipolar

El episodio maníaco o hipomaniaco (aunque sea leve) debe ser tratado siempre con fármacos antimaníacos. Efectuado el diagnóstico, omitir el tratamiento psicofarmacológico constituye un acto de negligencia profesional, debido al conocimiento científico comprobado de que la medicación adecuada disminuye la morbimortalidad de la enfermedad.

El trastorno bipolar es un trastorno complejo y heterogéneo: abarca tipos y subtipos y su curso tiene características variables. Su incidencia en la población general es de 0.4 a 1.6 %. La edad de aparición tiene un pico entre los 15 y 19 años (descrito por Kraepelin en 1921), aunque también puede comenzar en la infancia o en la pubertad. Más allá de los 41 años, se debe investigar de manera exhaustiva si no es secundario, debido a una enfermedad médica o al abuso de sustancias adictivas.

El riesgo genético asciende del 25 al 65 %, cuando en lugar de un progenitor, ambos presentan la enfermedad. Hasta el momento, son los cromosomas 18 y 21 los relacionados con este trastorno, pero se necesitan estudios que puedan determinar si hay otros cromosomas implicados.

El episodio maníaco se caracteriza por un estado de ánimo elevado, expansible o irritable, con síntomas como grandiosidad, disminución de la necesidad de dormir, verborragia, fuga de ideas, distraibilidad e hiperactividad. El deterioro es grave y puede haber síntomas psicóticos.

P S I K O L I B R O

El episodio hipomaniaco se diferencia del maniaco en que los síntomas no son tan graves, no provoca un deterioro significativo y no hay productividad psicótica, por lo que no se llega a hospitalizar al paciente. En cualquiera de los dos se impone el tratamiento psicofarmacológico.

En el episodio mixto se cumplen, casi a diario, los criterios de depresión y manía, pudiendo ser simultáneos. Configura un cuadro clínico, a veces de difícil diagnóstico, que predice una evolución deteriorante del trastorno. Actualmente se distinguen los siguientes seis tipos de trastorno bipolar:

- Tipo I. Episodio depresivo mayor, con manía (DSM-IV. trastorno bipolar I).
- Tipo II. Episodio depresivo mayor, con hipomanía (DSM-IV trastorno bipolar 11).
- Tipo III. Personalidad ciclotímica, con síntomas depresivos e hipomaniacos frecuentes (DSM-IV- trastorno ciclotímico).
- Tipo IV. Episodio maniaco o hipomaniaco inducido por drogas o antidepresivos (DSM-IV- trastorno del estado de ánimo inducido por drogas).
- Tipo V. Episodio depresivo mayor, con historia familiar de trastorno bipolar (DSM-IV trastorno depresivo mayor).
- Tipo VI. Episodio maniaco sin depresión (DSM-IV trastorno bipolar 1, episodio maniaco único).

En relación al curso, hay que definir:

- Ciclos lentos: presencia de 1 a 3 ciclos anuales.
- Ciclos rápidos: presencia de 4 o más ciclos anuales.
- Curso continuo o circular: sin períodos de eutimia.
- Patrón estacional: se polariza en determinadas estaciones del año; suele desencadenarse la manía o hipomanía en primavera o verano y la depresión en otoño o invierno.

El hecho de que casi el 100 % de los pacientes bipolares tengan recurrencia de la enfermedad, sumado a que la enfermedad bipolar está asociada a un alto grado de morbimortalidad, cuando no hay un diagnóstico y tratamiento tempranos, hacen que las drogas antimaníacas sean indiscutibles. Las drogas estabilizadoras del ánimo o anticiclantes son aquellas que disminuyen la frecuencia y/o intensidad de los episodios maniacos, hipomaniacos, depresivos o mixtos en pacientes bipolares, y que no incrementan la frecuencia o severidad de alguno de los subtipos que pueden aparecer en el curso del trastorno. Ellas son: el carbonato de litio, cierto tipo de anticonvulsivantes y otros fármacos (bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la monoaminooxidasa-A, antagonistas de la aldosterona, hormonas tiroideas y electroconvulsivoterapia).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio

Carbonato de litio

Julio Moizeszowicz, Gabriel Handlarz, Guillermo Dorado

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-2. Historia

7-2. Historia

Su utilidad como antimaníaco no fue casual. Durante su reclusión, en la Segunda Guerra Mundial, Cade consideró que existía una relación entre las sales de uratos y las conductas maniacas que presentaban sus compañeros de prisión.

El litio, metal alcalino del grupo IA en la tabla de los elementos, no se encuentra libre en la naturaleza. Se atribuye su descubrimiento a Afwerdson en Suecia, en 1817. Durante todo el siglo XIX, el litio fue utilizado para el tratamiento de la enfermedad artrítica.

A partir de 1900 se lo utilizó en la profilaxis de la depresión y como antiepiléptico o hipnótico.

El antecedente más nefasto de la historia del litio se remonta a los años 1940, cuando se lo indicaba como sustituto de la sal común en pacientes cardiopatas, con innumerables casos de intoxicaciones y muertes, por lo que su venta fue prohibida en Estados Unidos.

John Cade (1912-1980), un psiquiatra australiano prisionero de guerra durante la Segunda Guerra Mundial, observó la aparición de cambios conductuales y psicóticos en sus compañeros de reclusión. En 1949, se interesó en la posible etiología metabólica de las enfermedades mentales. Inyectó orina de pacientes psiquiátricos en cerdos de Guinea, con la esperanza de identificar el origen de estos trastornos. Creyendo que el ácido úrico era responsable de síntomas maniacos estudió las sales de litio, por ser éstas las más solubles de las sales del ácido úrico. Comprobó sus efectos letárgicos y tranquilizantes en los animales de experimentación utilizados.

Recién en 1954, Schou realizó el primer estudio doble ciego, utilizando litio en la manía

aguda. Desde entonces, el interés por el litio ha aumentado de manera explosiva a partir de la década del 60.

En Estados Unidos, su uso fue permitido por la FDA sólo a partir de 1970 para el tratamiento de la manía aguda y en 1974, como profiláctico del trastorno bipolar.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-3. Estructura química 7-3. Estructura química

Se desconoce su función fisiológica en el organismo, pero se lo halla en una concentración de 10 a 40 ugr/ l.

El litio pertenece al grupo de metales alcalinos; es el más liviano de ellos.

Comparte el grupo con el Sodio, el Rubidio, el Potasio y el Cesio. Es abundante en algunas aguas minerales de manantiales alcalinos.

Su estructura electrónica y la alta densidad de carga positiva en su núcleo, hacen que sea una sustancia extremadamente activa.

Presenta un radio iónico similar al del calcio y el magnesio y su estructura atómica y molecular le permite un acceso directo a los canales de Na. Como metal, no se halla libre en la naturaleza, sino como compuesto de sales monovalentes. Es activo en forma de ion Li^+ , por lo que todas las sales tienen la misma acción farmacológica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-4. Farmacocinética 7-4. Farmacocinética

Es el único psicofármaco que se difunde libremente a través de la

membrana citoplasmática, por mecanismos iónicos directos.

La única vía de utilización del litio es la oral. Su absorción se realiza de forma completa en la mucosa digestiva como iones libres, completándose al cabo de 8 horas. Su biodisponibilidad es de 100 %.

El pico de concentración plasmática se alcanza entre 1 y 4 horas, atribuyéndosele la aparición de ciertos efectos secundarios (náuseas, irritación gastrointestinal, tenesmo rectal, temblor). Los preparados de liberación lenta, disponibles en otros países, permiten retardar la absorción y disminuir la intensidad de estos efectos secundarios.

El litio se difunde de forma relativamente lenta a través de las membranas celulares. Los gradientes de concentración son mucho más pequeños que los correspondientes al sodio y al potasio. No se une a las proteínas plasmáticas. El pasaje de la barrera hematoencefálica es lento y por difusión pasiva. En el LCR, el litio tiene una concentración 40-50 % menor que la plasmática.

La vida media en el adulto es de 24 horas, y de 36 en el anciano, aproximadamente. El equilibrio en la distribución se alcanza entre 5 y 7 días, luego de instaurado el tratamiento de forma continuada.

La eliminación se realiza en dos fases: una inicial, cuya duración es entre 6 y 12 horas (30-60 %) y una lenta de 10-14 días.

En 1972, algunos investigadores comprobaron que en ciertos enfermos existía una relación entre el litio dosado en glóbulos rojos y el litio plasmático, oscilando entre 5 y 40 %. Los pacientes que presentaban recaídas de tipo, maníaco o depresivo tenían un cociente bajo de la relación litio en glóbulos rojos/litio plasmático. Se sugirió así que el eritrocito, a semejanza de la neurona, tenía en estos pacientes una alteración en la bomba de sodio.

Se pudo establecer una relación entre ciertos efectos colaterales, como por ejemplo la neurotoxicidad, y la presencia de niveles altos de litio en los glóbulos rojos. Aunque todavía no se ha determinado de forma concluyente la utilidad de este tipo de dosificación, hay un grupo de enfermos cuyo cociente litio en glóbulos rojos/litio plasmático aumenta luego de la mejoría clínica.

El litio pasa a la leche materna entre un 30 y 100 %.

Durante mucho tiempo se pensó que los cambios climáticos, la deshidratación y la pérdida de sodio incrementaban los valores séricos de litio.

Algunos pacientes que toman regularmente litio y practican deportes incrementan marcadamente la sudoración con disminución de sus litemias.

PSIKOLIBRO

En una experiencia realizada en corredores a quienes se les administraron 900 mg de litio durante 4 días, se determinó la litemia -luego de correr 20 km- se encontró que había descendido, y que la eliminación de litio en el sudor era mayor que la de sodio.

En pacientes bipolares tratados con litio luego de haber corrido 5 millas, las litemias descendieron a 0,7 mEq/l, de valores previos de 1 mEq/l. Los niveles de litio en el sudor eran de 2,2 mEq/l.

Por lo tanto, en condiciones de intensa sudoración, la concentración sanguínea de litio tiende a declinar.

A diferencia de la mayoría de los psicofármacos, el litio no presenta metabolitos activos. La eliminación de una dosis oral es renal en el 95 %; el 5 % restante se elimina por saliva, heces y sudoración. Se ha intentado correlacionar los niveles de litio en saliva con su concentración plasmática, pero los resultados han sido controvertidos.

El 70-80 % del litio filtrado en el nivel glomerular se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal. El clearance de litio corresponde al 20 % del de la creatinina; en el adulto es de 15-30 ml/min.

Cuando se interrumpe un tratamiento, el litio se elimina de forma rápida; los niveles plasmáticos caen en las primeras 12-24 horas, manteniéndose este ritmo de eliminación por 5-6 días.

Un aumento en la carga de sodio incrementa la eliminación de litio. Es por esto que ante niveles tóxicos de litio, las primeras medidas terapéuticas consisten en administrar sal común o soluciones salinas por vía parenteral.

En síntesis, la farmacocinética del litio es variable, pero es estable en un mismo individuo. Se deben siempre tener en cuenta las modificaciones por cambios hidroeléctricos y las posibles interacciones con otros fármacos (diuréticos, tiazídicos, aminofilina, etc.).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-5. Mecanismo de acción **7-5. Mecanismo de acción**

El litio actuaría por dos mecanismos: por acciones iónicas directas y por efectos sobre diferentes vías de transducción y transcripción intracelular (proteína G, proteinoquinasa C y factores de transcripción).

Las acciones del litio pueden agruparse de la siguiente manera:

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-5. Mecanismo de acción / a) Efectos sobre el ritmo circadiano

a) Efectos sobre el ritmo circadiano

Los distintos ritmos circadianos (ciclo sueño-vigilia, movimientos oculares rápidos del dormir, temperatura corporal, secreción de cortisol) se encuentran alterados en los trastornos afectivos. Por ejemplo, en los estados depresivos se adelantan, mientras que en la manía siguen un patrón anárquico. El litio lentifica el ciclo sueño-vigilia en sujetos sanos por lo que se cree que la acción sobre estos ritmos podría ser, en parte, responsable de su eficacia clínica, al menos en el tratamiento de ciertos trastornos afectivos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-5. Mecanismo de acción / b) Efectos sobre la neurotransmisión

b) Efectos sobre la neurotransmisión

- Acciones sobre el GABA.

El litio produce un incremento de la actividad GABA en el SNC

En pacientes bipolares -en fase depresiva-, se encuentran disminuidos los niveles del GABA, y en la fase maníaca se hallan normal o ligeramente incrementados.

Los niveles elevados de GABA se asociarían a los síntomas maníacos, por lo que el efecto antimaniaco del litio no estaría relacionado con el GABA.

- Acciones sobre la acetilcolina.

El litio incrementa el transporte de la colina en las terminales nerviosas, sobre todo en el nivel del hipocampo durante la fase de comienzo del tratamiento. Este efecto se revierte con la administración crónica de litio. Según algunos autores, existe un incremento en la concentración, en la síntesis y en el turn-over de la acetilcolina, tanto en la corteza como en el cerebro medio y el hipocampo.

- Acciones sobre las catecolaminas.

La mayoría de los estudios revelan ausencia de cambios en el nivel de la síntesis, pero coinciden en el aumento de la recaptación.

Se produce un incremento de la actividad presináptica (regulación ascendente) y una

disminución de la actividad del receptor beta-postsináptico (regulación descendente), posiblemente por efecto de la adenilciclase dependiente.

Sobre la dopamina, el litio incrementa el turn-over de la vía hipotálamo-tubero- infundibular. Además, bloquea la supersensibilidad del receptor dopaminérgico, producido por el haloperidol. Por disminuir la transmisión dopaminérgica pre y post-sináptica, se lo postula como antimaníaco.

Facilita la liberación de noradrenalina. Produce una subsensibilidad del receptor alfa-2 presináptico y disminuye la respuesta beta-adrenérgica mediada por el AMPc, alterando así la sensibilidad del receptor.

- Acciones sobre la serotonina

Inicialmente se produce un incremento de la captación del triptófano en la sinapsis. Luego, aumenta la síntesis de serotonina, fenómeno que se revierte con la administración crónica del litio. El metabolismo se encuentra incrementado, con disminución de los depósitos. Algunos autores sugieren que existe una relación entre el efecto antiagresivo del litio y los niveles incrementados de serotonina, evidenciada por un aumento del turn-over y de los niveles de 5-HIA.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-5. Mecanismo de acción / c) Efectos neuroendocrinos

c) Efectos neuroendocrinos

El litio disminuye los niveles de testosterona, con un aumento compensatorio de la hormona luteinizante. Este efecto se ha relacionado con la acción antiagresiva.

Actúa, además, en el nivel de las hormonas tiroideas, disminuyendo los niveles séricos y de la glándula pineal, produciendo una hiperplasia parenquimatosa con aumento de los niveles de melatonina, relacionada con los ritmos circadianos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-5. Mecanismo de acción / d) Efectos celulares y en el nivel de membrana

d) Efectos celulares y en el nivel de membrana

El litio puede reemplazar al sodio, el potasio, el calcio y el magnesio en el nivel intracelular,

interfiere los procesos de transporte de membrana y bloquea las activaciones enzimáticas, de las cuales la más conocida es la inhibición selectiva de la adenilciclase noradrenalina sensible, que puede ser antagonizada por el magnesio, y probablemente por el calcio, de forma competitiva. Ello inhibe la síntesis de AMP cíclico o segundo mensajero, alterando así la cadena de neurotransmisión.

El calcio es el principal catión involucrado en los fenómenos de transmisión de información intracelular. Es necesario para la activación de distintas enzimas, como la proteinquinasa C y las calmodulina-calcio-dependientes, que son mediadores de toda la información.

Para la movilización del calcio intracelular de los depósitos, es necesaria la activación del inositol trifosfato (ITP 3) y del diacil-glicerol (DAG). Estos se forman a partir de la hidrolización del fosfatidil-inositol-bisfosfato, generado por un mecanismo proteína G dependiente, resultado de la unión del receptor con su ligando y consecuente activación de la fosfolipasa C.

El fosfatidil-inositol tiene como principal sustrato al inositol. Éste es un isómero de la glucosa que no atraviesa la barrera hematoencefálica; por lo tanto, su única fuente es la síntesis endógena a partir de la glucosa o por la hidrólisis de los fosfatidil-inositoles.

El litio inhibe las enzimas que hidrolizan los fosfatidil-inositoles y disminuye la formación de inositol libre, necesario para la continuación del ciclo. La inhibición realizada por el litio es de la hidrólisis del inositol- fosfato a inositol, produciendo a nivel cerebral una depleción de inositol con el compromiso para la síntesis de fosfolípidos, inositol trifosfato y diacilglicerol.

Esta acción del litio ha sido postulada como uno de los probables mecanismos de acción subyacentes a su efecto clínico (hipótesis de la depleción de inositol).

En un estudio se midió el nivel de inositol en distintas áreas del cerebro de ratas, luego de administrar litio en forma aguda y crónica. Se comprobó que la disminución del inositol en forma crónica es sólo evidente en el hipotálamo. Ello podría relacionarse con los efectos estresores sobre el eje HPA .

Los pacientes que presentan un episodio maníaco agudo muestran un aumento en la retención de sodio, tanto corporal total como a nivel intracelular y un incremento de las concentraciones de calcio libre intracelular.

Se ha propuesto que la actividad de la bomba de ATPasa, de sodio y potasio dependiente se encuentra alterada en los pacientes bipolares. Esto originó una atractiva hipótesis sobre la patogénesis de esta enfermedad, encontrándose una disminución generalizada de la actividad enzimática en este nivel.

La bomba de ATPasa es necesaria para poder restablecer el gradiente electroquímico, luego de cada despolarización y mantener la capacitancia, para la actividad eléctrica normal de los tejidos.

En la enfermedad bipolar, se produciría un aumento del sodio intracelular, como resultado de la menor actividad de la bomba, con una lentificación del egreso de calcio intracelular, a

través de la bomba de Na-Ca, con un incremento de los niveles intracelulares de Ca.

Paralelamente, el aumento del Na intracelular activa el turnover del fosfatidil inositol (PI), proceso que requiere una mayor disponibilidad de Ca extracelular. Como consecuencia, los mecanismos en cascada de neurotransmisión intracelulares se amplifican y distorsionan.

El litio puede desplazar al Na intracelular por competencia iónica directa. Acelera el eflujo de calcio y lentifica el turnover de PI.

La disminución del inositol libre lentifica la degradación de] diacilglicerol (DAG), incremento que contribuye a la corrección de la actividad de la bomba de Na y Ca y bloqueando la hiperfunción de la transducción celular (proteína G), las proteinoquinasas y a factores de transcripción celular.

Esta hipótesis justifica el uso de los bloqueadores cálcicos en la terapia de estos pacientes.

Existe en el plasma humano un inhibidor endógeno de la bomba de ATPasa (ouabin-like compound, OLC). Este compuesto endógeno, que se sintetiza en las suprarrenales, es inmunológicamente similar a la ouabaína, resultando una nueva y atractiva posibilidad de investigación en la patogénesis de la enfermedad bipolar (53).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaniacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-6. Efectos adversos **7-6. Efectos adversos**

Existe cierta renuencia, por parte de los profesionales y pacientes, a emplear el litio.

Ello se debe a la historia de toxicidad y teratogenicidad del ion, pero también al desconocimiento y a la forma de tratamiento de sus efectos adversos.

En general, estas acciones colaterales son manejables clínicamente siguiendo las conductas adecuadas

Los beneficios del litio, en ciertas afecciones, no han sido aún superados, por lo que este temor no debería impedir que los pacientes se beneficiaran con su empleo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaniacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-6. Efectos adversos / 1) Renales

El litio se excreta en un 95 % por el riñón, según los cambios en el volumen del filtrado glomerular y del balance de sodio.

La mayoría de los pacientes que padecen de enfermedades tratables con litio son mayores de 40-45 años; en esa edad es común que la suficiencia renal y cardíaca esté disminuida.

Antes de iniciar un tratamiento con litio es conveniente obtener una detallada historia del paciente, evaluar la función renal y recomendar que se mantenga una adecuada ingesta de líquidos, particularmente si tiene poliuria.

El clearance de creatinina y la ausencia de albúmina en la orina indicarían la suficiencia de la filtración glomerular

Por otra parte, la presencia aumentada en la orina de beta-2-microglobulina, que normalmente es reabsorbida por el túbulo proximal, indicaría una lesión tubular.

El 70-80 % del litio filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal; le sigue el sodio, por lo que los cambios en el balance de sodio afectan la reabsorción del litio.

Con un balance negativo de sodio comienza el aumento compensatorio de su reabsorción en el túbulo proximal, que se acompaña con un aumento de la reabsorción del litio, con los peligros de intoxicación que esto puede llegar a ocasionar.

Las lesiones renales se caracterizan por presentar atrofia glomerular y fibrosis intersticial, que retrogradan si se suspende el litio. Algunos investigadores sostienen que es preferible la administración de dosis únicas, pues son las elevadas concentraciones plasmáticas del litio con la deshidratación las que producen las alteraciones.

El tratamiento con litio está contraindicado en la insuficiencia renal aguda. Sin embargo, se puede usar en la insuficiencia renal crónica, si ésta no es muy severa. Hay informes de pacientes dializados con cuadros maniacos e hipomaniacos, que fueron tratados con éxito con una dosis de litio durante o después de la diálisis; incluso se ha utilizado el litio para la manía secundaria al tratamiento con precinisona-azatioprina, luego del trasplante renal.

Después de un año de tratamiento se establece una disminución del 10-20 % de la filtración glomerular.

En un alto porcentaje de los pacientes tratados con litio ocurren distintos grados de alteración de la excreción del volumen urinario.

La poliuria y la polidipsia son frecuentes, pero sólo llegan a una diabetes insípida nefrogénica entre el 12 y 20 % de los casos, con volúmenes urinarios mayores que los tres

P S I K O L I B R O

litros diarios.

La poliuria puede ir acompañada por nicturia, pero rara vez por incontinencia. La polidipsia es secundaria a los cambios de fisiología renal y al aumento de renina.

El litio inhibe la acción de la hormona antidiurética por un mecanismo competitivo con el magnesio. El AMPc es inhibido por el sistema proteína-G dependiente, que permite la acción de la hormona antidiurética.

Al no poder actuar la hormona antidiurética en su función sobre la permeabilidad al agua, a nivel de la membrana celular, aumenta el volumen, baja la osmolaridad y se produce la poliuria por las siguientes causas:

- por un mecanismo fisiológico, transitorio y dosis dependiente, relacionado con el poder de hidratación del litio (cuando se excreta por el riñón, arrastra moléculas de agua), y
- por la interferencia sobre la hormona antidiurética (diabetes insípida nefrogénica).

Debido a que la excreción urinaria de litio produce una pérdida importante de agua corporal, los fármacos que retienen litio producen una disminución de la poliuria.

Para controlar estos síntomas, se puede recurrir a las siguientes medidas:

1. Reducir la dosis; litemias de 0,45-0,75 mEq/ l disminuyen la poliuria y suelen ser terapéuticas.
2. Administrar la droga en una sola toma diaria.
3. Agregar potasio a la dieta (bananas, leche o compuestos de potasio suplementario), 10-20 mEq/1 por día para reducir la poliuria.
4. Emplear amiloride (diurético inhibidor de la excreción de potasio) en dosis iniciales de 10 mg por día. Si se lo usa, las dosis de litio deben ser menores y serán necesarias litemias de control.
Si no se controlara la poliuria con 20 mg de amiloride, es conveniente el agregado de una tiazida.
5. Indometacina: la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PGE2) disminuiría el flujo sanguíneo renal y la poliuria. No se recomienda su uso de manera continuada.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaniacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-6. Efectos adversos / 2) Cardiovasculares

El efecto más descrito es un cambio no significativo en la repolarización ventricular, que aparece en el electrocardiograma.

En alrededor del 15 % de los pacientes tratados y dependiendo de la dosis puede aparecer aplanamiento o inversión de la onda T, similares a los observados en la hipokalemia. Aparecen en las primeras semanas; permanecen constantes o bien desaparecen de forma espontánea.

Con litemias de niveles tóxicos, se ha observado descenso en el segmento S-T, prolongación del intervalo Q-T, ensanchamiento del complejo QRS, T picudas; estas alteraciones electrocardiográficas son similares a las que aparecen en la hiperkalemia.

Se han descrito arritmias de distinto tipo en pacientes con patología preexistente o con litemias tóxicas. Sus efectos cardiovasculares se asocian a cambios en el potasio intracelular, con interacciones con el metabolismo del magnesio y del calcio.

Se han informado cambios reversibles en la función del nódulo sinusal, taquicardia sinusa, bradicardia, bloqueos aurículo-ventriculares, extrasístoles ventriculares, fibrilación ventricular, etc.

En pacientes con patología cardiovascular hay que realizar monitoreos más frecuentes y recordar su mayor riesgo de intoxicación por trastornos hidroelectrolíticos, dietas con bajo contenido de sodio, diuréticos asociados, etcétera.

La contraindicación del tratamiento con litio varía según los autores, pero la enfermedad del nódulo sinusal sería una de ellas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaniacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-6. Efectos adversos / 3) Tiroides

La incidencia de efectos en el nivel tiroideo -más común en la mujer- oscila entre el 5 y el 15 % de los pacientes tratados a largo plazo.

PSIKOLIBRO

El mecanismo subyacente es la disminución de la liberación de hormona tiroidea, posiblemente por estabilización de microtúbulos, mecanismo AMPc-dependiente. Esto determina un aumento de la síntesis y liberación de la hormona liberadora de tirotrófina (TRH), con incremento de la liberación de la tirotrófica (TSH).

En la mayoría de los pacientes tratados, los mecanismos compensatorios son adecuados; puede existir un ligero aumento del tamaño glandular. En algunos pacientes puede desarrollarse bocio.

En los casos de enfermedad previa (tiroiditis, bocio, etc.) o predisposición genética, la glándula puede no ser capaz de compensar la disminución de hormona circulante, desencadenándose, entonces, hipotiroidismo clínico.

El litio impide la captación de yodo por la glándula tiroidea, la iodización periférica de la triiodotironina (T3) y de la tirosina (T4), y los efectos de la hormona tirotrófica (TSH).

Produce la disminución de los niveles de T3, T4, PBI (protein bound iodine) y aumento de la TSH y de la respuesta de la TSH a la TRH.

Se cree que podría haber una relación entre anomalías tiroideas y celiadores rápidos.

Además de la evaluación, previa a la instauración del tratamiento con litio, que incluye determinación de niveles de T3, T4, T4 libre, TSH y anticuerpos antitiroideos, se sugiere monitorear cada 6 a 12 meses los niveles de TSH.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-6. Efectos adversos / 4) Neurológicos

En el comienzo del tratamiento pueden aparecer trastornos leves como letargo, disforia y disminución de la espontaneidad.

Pero el efecto secundario característico de litio es un temblor fino en las manos, que se agrava con el cansancio, la ansiedad y la cafeína, y puede entorpecer la realización de tareas delicadas. Disminuye con el pasar del tiempo. El temblor distal es más frecuente en pacientes con antecedentes de temblores esenciales o familiares.

En caso de que el temblor persista, se pueden implementar algunas de las siguientes

medidas para atenuarlo:

- disminución de la dosis,
- exclusión de la cafeína de la dieta,
- indicar preparados de liberación lenta,
- uso de beta-bloqueantes (propranolol) en dosis de 40-160 mg/d administradas de forma fraccionada, ya que este tipo de temblor no responde a los antiparkinsonianos ni a los anticolinérgicos.

Las estadísticas varían entre 30 y 40 % para las primeras semanas. Persiste en el 4 % de los pacientes luego de 2 años de tratamiento.

Es muy útil informar al enfermo acerca de esta dificultad antes que aparezca, y aclararle la posibilidad de que el temblor remita a fin de que no abandone la medicación ante las primeras molestias.

La debilidad muscular desaparece de forma espontánea y no necesita tratamiento; se han descrito síntomas miasténiformes y el litio puede potenciar la acción de los relajantes musculares.

En algunos estudios se hallaron ondas lentas y prolongación de los potenciales evocados en el ECG (18).

Los síntomas de neurotoxicidad no aparecen con litemias dentro del rango terapéutico; con 1,5 mEq/l comienzan a aparecer algunos (desorientación, somnolencia, disartria) y con 2 mEq/l o más el cuadro es grave (alteraciones cerebelosas, disartria, nistagmo, ataxia y convulsiones).

La neurotoxicidad del litio asociado a neurolépticos fue descrita a partir de algunos casos informados en 1974. Es un síndrome caracterizado por delirio, disfunción cerebelosa, síntomas extrapiramidales y, en algunos casos, inestabilidad autonómica. La dosificación que se usó en esos pacientes (1500 mg de carbonato de litio y hasta 60 mg/día de haloperidol) no es la habitual en nuestro medio, ni siquiera en casos de crisis maníacas agudas. Se desconoce la causa de esta grave toxicidad, que determina destrucción neuronal y disquinesia tardía.

Más adelante se llegó a la conclusión de que los síntomas atribuidos a la combinación del litio con los neurolépticos correspondían a los picos de dosis altas de haloperidol solo o en combinación con anticolinérgicos, por lo que se sugiere que con los datos disponibles hasta el presente se puede utilizar la combinación de litio y neurolépticos de manera segura.

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-6. Efectos adversos / 5) Aumento de peso

5) Aumento de peso

Es un índice de la mejoría clínica del enfermo. Sin embargo, el litio produce aumento del apetito y de la ingesta alimentaria -en especial hidrocarbonada- por causas que aún se desconocen. Esta acción podría deberse a un factor hipotalámico (como ocurre en el caso de la inhibición de la hormona antidiurética) y a una modificación del metabolismo hidrocarbonado, que provoca una curva de tolerancia a la glucosa de tipo diabético.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-6. Efectos adversos / 6) Dermatológicos

6) Dermatológicos

Sobre la piel las lesiones son esporádicas y reversibles al suspender el litio. Las erupciones eritematosas, maculopapulares y acneiformes pueden aparecer en pacientes predispuestos a reacciones dermatológicas.

Se han observado reactivaciones de procesos psoriásicos compensados o latentes. El riesgo es mayor en mujeres, y durante el primer año de tratamiento con litio.

En un estudio comparativo entre pacientes que eran tratados con litio por dos semanas, con otros que tomaban otros psicofármacos, el 34 % de los tratados con litio tenían manifestaciones cutáneas, contra el 14 % del grupo no tratado.

Algunas de las reacciones pueden atribuirse a los excipientes contenidos en las preparaciones con litio, y otras, a las alteraciones tiroideas.

El acné y la psoriasis podrían desencadenarse cuando el litio, al actuar sobre el número, la movilidad y la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares, aumenta su circulación, su turn-over y su migración. El aumento de la cantidad de leucocitos depende de la acción del litio sobre las células madre (unidad de cofactor de fosfatasa). La acción directa e indirecta de los leucocitos en la epidermis aceleraría la proliferación celular.

Los desórdenes afectivos tienen efectos sobre el cabello, modificando los niveles de ciertas sustancias que lo conforman, como la yodina, el molibdeno, el selenio, el bario y el vanadio. Se ha encontrado que todos ellos están aumentados en pacientes maniaco-depresivos tratados o en remisión.

El litio se acumula en el cabello. Cerca del 42 % de pacientes tratados con litio observaron cambios en sus cabellos; las descripciones incluyen pérdida de cabello, cambio de textura, color, etcétera.

Si ello ocurriera se recomienda, luego de estudiar otras causas de pérdida de cabello, observar si hay remisión espontánea antes de reducirlo o suspenderlo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-6. Efectos adversos / 7) Gastrointestinales

7) Gastrointestinales

Los efectos adversos gastrointestinales pueden presentarse aún dentro de rangos terapéuticos, y no son necesariamente un signo de toxicidad.

Algunos pacientes experimentan en las primeras semanas de recibir tratamiento con litio síntomas digestivos: náuseas, vómitos, deposiciones blandas, dolor abdominal. Estos síntomas suelen disminuir con el curso del tratamiento o con medidas apropiadas: dosis más fraccionadas y/o menores, tomas nocturnas, utilización de preparados de liberación lenta, etc.

Estudios realizados en ratas mostraron un incremento de la captación de d-glucosa, aminoácidos, agua y varios electrolitos (Na, Cl, K) en el intestino, en comparación con los grupos de control.

Las náuseas y los vómitos son más comunes en pacientes que toman preparados de absorción rápida; aparecen después de unas horas de la ingesta, y coinciden con el pico plasmático del litio. Disminuyen cuando baja el nivel sérico. En estos casos, es conveniente administrar preparados de liberación lenta.

Algunas investigaciones demostraron la acción del litio sobre las úlceras gástricas, donde podría tener un efecto beneficioso. Esta acción se debería a que el litio disminuiría la liberación de gastrina sérica en condiciones basales y luego de la estimulación alimentaria

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-6. Efectos adversos / 8) Metabolismo mineral

mineral

8) Metabolismo mineral

El litio puede reemplazar al sodio en algunos mecanismos de transporte activo, pero es

extraído del interior de las células con menos eficacia que el sodio.

En el primer día, después de la administración de litio se produce eliminación aumentada de sodio en la diuresis. Del tercero al quinto día se retiene sodio, debido a la disminución de la excreción urinaria y al incremento de la aldosterona.

Si se aumenta la dosis de litio y se mantiene constante la ingesta de sodio, se puede ocasionar un aumento de la natruresis -con la consiguiente elevación del nivel sérico del litio-, debido a la disminución de la reabsorción del sodio en el túbulo proximal, en el contorneado distal y en los colectores. El litio impediría la acción de la aldosterona. El retorno a niveles normales del balance del sodio se debería a mecanismos compensatorios del sistema renina.

El litio inhibe la reabsorción del potasio en el túbulo proximal y la excreción máxima en el túbulo distal. La excreción urinaria es similar a la del sodio, pero de menor magnitud.

Entre los pacientes tratados con litio, se halló un aumento del potasio corporal en maníacos y un descenso en depresivos.

Los cambios en la onda T del electrocardiograma recuerdan los cambios por hipokalemia.

La administración del litio aumentaría los niveles séricos y la excreción de magnesio. Algunos autores le asignan un efecto antimaniaco, dado que actuaría como regulador de numerosas enzimas en el nivel intracelular. El metabolismo del calcio está controlado por la paratohormona (PTH), que actúa en los niveles renal y óseo en conjunción con la vitamina D.

El aumento del calcio sérico se observa después del tratamiento con litio, por aumento de la reabsorción renal. El litio actuaría en el nivel de la glándula paratiroides, alterando su sensibilidad; se necesitan niveles más elevados de calcio para inhibir la producción de PTH. También se ha encontrado en algunos estudios aumento en los niveles de calcitonina.

Es importante destacar que, si bien los cambios en la función de la paratiroides y del calcio son comunes, las manifestaciones clínicas no lo son.

Un hiperparatiroidismo clínico ocurre con muy poca frecuencia y tiene relación con patologías preexistentes. No se han descrito enfermedades óseas ni aumento de fracturas por uso del litio.

anticicantes / Carbonato de litio / 7-6. Efectos adversos / 9) En el embarazo y el recién nacido (ver cap. 17)

9) En el embarazo y el recién nacido (ver cap. 17)

Las pacientes bipolares plantean una delicada situación de manejo médico frente a la posibilidad, buscada o accidental, de un embarazo. Esta situación plantea riesgos para la madre y el feto: para la primera, el mayor riesgo de descompensaciones de su patología. Para el feto, la toxicidad, sobre todo, durante el primer trimestre de gestación y en el período neonatal. Por tal motivo, se recomienda realizar el test de embarazo a toda mujer en edad fértil, previo a la instauración de un tratamiento con litio.

Debe tenerse en cuenta que durante el embarazo se modifica la fisiología renal, con un incremento de la filtración glomerular. Esto determina que las dosis de litio a utilizar deben ser mayores para mantener litemias útiles.

La acción teratogénica del litio durante el primer trimestre de embarazo ha sido bien establecida, por lo que es necesario advertir de este tipo de riesgo a las mujeres en edad fértil, que reciben este tratamiento.

Se observó una incidencia inusual de enfermedad de Ebstein (alteración congénita de la válvula tricúspide con insuficiencia tricúspidea, ductus arterioso persistente, hipoplasia del ventrículo derecho, estenosis o atresia pulmonar, prolapso de válvula mitral y síndrome de Wolf Parkinson White). La enfermedad se puede diagnosticar con un ecocardiograma que se realiza en la semana 23 a de gestación.

Los estudios actuales contradicen los iniciales, mostrando un aumento mucho menor en estas malformaciones.

Actualmente se considera que el riesgo de la enfermedad de Ebstein, en pacientes que reciben litio durante el primer trimestre de embarazo, es 10 a 20 veces mayor que en la población general, siendo de 1/20.000 en la población general y de 1/1.000-2.000, en pacientes que están expuestos a litio durante el primer trimestre.

Se demostró que se pueden prevenir las recaídas maternas, utilizando estabilizadores del ánimo.

Las posibilidades de recaídas en puerperio, en pacientes con enfermedad bipolar varían en un rango de 20 a 50 % (ver criterios para el uso del litio en cap. 17).

Se estima que el riesgo de recaída en el posparto es del 50 % en un grupo de mujeres con diagnóstico previo de enfermedad maniaco-depresiva.

El período de posparto ha sido descrito como tiempo de riesgo para desarrollar trastornos afectivos. La combinación de factores psicosociales, cambios hormonales y una historia de trastornos psiquiátricos puede resultar en una enfermedad puerperal. Teniendo la evidencia de que el riesgo de ocasionar malformaciones, congénitas por exposición al litio no es tan elevada, como se pensaba y el riesgo de inestabilidad afectiva por la

discontinuación del litio, muchos pacientes eligen continuar tomando litio durante el embarazo y el parto. El beneficio de las mujeres, que no sufrieron recaídas del trastorno biPolar, tratadas con litio durante el puerperio vs. las que no lo tomaron fue evidente (7,1 % vs- 61,5 %).

Es recomendable suspender el tratamiento con litio 48-72 horas antes de la inducción del parto para evitar la toxicidad neonatal; inmediatamente después, deberá reinstaurarse el tratamiento, estando contraindicada la lactancia.

La toxicidad neonatal del litio se manifiesta por puntajes de APGAR bajos con hipotonía, cianosis y bradicardia. También han sido publicados casos de anomalías cardíacas, renales y endocrinas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-7. Formas de tratamiento

7-7. Formas de tratamiento

Se debe chequear la función tiroidea, la renal y el ECG antes de iniciar el tratamiento con litio. Se debe agregar, en las mujeres en la edad fértil, un test de embarazo.

Como debiera realizarse actualmente antes de cualquier prescripción psicofarmacológica, sugerimos implementar protocolos de consentimiento informado, tanto para los pacientes como sus familiares, previamente a la prescripción del litio.

Antes de administrar litio, es necesaria una completa evaluación clínica del paciente, incluyendo hemograma y el estudio de las funciones renal, tiroidea y cardíaca.

En el hemograma se prestará atención a los valores basales de glóbulos blancos, ya que es frecuente la aparición de leucocitosis con la administración crónica del litio.

Para la evaluación de la función renal, deberá descartarse patología clínica preexistente que pueda afectar la normal eliminación del litio; para ello se solicitará el análisis de orina completo (para descartar infecciones, presencia de cilindros hialinos indicadores de lesión tubular, etc.), uremia y clearance de creatinina (capacidad de filtración glomerular).

La función tiroidea deberá ser evaluada para descartar patología previa, ya que el litio

puede producir bocio eutiroideo o hipotiroidismo clínico. Se necesitan valores basales de T3, T4, T4 libre, TSH y anticuerpos anti-tiroideos.

La función cardíaca se evaluará mediante un ECG para descartar trastornos de la conducción.

Debe informarse al paciente acerca de los efectos de la dieta sobre la concentración plasmática del litio. El conocimiento de los hábitos alimentarios del enfermo es importante para evaluar su ingesta de sodio,

Por ejemplo, un régimen alimentario estándar aporta entre 4 y 6 gramos diarios de sodio. En los regímenes pobres en sodio, este aporte puede ser inferior a 1 gramo diario. Así, por ejemplo, un pocillo de café con crema contiene 13 mg de sodio; la Coca-Cola 70 mg/litro y la Pepsi-Cola 9 10 mg/litro. Es particularmente útil tener en cuenta estos datos en aquellos pacientes con hipertensión arterial, con dietas hiposódicas y/o tratamientos medicamentosos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-8. Tratamiento del episodio agudo

7-8. Tratamiento del episodio agudo

En el episodio agudo, el litio sigue siendo el fármaco de primera elección; aunque sea necesaria la ayuda de antipsicóticos en esta primera etapa.

La imposibilidad de realizar una psicoterapia directa (irritabilidad, verborrea, fuga de ideas, agresividad, insomnio) y la necesidad de actuar antes de los siete días, hacen perentoria la administración de litio con antipsicóticos por vía oral o parenteral.

Desde el comienzo del tratamiento hasta la aparición de los efectos clínicos transcurre un período de latencia variable, observándose de un 70 a 80 % de eficacia entre 10 y 14 días.

Empíricamente, puede comenzarse con 600 mg/día en dos tomas y realizar una litemia a los 5 o 7 días, momento en que se alcanza el equilibrio en la distribución. Una vez hecha la corrección de la dosis, deberán monitorearse las litemias semanalmente durante el primer

mes, quincenalmente durante el segundo y tercer mes, mensualmente del cuarto al sexto mes y trimestralmente mientras se mantenga el tratamiento.

Debe procurarse alcanzar valores de litemia entre 0,8 y 1 mEq/ 1. Para realizar las litemias, es conveniente que la extracción sanguínea se realice 12 horas después de la última toma del medicamento, momento en el cual se expresarán los valores más bajos.

Clínicamente, puede predecirse una buena respuesta al tratamiento con litio cuando existen antecedentes heredofamiliares de trastornos afectivos, menos de 4 episodios por año con edades entre 20 y 40 años,

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-9. Tratamiento le mantenimiento o sostén 7-9. Tratamiento le mantenimiento o sostén.

El objetivo de esta etapa de tratamiento es suprimir o disminuir la frecuencia de los episodios agudos (maníacos o depresivos), su severidad y su duración.

Una vez que la fase aguda ha remitido, se realizará un tratamiento de mantenimiento (ausencia de sintomatología) con litemias entre 0,6 y 1 mEq/1 durante 1-5 años: durante 5 años en patología unipolar, durante 4 años en patología bipolar y durante 3 años en afecciones esquizoafectivas.

Al comienzo del tratamiento, pueden presentarse algunas de las siguientes alternativas:

- a) El paciente tiene niveles plasmáticos útiles de litio y retorna a su forma de vida habitual, previa al episodio agudo. En este momento, debe considerarse la conveniencia de comenzar el tratamiento profiláctico.
- b) Aparecen francos síntomas de recaída de tipo maníaco o hipomaníaco. Se evaluará la necesidad de aumentar la medicación o combinar el litio con neurolépticos.
- c) Se asiste a una gradual inversión de fase, con síntomas claramente depresivos. En este momento, se decidirá el pasaje al tratamiento profiláctico en combinación con antidepresivos y/o carbamazepina.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-10. Tratamiento profiláctico 7-10. Tratamiento profiláctico

La discontinuación del fitio antes de tiempo puede incrementar la mortalidad de los pacientes con trastornos afectivos, en especial los riesgossuicidas.

Es aconsejable mantener litemias bajas, pero clínicamente eficaces (0.5-0.8 mEq/1). Algunos autores postulan que incluso litemias más bajas pueden resultar efectivas clínicamente, ya que en muchos casos habrá que evaluar si el tratamiento será de por vida.

Dadas las características de la enfermedad bipolar, es necesario el abordaje integral de estos pacientes. Es muy frecuente que quienes han experimentado episodios maníacos o hipomaníacos busquen activamente retornar a lo que consideran un estado placentero -frente a los períodos anhedónicos por los cuales transcurre la etapa depresiva de la enfermedad-, obviando, o incluso abandonando, la medicación.

Una adecuada psicohigiene que contemple el conocimiento integral de la enfermedad, su curso, las posibles consecuencias (fundamentalmente, desastres financieros), tanto para : como para terceras personas, puede ayudar a mejorar el pronóstico de los enfermos.

Con el tratamiento psicológico individual se procurará que el paciente aprenda a reconocer situaciones de sobreexigencia o estresantes que puedan "gatillar" la descompensación; se ha de fomentar el cumplimiento riguroso de las indicaciones médicas, independientemente de la mejoría sintomática.

El abordaje individual y familiar y los grupos de autoayuda facilitan la toma de conciencia y le otorgan un grupo de pertenencia, que le permite sobrellevar con más entereza la enfermedad.

Los estudios demuestran una mayor efectividad del litio, en comparación con otros anticiclantes y los antidepresivos tricíclicos, en la prevención del riesgo suicida.

En un estudio realizado en pacientes bipolares, para comparar las litemias con las recaídas, se comprobó que las mismas se asociaron a los efectos negativos en el rendimiento psicosocial, independientemente del rango terapéutico del litio (0.8-1 mEq/1

vs. 0.4-0.6 mEq/1).

El estudio de la perfusión cerebral, con tomografía por emisión de fotones (SPECT), en pacientes bipolares tratados con litio reveló (55):

1. Una perfusión normal en los períodos intercrisis.
2. Una hipoperfusión, durante el episodio depresivo, en la corteza frontal inferior y los núcleos de la base.
3. Una hiperperfusión, cuando se suspende el litio, en la corteza temporal inferior y media izquierda (área de Brodman 21-37) y una disminución de la perfusión en el cíngulo anterior izquierdo (área de Brodman 24-32), en el caudado derecho y en el cíngulo posterior izquierdo.
4. Un aumento relativo de la perfusión posterior, con una disminución relativa de la frontal, en los pacientes sin litio, a largo plazo.

Se podría afirmar que un patrón de actividad cerebral, con predisposición a la manía, se caracterizaría por un giro, en el gradiente de actividad cerebral anterior hacia localizaciones posteriores, con un incremento máximo de perfusión en la corteza temporal izquierda y una disminución en la corteza del cíngulo anterior.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-11. Indicaciones / 7-11. Indicaciones

Las indicaciones del litio se ampliaron al conocerse con mayor precisión sus mecanismos de acción moleculares. Se lo utiliza en los 6 tipos de alteraciones afectivas y en otros trastornos de la impulsividad (agresividad, alcoholismo, etc.)

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-11. Indicaciones / 1) Trastorno bipolar mixto, maníaco o depresivo

1) Trastorno bipolar mixto, maníaco o depresivo

El litio posee un efecto antimaníaco muy efectivo y específico, con el único inconveniente de presentar un período de latencia de 5 a 14 días desde el comienzo de su acción. Por lo tanto, ante un episodio maníaco severo o ante cuadros de agitación grave es conveniente combinarlo con antipsicóticos.

También han demostrado su eficacia diferentes anticonvulsivantes en el control de la manía aguda.

Un episodio depresivo, en un paciente con antecedentes de manía (hipomanía), prioriza el tratamiento con litio solo o asociado a antidepresivos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-11. Indicaciones / 2) Profilaxis del trastorno afectivo mayor

2) Profilaxis del trastorno afectivo mayor

La eficacia del litio en la prevención de los episodios afectivos oscila entre 60 y 80 %. El término profilaxis implica tanto la reducción de la frecuencia a lo largo del tiempo como de la gravedad de la sintomatología durante la crisis.

Un 20 a 30 % de los pacientes no responden al litio, sea como consecuencia de la aparición de efectos secundarios o bien por pertenecer al grupo de los cicladores rápidos. Se llaman así a aquellos pacientes que presentan un mínimo de 4 episodios al año de enfermedad. Se debe tener en cuenta que los ciclos pueden estar asociados a:

- inducciones medicamentosas (fundamentalmente a la utilización de antidepresivos tricíclicos);
- desórdenes endocrinos (hipotiroidismo clínico o subclínico), y
- enfermedades neurológicas (esclerosis múltiple, trastornos del lóbulo temporal).

En este tipo de pacientes es conveniente la asociación de litio y anticonvulsivantes (carbamazepina, clonazepam, valproatos), clorgilina o levotiroxina (aun en enfermos eutiroideos).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-11. Indicaciones / 3) Depresión resistente

3) Depresión resistente

PSIKOLIBRO

En depresiones resistentes, la adición de litio a los antidepresivos potencia sus efectos (ver cap. 6, 6-24). En particular, la asociación a inhibidores de la recaptación de 5-HT.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-11. Indicaciones / 4) Trastorno esquizoafectivo

4) Trastorno esquizoafectivo

Cuanto mayor es el componente afectivo, mayor es la posibilidad de obtener buenos resultados con la combinación de antipsicóticos y/o antidepresivos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-11. Indicaciones / 5) Trastornos fronterizos

5) Trastornos fronterizos

La asociación más frecuente a la personalidad de tipo borderline es el trastorno afectivo, en especial, la distimia, la ciclotimia y la bipolaridad de tipo H; de allí surge la utilidad del litio en esta patología (ver cap. 11).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-11. Indicaciones / 6) Agresividad e impulsividad

6) Agresividad e impulsividad

La eficacia del litio para controlar estados de agresividad y de hipersexualidad, asociados al estado maníaco, fue informada en los primeros estudios realizados por Cade en 1949.

En los últimos años, se publicaron numerosos trabajos sobre su utilidad en la agresividad infantil, adolescente y adulta con retraso mental, epilepsia, psicosis crónicas, lesiones

cerebrales orgánicas, y en delincuentes.

El efecto antiagresivo estaría relacionado con la acción del litio en la vía serotoninérgica.

En los animales estudiados, la disminución de la serotonina en el tronco cerebral -ya sea por inhibición de la síntesis, lesión de las neuronas centrales o regímenes pobres en triptófano- se acompaña por un aumento de la agresividad. Por el contrario, el aumento de los niveles de serotonina disminuye los comportamientos agresivos espontáneos o inducidos.

Los estudios en humanos han sido realizados con poblaciones claramente diferenciadas, con parámetros y criterios de evaluación (la agresividad) disímiles -muchas veces acompañados por otras medicaciones-, por lo que los resultados no son siempre claros ni inequívocos.

Los tratamientos efectuados en prisioneros violentos (sin enfermedad maníaco-depresiva ni retraso mental) demostraron la eficacia del litio para reducir el número de incidentes en prisión que requerían acciones disciplinarias. Las litemias fueron de 0,6-0,9 mEq/1 durante tres meses.

En varios estudios realizados en pacientes con retraso mental, con episodios auto o heteroagresivos, el litio fue efectivo cuando fracasaron las benzodiazepinas o los neurolépticos. La acción antiagresiva era específica, ya que no modificaba la hiperactividad, los niveles cognitivos ni los movimientos estereotipados. Las litemias fueron de 0,64,5 mEq/ 1.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-11. Indicaciones / 7) Alcoholismo

7) Alcoholismo

Distintos estudios demuestran disminución de los efectos causados por la intoxicación alcohólica (confusión, deseos de continuar bebiendo, trastornos perceptuales y cognitivos, signos de abstinencia)

Su efecto se atribuye a su acción sobre el sistema de transmisión serotoninérgico (48).

Aún se necesitan mayores elementos para avalar su utilidad en el tratamiento del alcoholismo, aunque es de utilidad cuando existen desórdenes afectivos acompañantes (ver cap. 13)

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-11. Indicaciones / 8) Síndrome de tensión premenstrual

8) Síndrome de tensión premenstrua

El litio es de mayor utilidad cuando hay un aumento de peso premenstrual y síntomas afectivos concomitantes

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-11. Indicaciones / 9) Granulocitopenias

9) Granulocitopenias

Dado su efecto estimulante sobre los glóbulos blancos, se lo ha usado en el tratamiento de diferentes tipos de granulocitopenias (idiopática, inducida por fármacos, síndrome de Felty, asociada a poliartritis y esplenomegalia).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Carbonato de litio / 7-12. Interacciones

7-12. Interacciones

Se recomienda evitar la polifarmacia, ya que los niveles plasmáticos de litio son muy sensibles a diversos fármacos (en especial a las drogas que influyen sobre el sodio).

Se deberá vigilar a los pacientes que reciban medicación cardiovascular y a los ancianos con tratamientos neurolépticos.

Cuadro 6. Interacciones medicamentosas del litio

Fármaco	Interacciones con Litio
Alcalinos	El bicarbonato de Na inhibe la acción del carbonato de Li por aumentar la excreción urinaria de este último. Los alcalinos se emplean para tratar la intoxicación por Li.
Aminofilina	La aminofilina inhibe la acción del carbonato de Li por aumentar la excreción urinaria de este último.
Anfetaminas o similares (dietilpropión, fentermina, mazindol, etc.)	El Li inhibe la acción anoréxica y estimulante de las amfetaminas. Los anorexígenos potencian la toxicidad neurológica del Li. La disminución de la ingesta en general y la de Na en particular provoca un aumento de la reabsorción renal del Li.
Antiinflamatorios (diclofenac, fenilbutazona, buprofeno, naproxeno, zúlindac, etc.)	Los antiinflamatorios aumentan la concentración plasmática del Li al reducir el clearance, se produce así la potenciación de sus efectos tóxicos. La acción se debería a una inhibición de las prostaglandinas y al aumento de la reabsorción tubular renal.
Benzodiazepinas	La asociación produjo hipotermia en un caso
Bloqueantes beta-adrenérgicos	Los beta-bloqueantes mejoran el temblor provocado por el Li, Los receptores beta-1 y beta-2 han sido relacionados con el temblor esencial.
Carbamazepina	Se ha descrito en algunos casos una interacción neurotóxica en enfermos depresivos. En la manía, se ha observado sin embargo una interacción beneficiosa. Se cree que esta interacción es mediada por la hormona antidiurética y el metabolismo del Na. El Li inhibe la acción de esa hormona en el nivel renal y la carbamazepina la estimula.

Fármaco	Interacciones con Litio
Diuréticos	La acetozalamida inhibe los efectos del Li al aumentar su excreción renal por impedir la reabsorción tubular proximal y la alcalinización urinaria. Los diuréticos depletos de Na y K que actúan en el túbulo distal (tiazidas) potencian más los efectos cardiotoxicos y neurotóxicos del Li que los que actúan sobre el asa de Henle (ácido etacrínico, bumetanida) o los que no inhiben la reabsorción tubular de K 9amilorida, espironolactona, triamitirene). El Li se reabsorbe con Na en el túbulo proximal y las tiazidas inhiben en el distal la reabsorción de Na y aumentan la excreción de K, Cl y agua. En el tratamiento crónico con tiazidas o regímenes hiposódicos aumenta la concentración plasmática de Li y disminuye su depuración renal. El litio otencia la depleción intracelular de K, lo que puede originar una irritabilidad de conducción miocárdica con los consiguientes peligros de extrasístoles ventriculares prematuros. Este efecto es menos manifiesto con diuréticos no depletos de K. Los diuréticos osmóticos (manitol, urea) o la administración de Na y K se utilizan en la intoxicación por Li.
Fenitoína	La fenitoína potencia los efectos tóxicos del Li, aun con litemias dentro de rangos terapéuticos.
Yodo	Los compuestos de yodo (incluye las sustancias de contraste radiológico) y los de litio interactúan potenciándose mutuamente los efectos hipotiroideos y bociógenos. Tanto el Li como el I que se almacenan en la tiroides son capaces de inhibir la producción de triiodotironina y tiroxina, recomendándose evitar este sinergismo.
Metildopa	La metildopa potencia los efectos del Li probablemente por el aumento de la recaptación neuronal central del Li.

P S I K O L I B R O

Fármaco	Interacciones con Litio
Neurolépticos	El uso combinado de Li con clorpromazina, haloperidol, hidroxicina y tioridazina ha presentado, en algunos casos y en dosis altas, varios grados de toxicidad neurológica (sonambulismo, síntomas encefalopáticos como letargia, fiebre, temblores, confusión, extrapiramidalismo, disfunciones cerebelosas, daño cerebral irreversible y disquinesias tardías). Probablemente la interacción tóxica esté más relacionada con los neurolépticos que posean un potente bloqueo dopamínico - adenilciclasa sensible (haloperidol, flupentixol, etc.), ya que es conocida la acción del Li sobre dichos receptores en otros lugares (túbulo renal, tiroides, etc.), lo que haría pensar en un sinergismo tóxico impredecible a nivel del SNC, porque los casos registrados tenían litemias dentro del rango esperado.
Simpaticomiméticos	El Li disminuye la respuesta presora de los simpaticomiméticos directos (noradrenalina, metoxamina), así como también la de los de efecto indirecto (anfetamina, metilfenidato, efedrina, etc.)
Tetraciclinas	Las tetraciclinas potencian los efectos tóxicos del Li por aumento de la concentración plasmática, probablemente por una acción nefrotóxica directa.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes
Anticonvulsionantes y otros anticiclantes

Julio Moizeszowicz, Myriam Monczor

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-13. Historia
7-13. Historia

El descubrimiento clínico en que la carbamazepina podía atenuar la fase maníaca, en forma similar al litio, inauguró el uso de los anticonvulsionantes en psiquiatría.

Fue el deprimido magnate norteamericano Jaques Dreyfus, el primero en utilizar un anticonvulsionante, la difenilhidantoína, como antidepresivo, con un éxito tan rotundo que las versiones afirmaron que invirtió más de quince millones de dólares durante el resto de su vida para probar la utilidad de esta indicación

Con la buena respuesta obtenida con la carbamazepina en los trastornos maníacos en Okuma en Japón, en 1973, se empezó a pensar en los anticonvulsionantes como un tratamiento al litio de la enfermedad bipolar.

Los anticonvulsionantes más usados en los trastornos bipolares son, por orden de frecuencia:

- 1) Carbamazepina.
- 2) Clonazepam
- 3) Acido valproico, valproatos
- 4) Oxcarbazepina
- 5) Lamotrigina
- 6) Gabapentin
- 7) Difenilhidantoína

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-14. 1)
Carbamazepina
7-14. 1) Carbamazepina

La carbamazepina fue considerada la alternativa preferencia del tratamiento anticíclico cuando existía intolerancia del paciente al litio por sus efectos secundarios, o una patología de base que imposibilitaba su uso.

Actualmente, sabemos que los predictores de una buena respuesta al litio son diferentes de los de la carbamazepina. De allí también la posibilidad de su elección teniendo en cuenta que en los pacientes con trastornos bipolares el carbonato de litio solo no es efectivo en el 20 al 40 %, de manera parcial en el 20 % y sólo en el 10 % de los cicladores rápidos.

La eficacia antimaniaca de la carbamazepina se ha demostrado en monoterapia y en combinación con litio o antipsicóticos. En monoterapia se comprobó un 70 % de efectividad, aunque estos estudios tienen limitaciones ya que se hicieron con pacientes resistentes o intolerantes al litio.

El hecho de que un 60 % de los pacientes resistentes al litio respondan bien a la carbamazepina da cuenta de los diferentes predictores de respuesta positiva. En el trastorno bipolar se encontró un 34 % de respuesta, lo que demuestra que al igual que el litio y el ácido valproico, tiene mayor eficacia en manía que en depresión. Pareciera que haya que definir un subgrupo de pacientes con depresión bipolar que responderían bien a la carbamazepina. Como tratamiento profiláctico de mantenimiento su efectividad es similar a la del litio.

Entre los predictores más importantes favorables de la carbamazepina son la existencia de disforia, los episodios de ciclización rápida (4 o más por año) y la no existencia de antecedentes familiares de bipolaridad en la primera generación.

Cuadro 1. Predictores de respuesta favorable a la carbamazepina.

En manía	En depresión
- antecedente de falta de respuesta al litio	- depresiones severas
- presencia de ciclos rápidos	
- curso continuo	- presencia de ciclos rápidos
- cuadros mixtos	- antecedente de manía severa
- presencia de trastornos de la personalidad	- antecedente de depresiones cortas
- presencia de daño cerebral	- depresiones bipolares
- comienzo temprano de la enfermedad	
- ausencia de historia familiar de bipolaridad	

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaniacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-14. 1)

Carbamazepina / Estructura química y farmacocinética

Estructura química y farmacocinética

La carbamazepina tiene una estructura química intermedia entre la imipramina y la promazina: es un tricíclico (dibenzoazepina) con un nitrógeno en el anillo de siete átomos. Su parentesco estructural con la imipramina explicaría un cierto efecto antidepresivo, que a veces se observa en los pacientes tratados con esta droga.

Se absorbe por vía oral, se metaboliza en hígado produciendo inducción enzimática hepática disminuyendo la concentración de otras drogas metabolizadas por el citocromo P450, especialmente la enzima CYP 3A4. Ello hace que su propia vida media -de 40 horas-, pueda disminuir o variar ostensiblemente y se requiera un aumento de la dosis entre las primeras 2 a 8 semanas de tratamiento. Quizás, la mejor manera de controlar su dosificación sea logrando una concentración plasmática de 6-12 ug/ml (30).

La eficacia de los tratamientos profilácticos prolongados -que han abarcado hasta estudios de siete años de duración- muestra disminución de las recaídas maniaco-depresivas en más de la mitad de los casos. Los efectos adversos de la carbamazepina son menos molestos que los del litio, aunque presenta riesgos de exantemas, agranulocitosis y anemia aplásica.

Lógicamente, la gravedad de los enfermos, la elección de la carbamazepina luego del litio y la evolución normal de la enfermedad hacen difícil evaluar los resultados.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaniacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-14. 1)

Carbamazepina / Mecanismo de acción

Mecanismo de acción

La efectividad de su acción anticonvulsivante más importante es su acción sobre el "efecto kindling" (de actividad propagada) de la amígdala.

El bloqueo de los canales de sodio y la reducción de la liberación de glutamato producirían la estabilización de la membrana neuronal, responsable de su acción antiepiléptica.

PSIKOLIBRO

La explicación de los mecanismos de acción Por el aumento del GABA, por la disminución de la somatostatina como efecto anticonvulsivante, por las acciones agonistas sobre la vasopresina y por la capacidad de inhibir, al igual que el electroshock, las descargas epilépticas provocadas por estimulación eléctrica en el sistema límbico de animales de laboratorio, es aún insuficiente. Los mecanismos de tipo CABA-agonista no serían responsables de los efectos anticonvulsivos ni antidepresivos.

Su efecto en la manía estaría mediado a través de la disminución de AMPc, que está aumentado en este trastorno. Además, en estudios de laboratorio in vitro e in vivo en ratas se vio que la carbamazepina inhibe la inducción del CFOS por la forskolina, que también está aumentada en la manía. La acción antimaníaca se desarrollaría fundamentalmente en el sistema límbico al reducir el turn-over de noradrenalina y dopamina.

La indicación sobre la superioridad de la carbamazepina en las crisis maníacas agudas sigue todavía en discusión.

La prueba de estimulación por el metilfenidato que separa a los enfermos depresivos con respuesta positiva -pasibles de un tratamiento efectivo con antidepresivos desinhibitorios, como la desimipramina- de aquellos otros con respuesta negativa -pasibles de un tratamiento exitoso con antidepresivos sedativos, como la amitriptilina- fue utilizada en pacientes eutímicos con antecedentes maníaco-depresivos. La carbamazepina o el placebo, administrados antes de la infusión de 30 mg de metilfenidato, no pudieron inhibir la respuesta positiva (desinhibición, aumento de excitación psicomotriz)

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-14. 1)

Carbamazepina / Indicaciones de la carbamazepina

Indicaciones de la carbamazepina

En la actualidad se ha restringido su uso a:

- 1) Profilaxis de la enfermedad maníaco-depresiva.
- 2) Tratamiento asociado a litio, antidepresivos y/o neurolépticos en pacientes resistentes o con recidivas circulares.
- 3) Crisis maníaca aguda.
- 4) Neuralgia del trigémino y dolores paroxísticos.
- 5) Deshabitación alcohólica.
- 6) Deshabitación a sustancias adictivas.
- 7) Antiagresivo.

La mayor proporción de éxitos (70 y 72 %) se obtienen en el período agudo y en la profilaxis del trastorno maníaco. En el primer caso, la comparación se realizó con neurolépticos, litio y placebo; en el segundo, los porcentajes de eficacia se obtienen, con diferentes períodos de evolución, utilizando la carbamazepina sola o en combinación con el litio.

En la forma unipolar depresiva, los éxitos fueron sólo del 31 %, y del 53 % en combinación con litio

En cambio, otros investigadores señalan que:

- 1) La efectividad de la carbamazepina es similar a la del litio.
- 2) Es necesario el uso de antipsicóticos en el grupo tratado con carbamazepina.
- 3) La carbamazepina es más efectiva como profiláctica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-14. 1)

Carbamazepina / Dosis

Dosis

La dosis diaria es de 400 a 1600 mg. Se debe comenzar gradualmente hasta llegar a un nivel plasmático de 6-12 ug/ml. El dosaje del nivel plasmático puede ser útil en ciertas situaciones como por ejemplo de falta de respuesta o polimedicación; la regulación de la dosis debe hacerse de acuerdo a los cambios sintomáticos y a la aparición o no de efectos adversos.

Durante los primeros 3 meses de tratamiento se debe controlar el hemograma, el hepatograma y el ionograma quincenalmente (por el riesgo de la secreción inadecuada de hormona antidiurética); hasta los 6 meses mensualmente y cada 6-12 meses, si se la administra de forma crónica. El efecto clínico comienza en 1 a 3 semanas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-14. 1)

Carbamazepina / Efectos adversos

Efectos adversos

Los efectos adversos sobre el sistema nervioso, como mareos, ataxia y diploplía, dependen de las dosis iniciales, por lo que se recomienda comenzar por 200 a 400 mg/día.

Los efectos más precoces son la somnolencia, a las 24-48 horas, en tanto que la acción antimaniaca no aparece antes de la primera a tercera semana.

Pueden aparecer efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos, aumento de enzimas hepáticas dosis dependiente), hipersensibilidad dermatológica (rash cutáneo), agranulocitosis (menos de 3000 glóbulos blancos/mm³) y trombocitopenia. Es conveniente diferenciar la disminución de los glóbulos blancos de forma benigna, de la reacción indiosincrásica de agranulocitosis o anemia aplásica (que es rara, su incidencia es de 2/575.000). El litio puede revertir este efecto, ya que es estimulante medular.

Los efectos idiosincrásicos son -además de los hematológicos-, la hepatotoxicidad y el síndrome de Stevens-Johnsons.

Son infrecuentes las polineuropatías y los movimientos involuntarios.

Otros efectos secundarios son el hipotiroidismo, arritmias cardíacas e hiponatremia, que se presentan generalmente en gerontes. Puede producir trastornos cognitivos.

Tiene efecto teratogénico: produce espina bífida en el 1 % de los niños expuestos intraútero en el primer trimestre del embarazo, malformaciones craneofaciales e hipoplasia de las uñas. La administración de folato disminuiría los riesgos de malformaciones del tubo neural.

Las contraindicaciones al uso de carbamazepina son las arritmias cardíacas, la insuficiencia hepática y las discrasias sanguíneas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaniacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-14. 1)

Carbamazepina/Interacciones

Interacciones

La carbamazepina induce el aumento microsómico hepático con la aceleración de los procesos metabólicos de difenilhidantoínas, cumarínicos y ciertos antibióticos. A su vez, la eritromicina, el propoxifeno, la isoniazida, la eritromicina, la oleandomicina, el ácido valproico y los bloqueantes cálcicos (usados como antimaniacos), como el verapamil y el diltiazem, pueden disminuir la depuración de la carbamazepina por la inhibición de las enzimas hepáticas, con el consiguiente aumento de la concentración plasmática y el

peligro de toxicidad.

Los efectos neurotóxicos pueden incrementarse cuando se asocia desimipramina, litio, metoclopramida y neurolépticos.

A su vez, la carbamazepina puede disminuir los niveles de haloperidol, anticonceptivos, difenilhidantoína, cumarínicos y antibióticos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaniacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-14. 1) Carbamazepina / 7-15. Asociación con otros anticíclicos 7-15. Asociación con otros anticíclicos

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaniacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-14. 1) Carbamazepina / 7-15. Asociación con otros anticíclicos / Carbamazepina + litio

Carbamazepina+litio

La asociación es útil cuando hay respuesta parcial en monoterapia, cuando hay intolerancia a los efectos adversos y no se puede negar a la dosis efectiva y en cuadros resistentes como suelen ser los episodios mixtos y los ciclos rápidos.

En los casos en que se use la combinación carbamazepina-litio, hay que tener en cuenta la neurotoxicidad: ataxia, visión borrosa y vértigo, que pueden aparecer, en especial, en aquellos pacientes con trastornos neurológicos previos. La concentración plasmática de litio será la habitual, y la de carbamazepina es conveniente que se mantenga en los rangos entre 4,6 y 8,8 ug/ m1, ya que hay estudios que demostraron que dentro de estos límites existe un menor riesgo de síntomas neurotóxicos.

La administración conjunta con litio puede evitar la leucopenia, que raramente produce la carbamazepina.

La asociación carbamazepina-litio estaría indicada:

- 1) Cuando existen respuestas deficientes a cualquiera de los dos por separado.
- 2) Cuando aparece intolerancia a la dosis efectiva.
- 3) Cuando falta compliance (es decir, la obediencia del paciente a las indicaciones médicas).
- 4) Cuando los enfermos son ciclizadores rápidos (más de 2 a 4/año).
- 5) Cuando se conoce el beneficio de la combinación.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-14. 1) Carbamazepina / 7-15. Asociación con otros anticíclicos / Carbamazepina + valproato

Carbamazepina+valproato

(ver valproato + carbamazepina, cuadro 6)

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-14. 1) Carbamazepina / 7-15. Asociación con otros anticíclicos / Carbamazepina + bloqueantes cálcicos

Carbamazepina+bloqueantes cálcicos

Los bloqueantes cálcicos aumentan los niveles plasmáticos de carbamazepina, con el riesgo de toxicidad. Se deben monitorear los niveles plasmáticos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-14. 1) Carbamazepina / 7-15. Asociación con otros anticíclicos / Carbamazepina + lamotrigina

Carbamazepina+lamotrigina

Los estudios actuales son contradictorios.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-14. 1) Carbamazepina / 7-15. Asociación con otros anticíclicos / Carbamazepina + gabapentin:

Carbamazepina+gabapentin:

Pareciera ser una combinación interesante para el tratamiento de pacientes resistentes.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-16.2) Clonazepam 7-16.2) Clonazepam

Ha demostrado ser útil en la manía aguda, en pacientes bipolares con comorbilidad con trastornos por ansiedad/pánico y en asociación con otros estabilizantes del ánimo en pacientes con respuesta parcial.

El clonazepam, descubierto en 1969, siete años después que la carbamazepina y el valproato, estuvo durante muchos años relegado a indicaciones neurológicas (epilepsia mioclónica, espasmos infantiles, enfermedad de Gilles de la Tourette, síndrome de piernas inquietas, espasmos faciales).

Se considera de primera línea, al igual que el lorazepam, en cuadros de excitación maníaca, ya que reduce la logorrea y la excitación psicomotriz rápidamente en el momento agudo. Su eficacia profiláctica es controvertida.

Su poderoso efecto sedativo amplió su uso a cuadros de excitación psicomotriz, en especial en los gerontes, al no producir fenómenos extrapiramidales, como los neurolépticos. Por su acción antinoradrenérgica, se lo indica en la deshabitación de sustancias adictivas, aun cuando éstas fueran benzodiazepinas de grupos análogos.

Ultimamente demostró poseer acciones antipánico y antimaniaca.

Por su efecto sedante es de utilidad en pacientes que presentan, en la fase aguda maniaca, síntomas de agitación, verborragia y excitación psicomotriz, comprobándose éxitos que oscilan entre el 44 y 66 %.

La eficacia del clonazepam -como profiláctico o estabilizador para la manía- está dividida según los autores. En cambio, existe acuerdo en su utilidad en la manía aguda, y como profiláctico de las crisis de pánico con mejores resultados que el alprazolam, ya que no produce tolerancia ni su suspensión induce ansiedad de tipo rebote.

Cuadro 4. Uso combinado de litio y/o anticonvulsivantes con tranquilizantes en el episodio maniaco

	Tipo Clínico	Coadyuvante	Objetivo
Estadio I	Extravertido, excitable	Clonazepam Lorazepam	Asegurar el dormir
Estadio II	Eufórico, grandilocuente, hiperactividad	Clonazepam Lorazepam Antipsicóticos	Prevenir agravamiento Disminuir la psicosis
Estadio III	Paranoide, delirante, confusc	Antipsicóticos Clonazepam Lorazepam	Sedación

Además de sus indicaciones como profiláctico o estabilizador para la manía aguda, su uso se extendió a:

- 1) La excitación psicomotriz, principalmente en la adolescencia.
- 2) En casos de agitación psicótica (retardo mental).
- 3) Para lograr efectos sedativos en el síndrome cerebral orgánico de los gerontes.

Entre los mecanismos de acción que se postulan se señala que potencia la transmisión gabaérgica, incrementa la concentración de serotonina en el nivel sináptico y actúa periféricamente, de forma similar a la glicina. Se ha podido comprobar el aumento del 5-hidroxiindolacético en el líquido cefalorraquídeo, correlacionándose este hallazgo con lo

demostrado experimentalmente en el córtex frontal de las ratas, donde apareció un aumento de los receptores serotoninérgicos de tipo 1 y 2. De forma similar a la carbamazepina, inhibe el efecto kindling.

Dado su lento tiempo de eliminación (vida media de casi 80 horas), puede administrárselo en 1 a 2 tomas diarias con dosis que oscilan de 1 a 8 mg/día. En el momento agudo se debe comenzar con 0,5-2 mg y repetir cada 2 a 6 horas hasta que ceden los síntomas. Generalmente la dosis necesaria es menor a 6 mg.

Los efectos adversos más comunes, ataxia y somnolencia, son dosis-dependientes. El efecto paradójico que se observa ocasionalmente con dosis habituales es difícil de predecir y, al igual que para otras benzodiazepinas, es más común en niños y gerontes. Se caracteriza por depresión, reacciones paranoides o hipomaniacas, hostilidad, agresividad, ataques de furia, etcétera. De mucho menor frecuencia son las disfunciones sexuales y la depresión.

Es conveniente vigilar la presión arterial cuando se lo indica en combinación con neurolépticos y antidepressivos, por su potencial efecto sobre la hipotensión postural.

Se ha visto en varios estudios que, en pacientes bipolares tratados crónicamente con neurolépticos, su asociación con el clonazepam permite disminuir sustancialmente las dosis de los primeros. Conviene disminuirla gradualmente, tomando como equivalente 5 mg de haloperidol por 2 mg de clonazepam.

También la asociación con litio es sumamente útil en pacientes maniacos en fase aguda y en la profilaxis de pacientes resistentes a la monoterapia.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaniacos o anticiclantes / Anticonvulsivantes y otros anticiclantes / 7-17. 3) Acido valproico y valproatos

La amida del ácido valproico (valpromide) demostró poseer una mayor rapidez de acción, una vida media más corta y un mayor volumen de distribución, en comparación con el ácido valproico. Ésta se transforma, luego de su administración oral o parenteral, inmediatamente en ácido valproico. El divalproato de sodio es una asociación de ácido valproico con valpromide.

El ácido valproico es conocido en Europa desde 1966 por sus propiedades pro-gabaérgicas y su efectividad como anticonvulsivante.

En 1991 se realizó el primer estudio a doble ciego para evaluar la eficacia del ácido valproico en cuadros maníacos -estudio limitado-, ya que se realizó con pacientes que habían mostrado resistencia o intolerancia al litio, fue aprobado como antimaníaco por la FDA de los EE.UU., recién en 1996.

Las formas comercializadas son el ácido valproico, el valproato de magnesio y el divalproato de sodio. Esta última es una asociación equimolar de ácido valproico y valpromide sódico, es de disolución entérica con lo cual no produce tan frecuentemente los efectos gastrointestinales como en las otras formas farmacéuticas.

Los valproatos inhiben el catabolismo, activan la síntesis y aumentan los efectos postsinápticos del GABA (ver cap. 1, 1-14).

El ácido valproico demostró ser efectivo en la manía aguda en estudios en monoterapia en comparación con placebo y litio, y en pacientes resistentes o intolerantes al litio. Su eficacia en los episodios maníacos es similar a la del litio (50 %), pero es superior a éste en episodios mixtos o ciclos rápidos.

En depresión no hay estudios a doble ciego con ácido valproico, en estudios abiertos se observó una eficacia del 30 %. En relación a su acción profiláctica, disminuye la frecuencia e intensidad de los ciclos según se comprobó en series de casos y estudios abiertos.

Sin embargo, como monoterapia, los porcentajes de éxito son menores en la fase aguda, en la fase profiláctica o en los ciclizadores rápidos.

Es de utilidad en el trastorno esquizoafectivo y en síntomas comórbidos con la enfermedad bipolar como migraña, crisis de pánico, bulimia y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (S).

Los predictores de respuesta favorable al ácido valproico son diferentes a los del litio.

Cuadro 6. Predictores de respuesta favorable al ácido valproico y valproatos

- manías
- cuadros mixtos
- ciclizadores rápidos
- comorbilidad con abuso de sustancias
- manía secundaria
- ausencia de trastornos de la personalidad

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-17. 3) Acido valproico y valproatos / Estructura química y farmacocinética

Estructura química y farmacocinética

Se absorbe rápidamente, luego de la ingestión oral, y alcanza su pico máximo entre 1 y 4 horas, pasando inmediatamente, en más del 90 % de los casos, al sistema nervioso central. La vida media oscila entre las 8 y 17 horas. Su excreción se realiza por vía hepática; produce metabolitos que conservan efectividad anticonvulsivante. No provoca aumento del metabolismo microsomal hepático, sino que, por el contrario, puede inhibir la metabolización de otros fármacos, por ejemplo la carbamazepina.

Dado que el ácido valproico se une a las proteínas plasmáticas, si se administra conjuntamente con drogas que tengan una alta afinidad a proteínas como ácido acetilsalicílico, fenobarbital o carbamazepina, por ejemplo, aumentará su concentración plasmática pudiendo producirse toxicidad. Puede inhibir la metabolización de otros fármacos a nivel del citocromo P 450: carbamazepina, antidepressivos tricíclicos, fenobarbital, fenitoína, lamotrigina.

A su vez, la carbamazepina puede disminuir la concentración de valproico y aumentar la fluoxetina.

No existe una buena correlación entre la clínica y el nivel plasmático, pero en concentraciones de 50 ug/ml los depósitos de albúmina comienzan a saturarse.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-17. 3) Acido valproico y valproatos / Mecanismo de acción

Mecanismo de acción

Las acciones del ácido valproico que explicarían su acción anticonvulsivante son las siguientes:

- 1) potencia la transmisión gabaérgica aumentando la síntesis del GABA y su liberación;
- 2) disminuye su degradación y sensibiliza los receptores postsinápticos al mismo;
- 3) inhibe el efecto kindling en amígdala, y

4) disminuye la liberación de glutamato y aspartato.

En estudios de laboratorio se observó que el valproato -al igual que el litio-, produce una regulación descendente de la proteinkinasa C (PKC), específicamente del sustrato MARCKS (Myristolated Alanine-Rich C Kinasa), con lo que disminuye su expresión en hipocampo y corteza en ratas. Esto estaría asociado a la acción profiláctica de los estabilizadores del ánimo.

En cambio la acción antimaniaca estaría más relacionada con la disminución de las fracciones citosólicas y de membrana de la proteinkinasa Q que se produce en 5 y 3 días respectivamente, por lo cual el valproato tendría un comienzo rápido de su acción antimaniaca. Dada la importancia de la PKC en la excitabilidad neuronal y en la liberación de neurotransmisores, estos mecanismos son objeto de intensos estudios.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-17. 3) Acido valproico y valproatos / Dosis

Dosis

La respuesta terapéutica aparece después de 1 a 2 semanas de administrar 500 a 1000 mg/día en 4 tomas, tratando de alcanzar un nivel plasmático de 50 a 100 ug/ml. Es relativamente seguro en sobredosis.

En caso de manía aguda se puede comenzar con 20-30 mg/kg/día con lo que la respuesta aparece en 3 días. El aumento de la dosis debe ser gradual; hay que realizar controles del hemograma y del hepatograma cada 1-2 semanas al principio del tratamiento hasta llegar al nivel plasmático útil y luego mensualmente, ya que la hepatotoxicidad aparece habitualmente dentro de los primeros 6 meses. En fase de mantenimiento los controles pueden realizarse cada 6 a 12 meses. La eficacia comienza a las 2 semanas de tratamiento.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-17. 3) Acido valproico y valproatos / Efectos adversos

Efectos adversos

Los efectos adversos incluyen síntomas neurológicos, como temblor, sedación y raramente ataxia; alteraciones gastrointestinales, como anorexia, náuseas, vómitos, dispepsia y diarrea, y hepatotoxicidad benigna con elevación de las transaminasas (44 %)..

Los efectos gastrointestinales pueden disminuirse administrando la droga después de las comidas o con abundante líquido. La caída del cabello puede manejarse dando suplementos de selenio o zinc y la sedación dando monodosis a la noche. Menos frecuentes son la neutropenia, coagulopatías, hipotiroidismo e hipocortisolemia. En general no produce trastornos cognitivos.

Existe una toxicidad de tipo idiosincrásico que se atribuye a la formación de un metabolito tóxico en el citocromo P 450. Son 37 los casos informados en el término de 15 años en Estados Unidos (con una incidencia de toxicidad hepática de 1/37.000 en el grupo que recibió valproato, frente a 1/10.000 de hepatotoxicidad general). Los autores señalan factores de riesgo como corta edad, uso de otros anticonvulsivantes y presencia de alteraciones neurológicas diferentes de los de la epilepsia (2,6/100.000).

La población más expuesta son los niños menores de dos años (trastornos del desarrollo) medicados con asociación de anticonvulsivantes, por lo que tiene importancia para el tratamiento de la epilepsia.

Es teratogénico: produce espina bífida en 3-5 % de los niños expuestos intraútero. Se está estudiando si la administración de altas dosis de folato podrían revertir las malformaciones del tubo neural, impidiendo la formación de radicales libres que produciría la interferencia del metabolismo de los anticonvulsivantes en la formación de glutatión-peroxidasa. También puede producir malformaciones faciales, de los dedos y cardíacas.

Las contraindicaciones al uso de ácido valproico son la insuficiencia hepática y las discrasias sanguíneas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-17. 3) Acido valproico y valproatos / Indicaciones del ácido valproico

Indicaciones del ácido valproico

En general, se debe priorizar su administración en:

- 1) Trastornos afectivos con síntomas psicóticos donde exista intolerancia o resistencia

- a medicaciones de tipo estándar.
- 2) Historia de accesos maníacos.
 - 3) Ciclizadores rápidos.
 - 4) Enfermos con trastornos afectivos que presenten síndromes cerebrales orgánicos.
 - 5) Pacientes con cuadros mixtos resistentes.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-17. 3) Acido valproico y valproatos / 7-18. Asociación con otros anticíclicos / Valproato + carbamazepina

El ácido valproico puede ser asociado, cuando la monoterapia no es efectiva en la manía, con litio, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentin, benzodiazepinas, antipsicóticos típicos y clozapina.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-17. 3) Acido valproico y valproatos / 7-18. Asociación con otros anticíclicos / Valproato + litio

Valproato + litio

La combinación de valproico con litio suele producir menos efectos adversos que otras combinaciones. Es de elección cuando hay respuesta parcial a cualquiera de los dos en monoterapia, tanto en fase maníaca como depresiva. Es eficaz en pacientes cicladores rápidos.

La acción sinérgica de ambos se basaría en un mecanismo aditivo de supresión sobre el sustrato MARCKS (Mysristoylated Alanine Rich protein C Kinase Substrate) de la proteinquinasa C.

La farmacocinética no se modifica significativamente con la asociación. Puede presentarse aumento del temblor, sedación, aumento de peso y trastornos gastrointestinales.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-17. 3) Acido valproico y valproatos / 7-18. Asociación con otros anticíclicos / Valproato + carbamazepina

Valproato + carbamazepina

En la asociación con carbamazepina hay que tener en cuenta que el ácido valproico inhibe la metabolización de carbamazepina en hígado y la desplaza de la unión a las proteínas séricas, con lo cual aumenta la droga libre circulante. La carbamazepina induce su propio metabolismo y el del valproato a nivel del citocromo P450 sistema 3A3/4. Esto lleva a la necesidad de monitorear los niveles plasmáticos de ambas drogas para evitar tanto las recaídas como la toxicidad.

La combinación puede producir síntomas de neurotoxicidad.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-17. 3) Acido valproico y valproatos / 7-18. Asociación con otros anticíclicos / Valproato + bloqueantes cálcicos

Valproato + bloqueantes cálcicos

Esta asociación está poco estudiada. La eficacia y los efectos adversos serían moderados

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-17. 3) Acido valproico y valproatos / 7-18. Asociación con otros anticíclicos / Valproato + lamotrigina:

Valproato + lamotrigina:

El valproato aumenta los niveles de lamotrigina por inhibición de la glucuronidación y, simultáneamente, la lamotrigina disminuye los niveles de valproato. Se debe, por lo tanto, utilizar menores dosis de lamotrigina y mayores dosis de valproato.

Los efectos adversos son la posibilidad de rash severo, que conduce a la discontinuación de la lamotrigina, temblor, ataxia, sedación y fatiga.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-17. 3) Acido valproico y valproatos / 7-18. Asociación con otros anticíclicos / Valproato + gabapentin:

Valproato + gabapentin.

Pareciera ser una posibilidad interesante en el tratamiento de pacientes resistentes aunque se necesitan más estudios sobre la asociación. La interacción entre ambas drogas y los efectos adversos serían escasos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-19.4)

Oxcarbazepina

7-19.4) Oxcarbazepina

Las ventajas de la oxcarbazepina frente a la carbamazepina se deben a la menor incidencia de: inducción hepática microsómica y de interacciones con otros fármacos.

La oxcarbazepina, de estructura y perfil farmacocinético similares a los de la carbamazepina.

Tiene la ventaja de que su vía de metabolización es a través de una glucoronil transferasa, sin interferir con el citocromo P 450 -como lo hace la carbamazepina-, que de forma final induce a un aumento de la actividad microsómica hepática, con el consiguiente aumento del metabolismo de la misma carbamazepina y otras drogas (haloperidol, anticonceptivos, vibramicina, etc.)

La oxcarbazepina tiene, en comparación con la carbamazepina, una menor incidencia de:

- a) reacciones alérgicas,
- b) efectos adversos como mareo, vértigo y somnolencia,
- c) inducción hepática microsómica, y
- d) interacciones con otros fármacos (haloperidol, anticonceptivos, eritromicina, vibramicina, etc.).

La dosis recomendada como monoterapia es de 600 a 1200 mg/día, que puede llegar a ser mayor en tratamientos combinados.

Parece tener una efectividad en manía y en profilaxis similar a la del litio y la carbamazepina aunque hacen falta más estudios para poder evaluarla.

Ha demostrado tener una buena efectividad en el período agudo de la manía. Otros autores han propuesto su uso en solución, porque aumenta así su rapidez de acción.

Los efectos adversos cruzados con carbamazepina son del 25 % y produce un 75 % menos de incidencia de rash cutáneos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-20.5) Lamotrigina 7-20.5) Lamotrigina

La lamotrigina demostró, en algunos estudios abiertos realizados hasta el momento, eficacia en pacientes resistentes a otros fármacos.

Su eficacia antimaníaca se ha comprobado en estudios abiertos y en pacientes con resistencia a otros anticonvulsivantes.

El mecanismo de acción anticonvulsivo postulado para la lamotrigina se debería a que puede inhibir las corrientes de sodio (a través de los canales de sodio), interactuando en forma específica con el estado de inactivación lenta del canal, es decir que su acción es sólo sobre la membrana despolarizada (es decir, durante la actividad patológica de la crisis convulsiva, sin comprometer la actividad fisiológica normal a diferencia de la carbamazepina).

Su acción sobre el trastorno bipolar aún no se conoce aunque podría deberse a una inhibición sobre los glutamatos.

Se absorbe bien por vía oral y se metaboliza en hígado. La vida media es de 29 horas.

Por encima de los 300 mg/día existe inducción de su metabolismo, que resulta en una disminución del 25 % de la eliminación de su vida media. La lamotrigina puede disminuir su concentración plasmática cuando se la administra juntamente con la carbamazepina o la fenitoína, por el efecto de inducción enzimática. En cambio puede aumentar su vida media hasta 59 horas cuando se la asocia con valproato, ya que compite con los citocromos que metabolizan a la lamotrigina. Se liga en un 55 % a las proteínas plasmáticas.

Puede producir mareos, cefalea, visión borrosa, ataxia, diploplía, somnolencia, náuseas, vómitos y rash.

La dosis es 200 a 500 mg/día.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-21. 6) Gabapentin 7-21. 6) Gabapentin

Actúa mejorando la transmisión gabaérgica, y en algunos estudios preliminares se mostró eficaz como profiláctico del trastorno bipolar.

El gabapentin tiene eficacia antimaniaca según muestran estudios realizados en pacientes bipolares resistentes a los fármacos habituales. Pareciera ser eficaz en la profilaxis del trastorno bipolar.

Se excreta por vía renal, con lo cual prácticamente no interacciona con otras drogas. Hay que chequear función renal antes de comenzar con el tratamiento.

Los efectos adversos son: náuseas, vómitos, sedación, mareos, ataxia, fatiga.

El rango de dosis es muy amplio de 600 a 5.200 mg/día.

La combinación de gabapentin con lamotrigina está poco estudiada, aunque sería eficaz en pacientes resistentes.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-22. 7)

Difenimidantoína o fenitoína

7-22. 7) Difenimidantoína o fenitoína

La difenilhidantoína fue el segundo anticonvulsivante descubierto, alrededor de 1940, luego del fenobarbital. Anula la fase tónica de las convulsiones experimentales del electroshock y las convulsiones de tipo kindling (activación propagada).

Se une a la albúmina y a los tejidos nerviosos y se satura rápidamente, lo cual aproxima la dosis terapéutica a la tóxica.

Ello puede ocasionar hipertrofia gingival, reacciones alérgicas cutáneas (eritemas, dermatitis exfoliativas, síndromes lupoides), hirsutismo e interferencia en el metabolismo de la vitamina D. Su uso se ha limitado a casos maniacos o ciclizadores rápidos muy resistentes.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-23. Otros fármacos anticiclantes

7-23. Otros fármacos anticiclantes

1) Bloqueadores de los canales de calcio

- 2) Inhibidores de la monoaminoxidasa-A
- 3) Antagonistas de la aldosterona
- 4) Hormonastiroideas
- 5) Electroconvulsivoterapia

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-23. Otros fármacos anticiclantes / 1) Bloqueadores de los canales de calcio

1) Bloqueadores de los canales de calcio

Verapamil

A semejanza de la carbamazepina, se lo considera como fármaco antimaníaco, y se lo administra cuando fracasan los antidepresivos y el litio.

Son numerosos los estudios que indican la existencia de una relación entre los cambios del estado afectivo y el metabolismo del calcio. El litio, la calcitonina y la hormona paratiroidea muestran acciones sobre el SNC

El litio compete en -la placa neuromuscular con el calcio, inhibe su captación por el hueso y produce un ligero hiperparatiroidismo.

Los enfermos con trastornos bipolares presentan cambios del calcio en suero y en líquido cefalorraquídeo. Tanto el litio como los bloqueantes cálcicos bloquean la entrada de calcio intracelular cerebral.

El calcio tiene efecto sobre los neurotransmisores: en la presinapsis aumenta su síntesis, y en la postsinapsis estimula la fosforilasa de membrana, lo que sensibiliza los receptores a la noradrenalina. El verapamil no modifica el calcio sérico.

La calcitonina, que es un péptido segregado por la tiroides y que se caracteriza por disminuir la concentración plasmática de calcio y provocar anorexia, mejora a enfermos depresivos de tipo bipolar.

La despolarización de células miocárdicas se realiza por dos corrientes iónicas: rápida y lenta.

La corriente rápida está caracterizada por el aumento de permeabilidad al sodio (canal rápido), bloqueado por algunos anestésicos locales y por la tetrodotoxina (producida por microorganismos con los que se alimentan los crustáceos y cuya coloración en el mar se llamó "marea roja") que, al bloquear los canales de sodio, inhiben el potencial de acción de músculos y nervios.

La corriente lenta (canal lento) es debida al ingreso de los iones de calcio a través de los poros celulares, y es inhibida por los bloqueadores de los canales de calcio: manganoso, verapamil, nifedipina. Actualmente, se usa una variante de esta última, la nimodipina -que atraviesa de forma rápida la barrera hematoencefálica-, para mejorar los procesos cognitivos de las afecciones demenciales.

El verapamil se ha usado como antiarrítmico y antianginoso. Produce un decremento de la liberación de catecolaminas y, por el bloqueo del calcio, un „efecto estabilizador" de la membrana. Por su alto poder lipofílico, atraviesa la barrera hematoencefálica, y seguramente debe tener acciones centrales además de las periféricas. Presenta escasos efectos secundarios (mareos, cefaleas, enrojecimiento, hipotensión, bloqueo aurículo-ventricular). En combinación con el litio puede producir neurotoxicidad y cardiotoxicidad.

Pareciera ser una buena alternativa al litio, en pacientes que presentan síntomas maníacos leves o moderados. En los casos severos, su utilidad aún no es clara.

Puede ser utilizado en combinación con antidepresivos.

Las dosis varían entre 160 y 320 mg/día, repartidos durante el día en 2 a 4 tomas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-23. Otros fármacos anticiclantes / 2) Inhibidores de la IMAO-A

2) Inhibidores de la IMAO-A

Clorgilina

Los IMAO-A elevan los niveles de noradrenalina y serotonina, mejoran el humor depresivo e hiposensibilizan los receptores alfa-2 beta-adrenérgicos (regulación descendente).

La clorgilina produce, en enfermos bipolares, sola o en combinación con litio, una notable disminución de los ciclos, aun en aquellos pacientes resistentes al litio. Las dosis utilizadas, de 5-30 mg/día, impidieron switches maníacos y mostraron la "estabilización" sintomatológica de pacientes bipolares.

Como con todos los IMAO, deben seguirse las restricciones dietéticas. No han sido aún comprobados sus efectos profilácticos.

Se han estudiado las posibles propiedades antimaníacas de la clonidina y el propranolol, y

se vio que pueden ser coadyuvantes útiles durante el cuadro maníaco.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-23. Otros fármacos anticiclantes / 3) Antagonistas de la aldosterona

3) Antagonistas de la aldosterona

Espironolactona

La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio, calcio y potasio, acción que es bloqueada por la espironolactona en el receptor aldosterónico renal, solamente en presencia de aldosterona. Se ha usado en algunos pacientes resistentes al litio como medida profiláctica de la enfermedad bipolar. Los efectos adversos más comunes son trastornos gastrointestinales, ginecomastia y desarrollo de tumores en ratas de laboratorio. Las dosis oscilan entre 25 y 50 mg/día.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-23. Otros fármacos anticiclantes / 4) Hormonas tiroideas

4) Hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas fueron utilizadas por primera vez para el tratamiento del trastorno bipolar en 1938. Aún no es clara la relación entre la ciclación rápida y el hipotiroidismo, ya que hay estudios contradictorios. No hay investigaciones controladas acerca del uso de las hormonas. En estudios abiertos se vio que dosis hipermetabólicas de T4 estabilizaron los ciclos rápidos y mejoraron tanto síntomas depresivos como maníacos, independientemente de la concentración de hormonas tiroideas previas al tratamiento.

Habiendo chequeado que el paciente no tenga contraindicaciones médicas para el uso de la hormona, se comienza con levotiroxina 0,1 mg/día y se aumenta 0,05 a 0,1 mg/día hasta llegar a un 150 % por encima del límite normal de T4 libre, o -hasta que el paciente no tolere los efectos adversos.

Los efectos adversos son: ansiedad, agitación, temblor, palpitations, sudoración. Pueden darse en monoterapia o en asociación a estabilizantes del ánimo de otros grupos. Las hormonas tiroideas deben ser utilizadas en pacientes que no responden a antiepilépticos convencionales.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Antimaníacos o anticiclantes / Anticonvulsionantes y otros anticiclantes / 7-23. Otros fármacos anticiclantes / 5) Electroconvulsivoterapia (TEC)

5) Electroconvulsivoterapia (TEC)

La electroconvulsivoterapia, puede ser de utilidad en el trastorno bipolar resistente a todos los otros tratamientos descritos.

En pacientes con riesgo de suicidio, psicóticos, con organicidad cerebral y en embarazadas con cuadros agudos, puede ser el tratamiento de elección.

Se debe continuar con el tratamiento antiepiléptico, en cuanto termine la serie de TEC. En el cuadro 8 se puede observar un esquema de tratamiento psicofarmacológico del trastorno maníaco.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos de angustia (pánico) y de la fobia social

PSIKOLIBRO

Tratamiento de los trastornos de angustia (pánico) y de la fobia social

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos de angustia (pánico) y de la fobia social / Tratamiento psicofarmacológico del desorden de pánico

Tratamiento psicofarmacológico del desorden de pánico

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos de angustia (pánico) y de la fobia social / Tratamiento psicofarmacológico del desorden de pánico / 8-1. Introducción

En la actualidad el trastorno de pánico es una enfermedad relativamente extendida y de evolución generalmente crónica, resultante de la interacción entre factores biológicos, psicológicos y ambientales.

Del dios griego Pan, que significa todo, surge el nombre de pánico, como el estadio más grave de la ansiedad.

Fue Da Costa, un médico militar norteamericano, quien detectó el síndrome de hiperventilación, que acompañaba al pánico en los soldados de la guerra civil norteamericana.

Freud, a los 38 años, en 1894, realizó la mejor descripción clínica del desorden de pánico(12), vigente hasta el día de hoy:

(...) también puede irrumpir de pronto en la conciencia, sin ser evocado por el curso de las representaciones, provocando un ataque de angustia. Un ataque tal puede consistir en el sentimiento de angustia solo, sin ninguna representación asociada, o bien mezclarse con la interpretación más espontánea, como la aniquilación de la vida, "caer fulminado por un síncope" la amenaza de volverse loco; o bien el sentimiento de angustia se contamina con una parestesia cualquiera.

Finalmente, es en el DSM-IV donde se da cuenta de las diferencias diagnósticas de la ansiedad, aunque se sabe que, desde el punto de vista clínico, éstas aparecen en comorbilidad:

Desorden de pánico (DSM-IV)

Por lo menos cuatro síntomas aparecen en forma abrupta y llegan al máximo en 10 minutos (el prolapso de la válvula mitral puede ser trastorno asociado, pero en ningún caso excluye el diagnóstico de trastorno por angustia):

1. Palpitaciones o ritmo acelerado (taquicardia)
2. Sudoración
3. Temblor o sacudidas
4. Falta de aliento (disnea), sensación de ahogo
5. Sofocación
6. Dolor o molestias precordiales
7. Náuseas o molestias abdominales
8. Mareo, sensación de inestabilidad, sensación de pérdida de conciencia
9. Despersonalización o desrealización
10. Miedo a volverse loco o a perder el control
11. Miedo a morir
12. Parestesias (adormecimiento o sensaciones de cosquilleo)
13. Escalofríos

Se llega así a los clásicos 13 síntomas. La aparición de cuatro en 10 minutos basta para hacer el diagnóstico. En los cuatro primeros puestos aparecen los síntomas cardiovasculares (taquicardia), neurovegetativos (sudoración y temblor) y respiratorios (disnea e hiperventilación).

Se presenta con una alta prevalencia: 1,6% de la población adulta general y entre el 1,2-3% en los adolescentes. Esta prevalencia es mayor entre los pacientes que consultan los servicios médicos, incluyendo los de emergencia.

Los pacientes que padecen de pánico tienden a visitar las guardias médicas diez veces más que cualquier otro. Además, hay evidencias que esta enfermedad se asocia con mayor riesgo de hipertensión arterial, infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares. Se trata de un desorden que es más común entre las mujeres. Las consecuencias laborales y sociales no son menos impactantes. Es frecuente el deterioro de la capacidad laboral que se refleja en: ausentismo, disminución de la productividad y aumento de desempleo. Los pacientes se consideran a sí mismos menos eficientes, que cuando estaban bien. Es una enfermedad que ocasiona no sólo altos costos directos, sino también

indirectos.

El desorden de pánico es un trastorno con un alto índice de comorbilidad. El 91 % de los pacientes con pánico, presentan algún otro trastorno psiquiátrico. Las adicciones, las depresiones y los trastornos obsesivo-compulsivos son los que se asocian con mayor frecuencia.

Lógicamente, el desorden de pánico asociado a la depresión presenta una gran desadaptación social y, lo que es más grave, un índice alto de ideación e intentos suicidas.

El índice de intentos de suicidio en, los desórdenes de pánico es mayor que en las depresiones, y oscila entre el 7 % y el 42 %, según diferentes autores:

Comorbilidad de los trastornos por pánico
(Regier, 1990; Schatzberg, 1991)

	Prevalencias
Desórdenes de ansiedad en general	14,6%
Desórdenes de ansiedad con alcoholismo (abuso, dependencia)	19,4%
Trastorno obsesivo-compulsivo con abuso de sustancias	32,8%
Desorden de pánico	1,6%
Desorden de pánico con depresión mayor	36,0%
Desorden de pánico con abuso de sustancias	36,0%

Resulta de sumo interés la vinculación entre el pánico y los eventos traumáticos. Un trauma significativo, a edad temprana -antes de los cinco años- es capaz de alterar dramáticamente el patrón de respuesta neurobiológica de un sujeto.

El trauma psíquico o sexual, antes de la mencionada edad, determina uno de los síntomas capitales del pánico que es la agorafobia.

Aproximadamente el 30 por ciento de las personas saludables pueden tener una respuesta exagerada al riesgo o al trauma, experimentando síntomas similares a los que se dan en el pánico. Sin embargo, estudios funcionales con tomografía por emisión de positrones (PET), señalan que en el cerebro, que el funcionamiento difiere entre un sujeto saludable y uno enfermo. Esto es válido tanto para la ansiedad como para la depresión. En los sujetos normales tristes hay aumento del flujo en el lóbulo frontal, mientras que en los sujetos

deprimidos disminuye el flujo en la misma área.

Es más conveniente abordar el pánico hablando de dimensiones: cognitiva, comportamental y neuroquímica. En la dimensión cognitiva se procesan señales, de forma adecuada o inadecuada, que llegan a la mente desde el cuerpo.

Beck sostiene que la hipervigilancia de las sensaciones corporales, como por ejemplo un dolor precordial o intercostal, será interpretada como infarto. Así se activa de forma inadecuada el sistema neurovegetativo.

Las falsas interpretaciones fisiológicas llevan a la pérdida de objetividad, que genera diferentes tipos de ansiedad según sea la calidad de los peligros (desde los internos, como en el pánico, hasta los invisibles como en el trastorno obsesivo-compulsivo). La hiperventilación, la hipoglucemia y los factores externos como la cafeína y el medio ambiente coadyuvan a incrementar las descargas neurovegetativas.

En la dimensión conductual o comportamental se observa que los bebés rechazan a extraños antes del año de edad. Los monos recién nacidos se guían por la actitud o la mirada de los padres.

La vulnerabilidad del locus coeruleus, a las influencias de la hormona liberadora de corticotrofina, pudo comprobarse experimentalmente por el aumento de sus descargas noradrenérgicas. Este tipo de conductas producidas en esta etapa podría considerarse como impronta de conductas biológicas.

Es importante recordar que la corteza prefrontal es muy vulnerable, en el primer año de vida, a las noxas y, en especial, a los corticoides.

Los enfermos que presentan pánico en la edad adulta han tenido padres que los han sobreprotegido, pero cuidado poco. Entendemos por "cuidado" la habilidad de los padres para comunicarse, expresar emociones y promover el acercamiento afectivo, y por "sobrepotección", la inhabilidad de los padres para permitir el crecimiento personal, el desarrollo, la independencia y el respeto por la autonomía de los hijos.

Modelo de la relación paterno-infantil en pacientes adultos con pánico (Tomado de León, 1990)

PSIKOLIBRO

Tipo de grupo	Tipo de cuidado	Tipo de sobreprotección
1) Bueno	Elevado	Baja
2) Adecuado	Elevado	Elevada
3) Negligente	Bajo	Baja
4) Deficiente	Bajo	Elevada

Grupo 4 (deficiente)

Es el más común en la historia infantil de pacientes adultos con pánico (padre).

Se agrega fobia con madres fóbicas o miedosas.

El grupo 4, "deficiente" con poco "cuidado y sobreprotección", es el que con mayor frecuencia aparece en los pacientes con pánico.

En cambio, el cuidado elevado con poca o mucha sobreprotección es más frecuente en los grupos normales.

Estudios de modelos de comportamiento animal, y en niños con riesgo de contraer trastorno por ansiedad, coinciden en que la presentación del pánico y otros trastornos por ansiedad, en la edad adulta, serían la manifestación su excesiva de una vulnerabilidad reactiva al desarrollo y algunas experiencias psicosociales.

Dicha vulnerabilidad, dada por factores familiares y/o genéticos, se expresa en una diatesis caracterizada por la inhibición de comportamientos con dificultades en los juegos y tendencia al aislamiento social y dificultades de separación en la niñez. Continúa en la adolescencia con síntomas de fobia social y en la adultez con los síntomas o con el "aura" pánicosos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos de angustia (pánico) y de la fobia social / Tratamiento psicofarmacológico del desorden de pánico / 8-2. Psiconeurobiología del pánico

8-2. Psiconeurobiología del pánico

Los estudios clínicos y el alivio que proporcionan los tratamientos psicofarmacológicos han demostrado que el trastorno tiene un sustrato neuroanatómico y fisiopatológico característico,

evidenciable por las neuroimágenes.

La dimensión neuroquímica ha sido estudiada clínica y experimentalmente. La conducta en animales de experimentación, a los que se administró en el sistema septohipocámpico -que es parte del sistema límbico- alcohol o barbitúricos, fue similar a la de aquellos a los cuales se les había anulado experimentalmente esa región.

Este sistema sería el encargado de comparar los estímulos sensoriales en función de las experiencias pasadas, y está influenciado por los núcleos serotoninérgicos del rafe y por los noradrenérgicos del locus coeruleus (LQ. Su estimulación produce ansiedad y su inhibición, ansiolisis.

El locus coeruleus, situado en la protuberancia

- posee el 50 % de las neuronas noradrenérgicas centrales,
- es el mayor productor de noradrenalina cerebral,
- recibe las proyecciones del sistema reticular ascendente y de los núcleos sensoriales
- envía aferencia a casi todas las estructuras cerebrales.

Las experiencias con monos demuestran que interviene en la regulación de los comportamientos de alarma, de miedo y del despertar. Su actividad se acompaña por aumento de metoxifeniglicol urinario y del líquido cefalorraquídeo, como expresión de la noradrenalina central.

En los estudios realizados con PET, se observa una asimetría hemisférica en los pacientes con pánico. Esta asimetría consiste en el aumento del flujo sanguíneo en la parte derecha sin que exista una disminución en la parte izquierda. Esta anomalía podría tener relación con el aumento de la actividad neuronal o la alteración anatómica. En cambio, en pacientes con pánico a los cuales se les administraron benzodiazepinas de alta potencia -como alprazolam y clonazepam-, hay aumento bilateral del flujo sanguíneo, es decir en ambos polos temporales.

Esta vulnerabilidad o predisposición se traduce en un aumento de la alerta o vigilancia, que produce aumento de actividad parahipocámpica con descargas en áreas prefrontales, hipotálamicas, talámicas e hipofisarias, que a su vez provoca descargas noradrenérgicas y de cortisol.

Sin embargo, estas manifestaciones no son específicas de la ansiedad, ya que también se observan en el estrés y en diferentes estados emocionales, como la rabia, la alegría y la excitación sexual.

Aunque la causa exacta de los trastornos por angustia no ha sido aún determinada, los estudios clínicos sugieren la participación de:

- 1) Activación espontánea de tipo kindling.

- 2) Una disfunción del sistema noradrenérgico del locus coeruleus.
- 3) Alteración de la modulación que el sistema serotoninérgico ejerce sobre el noradrenérgico.
- 4) Disfunciones del sistema respiratorio. Teoría del lactato. Hipersensibilidad al dióxido de carbono. Teoría de la "falsa sofocación".
- 5) Una disfunción del ionóforo BZD-GABA-A.
- 6) Alteración de péptidos.

1) Activación espontánea de tipo kindling

Recientemente se ha establecido que los componentes condicionados de la sensibilización o kindling se relacionan con un aumento de la liberación dopamina en el núcleo accumbens. Los bloqueantes dopaminérgicos D2 bloquean el desarrollo de la sensibilización, pero no su permanencia a lo largo del tiempo. La benzodiazepinas actuarían de manera inversa.

De manera similar a la que ocurre en la epilepsia con la convulsión motora, en el pánico se facilitarían la descarga emocional. La exposición repetida y subsecuente a factores estresantes incrementa la función dopaminérgica. Lesiones en la amígdala o el núcleo accumbens bloquean el desarrollo de la sensibilización inducida por cocaína. En contraste, las lesiones del hipocampo y la corteza frontal no tienen este efecto.

2) Disfunción del sistema noradrenérgico del locus coeruleus

Las neuronas del locus coeruleus contienen en su superficie receptores presinápticos y postsinápticos, incluyendo los receptores alfa-adrenérgicos. Estos receptores actúan como un mecanismo de retroalimentación, que controla la liberación de su propia noradrenalina. Sin embargo, cuando se produce la liberación de grandes cantidades de neurotransmisores, como ocurre en los estados de ansiedad, es posible que el bucle del autorreceptor de retroalimentación presináptica alfa-2 adrenérgico se sobresature y falle sin poder cerrar la descarga, y provoque de esta forma el aumento de la liberación de noradrenalina.

Los agonistas alfa-2, como el isoproterenol y la yohimbina, aumentan la ansiedad, en tanto que los bloqueantes la disminuyen.

El sistema noradrenérgico cerebral controla también, al menos de manera parcial, la actividad del sistema nervioso simpático periférico. El sistema noradrenérgico se encuentra especialmente alterado en el pánico y en trastornos por estrés post-traumático (TSPT).

Los pacientes frecuentemente presentan síntomas vasculares, gastrointestinales y respiratorios. El locus coeruleus es el responsable de las alteraciones periféricas. Estímulos mínimos en estos pacientes activan el núcleo y la consecuencia son los ataques de pánico o los flash-backs, del TSPT.

La taquicardia, el vasoespasmio arteriolar coronario y esofágico -que produce una angina microvascular- la taquipnea, hipoglucemia, distensión visceral y una marcada sensibilidad a los estímulos interoceptivos son las manifestaciones más características del trastorno.

Clásicamente, se ha descrito que simultáneamente, el aumento de calcio y fosfatos lleva a la alcalosis respiratoria y la hiperventilación; así aparece la clásica tríada de

- dolor precordial,
- hormigueos,
- sensación de muerte inminente.

La súbita reinhalación de anhídrido carbónico permite que el centro respiratorio bulbar inhiba la hiperventilación.

El sistema noradrenérgico participa en el desarrollo de los síntomas fóbicos de estos pacientes.

La implicancia de las neuronas noradrenérgicas en el aprendizaje y la memoria se relaciona con la persistencia de recuerdos traumáticos que, a su vez, activan el sistema noradrenérgico tanto en el pánico como en el TSPT.

3) Alteración de la modulación que el sistema serotoninérgico ejerce sobre el noradrenérgico

Existe una interacción entre el sistema serotoninérgico y noradrenérgico, donde están involucrados el locus coeruleus y núcleo del Rafe. Aparentemente, en el caso de trastorno de pánico, la parte del Rafe más comprometida sería la medial.

La inyección directa de 5-14T en el LC genera una inhibición tónica de su actividad. " inhibición fásica genera un aminoácido excitatorio (glutamato), proveniente del núcleo paragigantocelularis, posiblemente a través de receptores 5-HT1A.

PSIKOLIBRO

La fluvoxamina altera la expresión de los aminoácidos excitatorios y reduce la ansiedad producida por la yohimbina en los pacientes con trastornos de pánico.

En el ámbito periférico existen estudios controvertidos sobre lo que ocurre con la serotonina y la captación de la misma por las plaquetas. Esta controversia no permite establecer una conclusión en la ansiedad como ocurre en el caso de la depresión donde la captación de serotonina se haya disminuida.

La complejidad del sistema de receptores serotoninérgicos dificultan el hallazgo de resultados definitivos en cuanto a la importancia de la función serotoninérgica en el trastorno de pánico. Hasta ahora, es claro, que el sistema serotoninérgico regula el sistema noradrenérgico.

4) Disfunciones del sistema respiratorio. Temía del lactato. Hipersensibilidad al dióxido de carbono (falsa sofocación").

La infusión de una solución de lactato 0,5 molar induce hiperventilación en sujetos panicosos. Esta reacción es específica para el pánico, a diferencia del resto de los trastornos por ansiedad. El tratamiento del pánico con imipramina bloquea este efecto del lactato.

El mecanismo panicogénico del lactato aún no es bien conocido. Una hipótesis se basa en que la alcalosis sistémica produce vasoconstricción en los vasos cerebrales, generando isquemia, con el consiguiente aumento del lactato intracelular. La infusión de lactato provocaría aumento del ácido pirúvico en los quimiorreceptores, con la disminución de su pH. Por consecuencia, los pacientes con pánico tendrían una hipersensibilidad a las alteraciones del pH.

Este modelo se ve limitado porque aún no se conoce, cómo cambios de pH en la circulación se pueden reflejar intracelularmente. Los efectos fisiológicos del bicarbonato de sodio, que producen paradójicamente acidosis intracelular, serían similares al lactato. La acidosis intracelular o la hipoxia serían necesarias como estímulos neuronales.

Otra hipótesis es la inducción de una alcalosis metabólica. La infusión de lactato es metabolizada a CO₂ que rápidamente atraviesa el SNC, este aumento central incrementa la frecuencia ventilatoria, por la vía de estimulación directa de los quimiorreceptores.

El aumento de la presión parcial de CO₂ cerebral puede ser un estímulo importante para el LC, produciendo pánico por estimulación del mismo.

Existen también estudios que intentan demostrar que el lactato no se metabolizaría a CO₂

Para ambos modelos el estímulo de los centros respiratorios produce aumento de la ventilación, hipocapnia y alcalosis respiratoria: el pánico puede ser provocado por incremento de la presión parcial de CO₂ (hipercapnia).

Recientemente Klein ha tratado de demostrar que los pacientes con pánico tendrían una alteración en la interpretación del estímulo en un "detector de sofocación", situado en el núcleo braquial, que produce un rápido distress respiratorio seguido de hiperventilación, pánico y urgencia por huir. Esta teoría engloba a la de hipersensibilización al dióxido de carbono. Se concluye, que el trastorno se debería a una falla en el sistema de "alarma por sofocación"

Estos aspectos psiconeuroquímicos dividen al pánico en dos: con y sin agorafobia. Los pacientes con agorafobia tendrían una hiperventilación crónica con disminución de la CO₂ y del bicarbonato. Estas variables alteradas por la hiperventilación crónica se normalizan cuando hay remisión del trastorno.

La hiperventilación crónica no produce pánico, pero es compensada por una adaptación del "detector de sofocación", que dispara el sistema de alarma con valores inferiores de PCO₂

La hiperventilación crónica es un mecanismo adaptativo a la hipocapnia. Su presencia se la relaciona con la presencia frecuente de "suspiros", a los que precede una sensación de opresión respiratoria. La profundización de la respiración, al inicio del suspiro, triplica el flujo respiratorio normal.

La CO₂ disminuye abruptamente, compensando el distress respiratorio. La hiperventilación crónica generaría una disminución en el umbral del "detector de sofocación"

La hiperventilación produce así una paradoja. En el sueño, la CO₂ aumenta en los estadios 3 y 4 (momentos donde los pacientes suelen tener sus crisis panicosas), no ocurre lo mismo durante el REM.

Durante la fase lútea, la progesterona disminuye la CO₂ por hiperventilación, actuando directamente sobre los quimiorreceptores. En el premenstruo, al disminuir la progesterona aumentan las crisis de pánico. Uno de los mecanismos de acción de la fluoxetina sería actuar directamente sobre el "detector de sofocación".

5) Disfunción del ionóforo BZD-GABA-A.

Los antagonistas benzodiazepínicos ocupan el receptor sin producir efectos farmacológicos. Mientras que los agonistas inversos, como las betacarbolinas, son ansiogénicos y proconvulsivantes (ver cap 4, 4-8).

Las benzodiazepinas de alta potencia, que actúan sobre el receptor agonista GABA-A son antipánico y están consideradas la farmacoterapia habitual del mismo.

Algunos trabajos sostienen que podría haber una anomalía en el receptor

GABA-benzodiazepínico en una población de pacientes pánicosos. Últimamente se han efectuado estudios genéticos que rastrearon las poblaciones de ocho de las trece subunidades proteicas del receptor GABA-A, sin encontrar ninguna alteración genética específica en los mismos.

Los pacientes con trastorno de pánico podrían tener una alteración intrínseca del receptor o una deficiencia de algún agente ansiolítico endógeno.

La inhibición de la síntesis del GABA en el hipotálamo dorsomedial indujo a ansiedad en modelos de laboratorio experimentales de pánico. No se han encontrado defectos específicos del funcionamiento del sistema gabaérgico en los pacientes con trastornos de pánico.

6) Alteración de péptidos.

El rol de la colecistoquinina (CCK) y otros neuropéptidos ha generado gran interés en los últimos tiempos. El efecto ansiogénico de la CCK tiene un receptor específico (CCKB). Los antagonistas de este receptor tienen eficacia clínica incierta en los pacientes con pánico.

La respuesta de la ACTH, a la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) y el neuropéptido Y se hallaron alterados. Existen análogos de neuropéptidos Y con actividad ansiolítica (ver cap. 2, 2-2).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos de angustia (pánico) y de la fobia social / Tratamiento psicofarmacológico del desorden de pánico / 8-3. Neuroimágenes del pánico ***8-3. Neuroimágenes del pánico***

Crecientes hallazgos sugieren que los pacientes pánicosos tienen alteraciones cerebrales funcionales y estructurales, referidas al hipocampo y el parahipocampo derecho.

Pueden existir también anomalías de la corteza frontal, pero en este caso es difícil

diferenciar si se deben a ansiedad normal o patológica. La ansiedad normal puede relacionarse con el giro anterior del cíngulo.

Cuadro 7. Estudios por neuroimágenes en el trastorno de pánico

Técnica utilizada	Hallazgo	Significado patológico
Tomografía computada	Infarto parahipocámpico derecho asociado con trastorno de pánico (18). Tumor frontoparietal izquierdo vinculado al trastorno de pánico.	Lesiones estructurales pueden ser un factor predisponente c perpetuante en algunos casos de trastorno de pánico. Tomografía computada de la cabeza o RMN se indican en presentaciones atípicas
RMN(13)	Cierta evidencia de lesiones estructurales, pero no modelo específico (30), Alteración lóbulo temporal medio derecho en trastorno de pánico sensible al lactato mayor que aquellos en controles.	Cambios estructurales en el trastorno de pánico crónico
PET-FSC(14)	FSC del girus parahipocámpico derecho incrementado en reposo en trastorno de pánico sensible al lactato versus controles.	Rasgos de sobreactividad en estructuras límbicas pueden predisponer a ataques de pánico espontáneos.
PET-FDG(15)	Hipocampo derecho mayor que izquierdo, disminuye metabolismo de glucosa en lóbulo parietal inferior izquierdo y cíngulo anterior en trastorno de pánico versus controles.	Proceso de información anormal de estímulo sensorial puede llevar a cognición anormal en trastorno de pánico.
SPECT-FSC(16)	Reducción frontocortical bilateral en FSC siguiente a yohimbina induce pánico en trastorno de pánico versus controles.	Durante los ataques de pánico, el funcionamiento alterado del lóbulo frontal puede dañar habilidades ejecutivas normales. Hiperactividad del sistema noradrenérgico pueden mediar esta disfunción en trastorno de pánico o clínico.

Técnica utilizada	Hallazgo	Significado patológico
SPECT-FSC(17)	Defectos del flujo sanguíneo en reposo en el hipocampo izquierdo y derecho. FSC incrementado en corteza frontal inferior derecha y corteza occipital izquierda en trastorno de pánico inducido por lactato versus controles.	Disfunción de la memoria es una manifestación temprana posible del trastorno de pánico. Desregulación del sistema norepinefrínico y serotoninérgico puede predisponer a la agorafobia.
SPECT(18)-neurorreceptor	Lóbulo temporal lateral izquierdo disminuye en actividad provocada con iomazenil en trastorno de pánico versus distimia.	Subsensibilidad BZD/GABA(19) puede contribuir a procesamiento anormal de estímulos en trastorno de pánico. Los agonistas BZD usados en el tratamiento pueden compensar esos errores
RME(20)	Incremento de lactato cerebral anormal provocado por hiperventilación en trastorno de pánico.	Hipersensibilidad quimiorreceptor Ph/CO2 respiratorio en trastorno de pánico. Hiperventilación crónica o intermitente en trastorno de pánico puede elevar niveles de lactato de SNC, el cual activa ataques de pánico espontáneos.

Los pacientes que tenían predisposición a desarrollar pánico con la infusión de lactato presentaron con anterioridad una asimetría en el flujo sanguíneo cerebral del parahipocampo derecho, en relación al izquierdo. Lo mismo ocurre con el volumen sanguíneo, e incremento anormal del metabolismo de O₂ en todo el cerebro, que no se modifica con la administración de lactato ni se corrige con el tratamiento previo con alprazolam.

Usando el mapeo cerebral como algoritmo, se testearon otras zonas afectadas en el mismo, y se encontró aumento del flujo sanguíneo cerebral, en regiones derechas que incluyen el girus parahipocámpico posterior, corteza occipitotemporal y cerebro medio.

El lactato aumenta el flujo en la vecindad de la corteza temporal, una región que incluye la corteza insular anterior y el colículo superior. Ello puede deberse al efecto de la hemodilución o al desarrollo de acidosis central. El alprazolam, normaliza el flujo.

PSIKOLIBRO

Se postula que las anomalías regionales (debidas a la predisposición), responderían a estímulos habitualmente inocuos, activando a los centros implicados en el procesamiento de las crisis de pánico.

El estímulo inocuo podría ser tanto un incremento de la función noradrenérgica central, una disminución del pH en el SNC o sensaciones somáticas. Los centros de alarma se encuentran en la ínsula anterior, y posiblemente en regiones temporales anteriores.

Aparentemente, las mismas zonas participan en el desarrollo del ataque de pánico y la ansiedad anticipatoria normal (supervivencia) y patológica (falsa alarma). En esta última además de la alteración funcional, existe una alteración estructural

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos de angustia (pánico) y de la fobia social / Tratamiento psicofarmacológico del desorden de pánico / 8-4. Tratamiento del pánico **8-4. Tratamiento del pánico**

Evitar la sensación de muerte inminente y el desamparo frente a los síntomas somáticos es posible mediante un conocimiento por parte del paciente-familia del trastorno y una educación psicofarmacológica del tratamiento y la prevención.

Desde ya, se le debe explicar al paciente con palabras sencillas, que las descargas de pánico o los "auras", se pueden controlar, si se tienen en cuenta:

- los desencadenantes psicológicos, como la sobreexigencia, el estrés y los conflictos intrapsíquicos, y

- los desencadenantes físicos, como por ejemplo el exceso de actividad corporal y el consumo de bebidas, sustancias adictivas o medicamentos de características ansiogénicas.

Este trastorno tiende a evolucionar hacia estadios de comorbilidad Con la hipocondría y/o la depresión.

El tratamiento psicofarmacológico es altamente efectivo, pero en más del 60 % su diagnóstico se presta a confusión y en el 36 % de los pacientes se presenta asociado, a la depresión y al abuso de sustancias.

La cafeína, el alcohol y la cocaína aumentan los niveles de ansiedad y su privación genera un efecto rebote ansiogénico.

Se debe indicar a los pacientes que disminuyan el consumo de bebidas con altos contenidos de cafeína: café, gaseosas de tipo cola y mate o té (si se toman en cantidades importantes).

Es fácil confundir su diagnóstico, y generalmente, son los propios pacientes quienes exigen a los clínicos descartar todo tipo de patología cardiovascular (ergometrías y Holters a repetición), endocrinológicas (con pruebas funcionales de tiroides) y neurológicas (EEG) para descartar epilepsias (cuadro 10).

Diagnósticos de cuadros somáticos frecuentes que simulan crisis de ansiedad generalizada o pánico

Cardiovasculares

Angina de pecho
Infarto de miocardio
Prolapso mitral con arritmia

Endocrinológicos

Hipertiroidismo
Feocromocitoma
Síndrome carcinoide
Adenoma insulínico
Diabetes

Neurológicas

Ritmos lentos temporales asociados a crisis de pánico

Respiratorios

Síndrome de hiperventilación (responde a la respiración en bolsa de papel)

Todos los fármacos antipánicos son útiles, cada una de ellas debe indicarse, de acuerdo al cociente de riesgo/beneficio de cada paciente:

- 1) Benzodiazepinas de alta potencia
- 2) Imidazopiridinas
- 3) Antidepresivos

1) Benzodiazepinas de alta Potencia

Las benzodiazepinas de alta potencia (alprazolam y clonazepam) ocupan un lugar privilegiado. Los estudios clínicos con alprazolam y clonazepam demostraron efectividad en la reducción de los ataques de pánico.

Las benzodiazepinas son sumamente útiles para cumplir los objetivos iniciales del tratamiento psicofarmacológico: el bloqueo de las crisis y la reducción de la ansiedad.

Al comienzo del tratamiento, se aconseja prescribir dosis bajas para evitar la excesiva sedación y la ataxia. Las dosis se aumentarán hasta alcanzar el rango terapéutico, en los días y semanas posteriores.

Suelen ser suficiente las dosis que no superan los 4 mg/día de clonazepam, repartidos en dos tomas diarias. El alprazolam requiere dosis de hasta 6-8 mg/ día, repartidas en 3 o 4 tomas para poder mantener la concentración plasmática en valores constantes.

También existen estudios, que describen que el lorazepam es útil en comparación al placebo, en un rango de dosis entre 6-10 mg.

La utilización únicamente de benzodiazepinas, resulta menos efectiva que combinadas con antidepresivos.

Uno de los principales elementos a considerar, al utilizar las benzodiazepinas, es el síndrome de supresión. La clínica muestra que los síntomas de tipo rebote y deprivación, como son el incremento de la ansiedad, las mialgias, el temblor, el insomnio, la diaforesis, etc., suelen aparecer luego de 12-36 horas de la suspensión del alprazolam.

Los síntomas de supresión se hacen presentes aun cuando se lo interrumpa en forma gradual (0.5 mg/semana).

La tolerancia está relacionada con la vida media, la cual se manifiesta rápidamente con el alprazolam, y gradualmente con el clonazepam.

Se necesitan mayores dosis a largo plazo con alprazolam, aun cuando se combine con antidepresivos.

La dependencia y la potencialidad de abuso son puntos controversiales. Los pacientes ansiosos no suelen desarrollar adicción (en términos de abuso) a las BZD, a excepción de los que previamente eran abusadores de sustancias, alcohólicos o sus hijos.

La suspensión del tratamiento debe realizarse en forma gradual con descensos de 0.25-0.5 mg cada 2-3 semanas, o al ritmo que el paciente pueda sostener.

2) Imidazopiridinas

El alpidem, de mayor afinidad por los receptores omega 1 y 3, ha demostrado una acción ansiolítica similar a la de las demás benzodiazepinas, pero no se han realizado estudios de control de su acción sobre el trastorno de pánico.

3) Antidepresivos

Los tricíclicos, fueron los más ampliamente estudiados y utilizados en el tratamiento del desorden de pánico. Desde 1964, la imipramina demostró su amplia efectividad.

La clomipramina, presentó una eficacia similar, pero los abandonos de tratamiento fueron más numerosos debido a los efectos adversos.

La desimipramina, la lofepramina y la nortriptilina también demostraron su utilidad.

El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas (10 mg de imipramina o equivalentes), para evitar el agravamiento de la ansiedad, e ir aumentando hasta 100-200 mg/día.

Las dosis máximas utilizadas varían de un individuo a otro. Los efectos adversos de los tricíclicos (anticolinérgicos, hipotensión ortostática, alteraciones de la conducción cardíaca aumento de peso) tienden a limitar su uso en el tratamiento del pánico. El aumento de peso es una de las causas más frecuentes de abandono de la medicación.

En la actualidad los inhibidores de recaptación de serotonina (IRSS) han pasado a ocupar el primer lugar en el tratamiento agudo y a largo plazo de este trastorno.

A pesar de ser fármacos nuevos, su seguridad, eficacia y menor incidencia de efectos adversos, justifican su creciente utilización.

La fluoxetina, la sertralina, la paroxetina y la fluvoxamina son las más estudiadas. Las dosis iniciales deben ser bajas (cuadro 12).

Dosis habituales de los antidepresivos IRSS en el pánico

IRSS	Dosis inicial/día	Dosis de mantenimiento/día
Paroxetina	10 mg/d	20-50 mg/d
Sertralina	25-50 mg/d	50-300 mg/d
Fluoxetina	5-10 mg/d	20-80 mg/d
Fluvoxamina	25 mg/d	50-300 mg/d
Citalopram	10 mg/d	20-50 mg/d

Estas dosis inicialmente bajas permiten disminuir la ansiedad al comienzo del tratamiento. El aumento de las dosis de los IRSS debe hacerse gradualmente hasta alcanzar las dosis usuales para la depresión. Es habitual asociarlo con BZD. Esto, permite un rápido y eficaz bloqueo de las crisis y la disminución de la angustia desde el inicio del tratamiento.

La paroxetina, que presenta buenos efectos sedantes desde el comienzo de su acción, fue aprobada por la FDA para el tratamiento del pánico. Presentó buenos resultados en la disminución de los ataques de pánico a corto y mediano plazo. Las dosis de 40 mg/día resultaron ser las más eficaces, en comparación con el placebo y los 10 y 20 mg de paroxetina a las 10 semanas de tratamiento en una muestra con alrededor de 50 pacientes.

La sertralina y la fluvoxamina, que muestran efectos sedativos, han resultado también eficaces en el tratamiento de este trastorno. La sertralina ha demostrado también efectividad en la disminución de la intensidad y número de ataques de pánico.

Los efectos adversos más comunes de los IRSS, son las molestias gastrointestinales, el nerviosismo, las alteraciones del sueño y las disfunciones sexuales. Estas últimas, son las que con mayor frecuencia aparecen como obstáculo para el tratamiento psicofarmacológico a largo plazo (ver cap. 6, 6-18).

Con la suspensión brusca de los IRSS, han comenzado a aparecer los fenómenos por discontinuación, con síntomas como marcos, náuseas, insomnio, fatiga, ansiedad, agitación, dolores de cabeza y molestias sensoriales. Estos síntomas deben diferenciarse de una recaída (ver cap. 11).

La mayoría de estos casos fueron reportados con los compuestos de vida media más corta, como la fluvoxamina y la paroxetina, pero también frente a reducciones importantes de dosis de fluoxetina.

La venlafaxina, menos estudiada, ha presentado en algunos casos, a dosis bajas, resultados positivos.

Los IMAO han sido relegados en su utilización a los casos resistentes, es decir, en los que fracasaron las estrategias con otros antidepresivos.

Los IMAO-AB ocuparon un lugar preferencial, hace más de 30 años, en el tratamiento del

pánico con fobia. La fenelzina y la tranilcipromina fueron las más utilizadas. La hipotensión postural, la hiperorexia glúcida, el edema de miembros inferiores y las restricciones dietéticas por el riesgo de las crisis tiramínicas, han sido los motivos más importantes de su desplazamiento a una segunda línea de tratamiento.

Los IMAO-A, han desplazado a los IMAO-AB. La moclobemida y la brofaromina, que no poseen restricciones dietéticas, con menos efectos colaterales, han mejorado notablemente este espectro. Aún no hay suficientes estudios clínicos para avalar su uso, como de primera elección en el pánico.

Los beta-bloqueantes, como el propranolol, han sido indicados para el control de ciertos síntomas periféricos como los temblores y la taquicardia. La clonidina ha resultado beneficiosa, pero sus efectos son transitorios. Con respecto a los anticonvulsivantes, como la carbamazepina y el valproato, se justifica su utilización en caso de epilepsia temporal con pánico.

La buspirona, en los pacientes adictos, es un recurso de utilidad, pero no se puede combinar con los IMAO.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos de angustia (pánico) y de la fobia social / Tratamiento psicofarmacológico del desorden de pánico / 8-5. El pánico como trastorno crónico

8-5. El pánico como trastorno crónico

Debe considerarse con el paciente, la necesidad del tratamiento prolongado. Ello es necesario porque el pánico se inicia tempranamente en la adolescencia o en la juventud, con tendencia a la cronicidad y a presentar complicaciones, aun después del tratamiento agudo exitoso, con supresión de los síntomas.

Las altas tasas de recurrencias, luego de la suspensión llegan al 70 % tratamiento (19 % queda con secuelas crónicas). Sólo el 30 % se recupera adecuadamente (49). Presenta una alta tasa de comorbilidad con depresión, determinando cuadros mixtos con ansiedad subsindromales. A diferencia de lo que ocurre con los estados depresivos, es

aún imprecisa la definición de recaída y recurrencia. También es muy frecuente el abuso de sustancias.

Ocasiona un importante deterioro en la calidad de vida, tanto en el orden laboral, como en el social y familiar. Determina altos costos directos e indirectos de la enfermedad.

La implementación de tratamientos farmacológicos prolongados, determina que la adherencia al tratamiento (compliance), debe tenerse especialmente en cuenta. La principal causa actual del fracaso de los tratamientos, es la intolerancia a los efectos adversos de los psicofármacos (10).

Los abandonos de la medicación fueron más frecuentes en los pacientes que presentaron mayores índices en la escala de Hamilton para ansiedad, y con antecedentes de depresión mayor. Los abusadores de sustancias tiene mejor tolerancia a los efectos adversos de los medicamentos(10).

Los tratamientos farmacológicos tienden a prolongarse por 18 meses, y aún más, especialmente, en aquellos pacientes que presentan predictores de mala evolución a largo plazo:

- agorafobia - conductas de evitación fóbica - historia infantil de inhibición conductual - antecedentes de internación psiquiátrica

Aunque los trastornos de pánico remiten de manera más fácil que las fobias o la ansiedad generalizada, los pacientes que presenten mayor vulnerabilidad, deberán encarar tratamientos más largos desde su primer episodio. Incluso, cabe considerar la posibilidad de implementar tratamientos de por vida.

En estas circunstancias habrá que privilegiar la calidad de vida, más que el apremio por retirar la medicación.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos de angustia (pánico) y de la fobia social / Tratamiento psicofarmacológico de la fobia social

Tratamiento psicofarmacológico de la fobia social

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos de angustia (pánico) y de la fobia social / Tratamiento psicofarmacológico de la fobia social / 8-6. Características diagnósticas 8-6. Características diagnósticas

La evitación a las actuaciones en público o sociales están presentes en forma muy amplia en la sociedad. Constituye una "permisividad social" que se admite y muchas veces ampara a la "no comprensión".

Recientes estudios epidemiológicos encontraron que las fobias constituyen el trastorno mental más frecuente. El 5-10 % de la población está afectada y, muchas veces su falta de reconocimiento lleva a otras complicaciones psiquiátricas, que incluyen ansiedad, depresión mayor y abuso de sustancias (en especial el alcohol). Las fobias, en general, tienen buena respuesta al tratamiento psicoterapéutico y a fármacos específicos, como los antidepresivos, las benzodiazepinas de alta potencia y los beta-bloqueantes.

Como se describe en el DSM-IV, la característica esencial de la fobia social es el miedo persistente a situaciones sociales o a actuaciones en público, en las que el sujeto se ve expuesto a personas que no pertenecen al ámbito familiar, o a la posible evaluación por parte de los demás. El individuo teme actuar de un modo (o mostrar síntomas de ansiedad), que sea humillante o embarazoso, (criterio A).

La exposición a estos estímulos produce casi invariablemente una respuesta inmediata de ansiedad, que puede tomar la forma de una crisis de angustia situacional o más o menos relacionada con una situación (criterio B).

El paciente puede reconocer que este temor es excesivo o irracional (criterio C) y las situaciones sociales o actuaciones en público temidas, se evitan o bien se experimentan con ansiedad y malestar intensos y ello interfiere en las relaciones laborales o sociales (criterios D y E).

Los dos últimos criterios excluyen que el miedo o el comportamiento de evitación no se deban a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia o a una enfermedad médica o a otro trastorno mental (criterios G y H).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos de angustia (pánico) y de la fobia social / Tratamiento psicofarmacológico de la fobia social / 8-6. Características diagnósticas / Especificación

Especificación

El miedo puede ser circunscrito, como ocurre con el miedo a no poder hablar en público, temor a atragantarse cuando se está comiendo en presencia de otros, ser incapaz de

orinar en un baño público, o de presentar temblor en la mano cuando se escribe en presencia de otros.

En otros casos, los miedos pueden abarcar prácticamente todas las situaciones sociales, y debe especificarse que se trata de una fobia social generalizada (iniciar o mantener conversaciones, participar en pequeños grupos, tener citas, hablar con figuras de autoridad, asistir a fiestas). Los individuos con fobia social generalizada suelen tener miedo tanto a actuar en público como a situaciones sociales interactivas. Muchas veces debe hacerse también el diagnóstico adicional de trastorno de la personalidad por evitación.

El DSM-IV reporta una prevalencia global que oscila entre el 3 y el 13%

Los estudios epidemiológicos, sugieren que la fobia social es más frecuente en las mujeres, sin embargo, cuando se estudian poblaciones clínicas ambos sexos se muestran igualmente propensos.

La edad de comienzo suele ser a finales de la infancia o principios de la adolescencia, a veces con el antecedente infantil de timidez o inhibición social. La aparición del trastorno puede seguir bruscamente a una experiencia estresante o humillante, o bien puede hacerlo en forma lenta e insidiosa. A menudo persiste durante toda la vida, si bien a veces remite total o parcialmente en el transcurso de la edad adulta.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos de angustia (pánico) y de la fobia social / Tratamiento psicofarmacológico de la fobia social / 8-6. Características diagnósticas / Etiología

Etiología

A partir de la respuesta a los psicofármacos, se postulan dos hipótesis neuroquímicas:

En la fobia de performance, habría mayor liberación de noradrenalina o adrenalina, tanto central como periférica que en las personas no fóbicas o bien los fóbicos serían más sensibles a niveles normales de estimulación noradrenérgica.

En la fobia generalizada, se postula que la actividad dopaminérgica estaría relacionada con la patogénesis del trastorno.

Habría mayor concordancia en los gemelos monocigotos que en los dicigotos. Los parientes de primer grado tienen tres veces más posibilidades de sufrir el trastorno.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos de angustia (pánico) y de la fobia social / Tratamiento psicofarmacológico de la fobia social / 8-6. Características diagnósticas / Sintomatología y diagnóstico diferencial

Sintomatología y diagnóstico diferencial

Entre las características comúnmente asociadas a la fobia social, cabe citar la hipersusceptibilidad a la crítica, a la valoración negativa por parte de los demás y al rechazo; la dificultad para auto afirmarse y la baja autoestima y los sentimientos de inferioridad.

La presentación clínica y sus consecuencias en las actividades diarias del individuo pueden mostrar una considerable variación a través de las diferentes culturas, dependiendo fundamentalmente de las exigencias sociales del lugar. En algunas culturas, por ejemplo Japón, Corea, el enrojecimiento, las miradas directas y los efluvios corporales pueden ser ofensivos para los demás (taijin kyofusho), motivando una gran ansiedad.

El diagnóstico diferencial puede resultar difícil, ya que a menudo coexisten varios trastornos. Los individuos con fobia social pueden experimentar un empeoramiento cuando presentan enfermedades médicas o un trastorno mental, capaz de provocar síntomas potencialmente embarazosos: temblores en la enfermedad de Parkinson, pautas de alimentación anormales como en la anorexia nerviosa, obesidad, bulimia, o frente a estrabismo o cicatrices faciales.

Si la ansiedad y las conductas de evitación de situaciones sociales se limitan a la preocupación derivada de la enfermedad médica o del trastorno mental, no deberá diagnosticarse fobia social. Cuando coexisten crisis de angustia y evitación de situaciones sociales, suele representar un difícil problema de diagnóstico diferencial. El trastorno de angustia, se caracteriza por crisis de angustia de aparición inesperada, que dan lugar a comportamientos de evitación de múltiples situaciones que se consideran posibles desencadenantes. En la fobia social la crisis de angustia aparece relacionada con una situación determinada, por ejemplo hablar en público, tener que pronunciar un discurso.

La evitación de situaciones sociales por temor a una posible humillación constituye un rasgo muy prominente en las fobias sociales, pero también aparece en ocasiones en el trastorno de angustia con agorafobia y en la agorafobia sin historia de trastorno de angustia.

En las fobias sociales, las situaciones que son objeto de evitación se limitan exclusivamente a aquellas en las que el individuo considera que puede ser escrutado por los demás. En la agorafobia, sin historia de trastorno de angustia, existen temores independientemente de la posibilidad de ser analizado u observado por los demás, por ejemplo cruzar un puente, subir a un ascensor, viajar en tren, autobús, coche o avión.

Los individuos con comportamientos de evitación de tipo agorafóbico prefieren claramente

estar acompañados por alguien, cuando se enfrentan a una situación temida, mientras que en la fobia social no suele haber crisis de angustia cuando está solo.

Una persona con fobia social a las aglomeraciones tiene miedo de que los demás estén observándole, se halle o no acompañado por alguien (e incluso el acompañante suele incrementar la ansiedad). En el trastorno esquizoide de la personalidad existe evitación de situaciones sociales debido a una falta de interés por relacionarse con los demás.

En el trastorno dismórfico corporal hay una intensa preocupación por algún defecto físico imaginado, y creen que las personas se dan cuenta de este supuesto defecto, hablan de él, lo critican y se burlan. La evitación de las actividades habituales puede conducir a un aislamiento social extremo. En algunos casos los individuos sólo salen de noche (cuando no pueden ser vistos).

Los pacientes con fobia social pueden presentar ideas recurrentes en torno a alguna situación temida.

De cualquier manera, muchos individuos con fobia social presentan más de un trastorno de ansiedad y existe comorbilidad con otros trastornos, pudiendo asociarse al trastorno de angustia con agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de angustia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del estado de ánimo, trastornos relacionados con sustancias y trastorno por somatización, precediendo habitualmente su aparición a la de estos trastornos. En la mayoría de los individuos con fobia social generalizada debe hacerse el diagnóstico adicional de trastorno de la personalidad por evitación.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos de angustia (pánico) y de la fobia social / Tratamiento psicofarmacológico de la fobia social / 8-7. Tratamiento de la fobia social 8-7. Tratamiento de la fobia social

La angustia situacional por la que atraviesan los pacientes puede ser aliviada psicofarmacológicamente.

Existen muy pocos estudios a doble ciego, controlados con placebo en pacientes con fobia social, y en general las poblaciones son muy pequeñas por lo que no pueden generalizarse los resultados.

En el subtipo de pacientes con fobia social de "performance", se puede plantear una modalidad de tratamiento que consiste en la estrategia "según necesidad". Lo primero que debemos preguntarle al paciente, es ¿cuán predecible es la situación fóbica?

Si las situaciones fóbicas son siempre predecibles y ocurren con relativa poca frecuencia, es útil este tipo de estrategia, que por supuesto no será efectiva en pacientes con fobia social generalizada o cuando no puede predecirse la situación. En segundo lugar hay que plantearse si los síntomas predominantes son de tipo autonómico o cognitivo.

Los pacientes pueden referir que "mi corazón comienza a latir fuertemente, me pongo colorado y me siento muy asustado", o "no puedo pensar en otra cosa dos o tres días antes, me pongo como loco pensando que me van a temblar las manos o la voz".

Los estudios doble ciego, controlados con placebo, que se han publicado hasta el momento, utilizaron cuatro clases de fármacos:

- 1) Antidepresivos
- 2) Benzodiazepinas de alta potencia
- 3) Beta-bloqueantes
- 4) Buspirona (agonista 5-HT_{1A})

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos de angustia (pánico) y de la fobia social / Tratamiento psicofarmacológico de la fobia social / 8-7. Tratamiento de la fobia social / 1) Antidepresivos

1) Antidepresivos

Existe por otra parte abundante literatura sobre la llamada ansiedad de performance", y estudios abiertos o informes aislados sobre la utilidad de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS). Actualmente, hay numerosos estudios doble ciego con estos nuevos agentes así como con los inhibidores reversibles y selectivos de la monoaminoxidasa A (IRMA).

Hasta el momento, han sido publicados cuatro estudios doble ciego, controlados con placebo en los que se ha utilizado los IMAO en el tratamiento de la fobia social definida según los criterios del DSM-III o DSM-III-R.

Se comparó la fenelzina, el alprazolam con el placebo y la terapia de grupo cognitiva-conductual, en 65 pacientes con fobia social. La dosis promedio de fenelzina fue de 55 mg/d (rango: 30-90 mg/d) y la dosis promedio de alprazolam fue de 4.2 mg/d (rango: 2.1-6-3 mg/d). Cada tratamiento duró 12 semanas.

Se discontinuó la medicación activa en un período de 4 semanas.

Se encontró respuesta en el 63 % de los pacientes tratados con fenelzina, comparados con el 38 % de los pacientes tratados con alprazolam y el 20 % de los pacientes con placebo. Como la muestra era muy pequeña, no pueden establecerse diferencias significativas entre los tratamientos.

Liebowitz condujo un estudio doble ciego, controlado con placebo, utilizando fenelzina y un beta-bloqueante (atenolol), en 85 pacientes con fobia social que no mejoraron luego de una semana con placebo. 74 pacientes, que completaron por lo menos cuatro semanas de tratamiento fueron evaluables. La dosis fue de 45-90 mg/d), y de 50 a 100 mg de atenolol. El 64 % de los pacientes con fenelzina fueron considerados respondedores, comparados con el 30 % de los pacientes con atenolol y 23 % para el placebo. Se concluyó que el atenolol no era muy efectivo en los pacientes con fobia social generalizada.

El estudio comparativo con moclobemida, fenelzina y placebo a la octava semana, tanto los pacientes que recibieron fenelzina, como los que recibieron moclobemida estaban significativamente mejor que los pacientes con placebo. La moclobemida presentó menos efectos colaterales que la fenelzina.

Estudios abiertos revelaron que el 62 % de los pacientes tratados con tranilcipromina (40-60 mg/día) presentaron mejoría a lo largo de un año con un seguimiento durante 6 meses luego de la discontinuación de la medicación. De los 23 pacientes que respondieron, 10 (50 %) presentaron recurrencia de los síntomas a las dos semanas, 4 presentaron una recurrencia más lenta, 5 presentaron una pérdida parcial de la mejoría y 4 (17 %) se mantuvieron asintomáticos 6 meses luego de discontinuada la medicación.

Los estudios abiertos o los informes aislados reportan buena respuesta con fluoxetina con dosis promedio de 26 mg/d, de fluoxetina, 148 mg/d, de sertralina y 150 mg/día fluvoxamina.

Se está investigando la eficacia del ondansetrón (antagonista 5-HT₃) y faltan aún estudios comparativos entre los diferentes antidepresivos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de

los trastornos de angustia (pánico) y de la fobia social / Tratamiento psicofarmacológico de la fobia social / 8-7. Tratamiento de la fobia social / 2) Benzodiazepinas de alta potencia

2) Benzodiazepinas de alta potencia

La dosis que se utilizó de alprazolam fue de 2.1 a 6.3 mg/d) y la de clonazepam de 0.5-3 mg/d, con 78 % de buena respuesta vs. 20% con placebo

En los pacientes en los que predominan los síntomas cognitivos, son útiles las benzodiazepinas de alta potencia como el alprazolam o clonazepam, en dosis de 0.25 a 1 mg, una hora antes de la situación fóbica. En algunos pacientes puede resultar útil la combinación de beta-bloqueantes y benzodiazepinas .

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos de angustia (pánico) y de la fobia social / Tratamiento psicofarmacológico de la fobia social / 8-7. Tratamiento de la fobia social / 3) Beta-bloqueantes

3) Beta-bloqueantes

El único estudio comparativo para la ansiedad de performance, el atenolol no resultó mejor que el placebo en el tratamiento de la fobia social generalizada.

Los síntomas predominantemente autonómicos responden bien a beta-bloqueantes. Es conveniente encontrar la dosis adecuada antes de la situación fóbica. Un método para esto consiste en pedirle al paciente que haga un ejercicio físico (por ej. subir escaleras) y controle su frecuencia cardíaca, cinco minutos antes y después del mismo. Luego se le administra un beta-bloqueante (propranolol 40 mg o atenolol 50 mg) y, una hora después debe repetir el mismo ejercicio, se controla nuevamente el pulso.

Si éste aumenta más de 10 pulsaciones por minuto, probablemente la dosis del beta-bloqueante es muy baja.

De esta manera se va encontrando la dosis adecuada, y el paciente "practica" fuera de la situación fóbica, aprende cómo el medicamento disminuye sus palpitaciones y participa de su tratamiento, entendiendo cómo funciona.

Si las situaciones fóbicas son frecuentes e impredecibles, debe utilizarse medicación diaria.

Tratamiento psicofarmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo y su espectro

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos de angustia (pánico) y de la fobia social / Tratamiento psicofarmacológico de la fobia social / 8-7. Tratamiento de la fobia social / 4)

Bupirona (agonista 5-HT_{1a})

4) Bupirona (agonista 5-HT_{1a})

La bupirona, un agonista 5HT_{1A}, ha sido aprobado para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizado.

Existen varios estudios abiertos y un estudio doble ciego.

La eficacia de la bupirona en músicos con fobia social con ansiedad mostró que la bupirona en una dosis promedio de 32 mg/día no fue más efectiva que la terapia cognitiva-conductual y el placebo.

En estudios abiertos con dosis más altas se pudo demostrar efectividad.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo y su espectro

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo y su espectro / 9-1.

Introducción

9-1. Introducción

Si bien es considerado un trastorno de la ansiedad, ya que las obsesiones la producen y las compulsiones la calman, su incongruencia con la realidad se confunde con situaciones delirantes, que aparecen en otros trastornos psiquiátricos.

En el medioevo, los síntomas obsesivos compulsivos eran atribuidos a posesiones demoníacas y tratados mediante exorcismos. No mucho antes del comienzo del siglo XX, el trastorno es formalmente descrito y comienzan a formularse múltiples teorías psicológicas.

En 1909, Freud publica una detallada descripción de un cuadro obsesivo-compulsivo. En el artículo "A propósito de un caso de neurosis obsesiva", se anticipa a futuras definiciones fenomenológicas y anátomo-funcionales cuando dice:

"[...] No son argumentos puramente racionales, los que se contraponen a los pensamientos obsesivos, sino, por así decir, unos mestizos entre ambas variedades del pensar: hacen suyas ciertas premisas de lo obsesivo a lo cual combaten y se sitúan (con los recursos de la razón) en el terreno del pensar patológico. Creo que tales formaciones merecen el nombre de "delirios" [...]

La producción de la incertidumbre es uno de los métodos que emplea la neurosis para sacar al enfermo de la realidad y aislarlo del mundo, lo cual constituye, por cierto, la tendencia de toda perturbación psiconeurótica".

Desde ese entonces y hasta los años '70, la psicoterapia psicodinámica dominó el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).

Las nuevas hipótesis etiológicas y tratamientos del TOC están basadas en la neurobiología, en el desarrollo psicofarmacológico y en las nuevas técnicas de estudio por imágenes.

El renovado interés sobre este trastorno está relacionado, en parte, con los datos epidemiológicos, que señalan que el 10 % de la población estaría afectado por algún trastorno del que se denomina espectro obsesivo-compulsivo; mientras que el TOC propiamente dicho, lo padecen del 2-3 %.

La descripción del espectro es una dimensión en la que confluyen pacientes que rozan la entidad clásica y que se caracteriza por presentar las siguientes similitudes:

1. Perfil sintomático caracterizado por pensamientos obsesivos, intrusivos y/o comportamientos repetitivos.
2. Asociación de factores demográficos, historia familiar, comorbilidad y similitud en el curso clínico.
3. Psiconeurobiología sustentada en cambios psicofarmacológicos, estudios por imágenes y factores inmunológicos.
4. Respuesta específica a terapias del comportamiento y psicofarmacológicas anti-obsesivas.
5. Etiología en la que interactúan la genética con factores ambientales.

El término de espectro obsesivo-compulsivo es más abarcativo para englobar numerosas alteraciones "secretas", que son disimuladas o aceptadas socialmente.

El TOC se caracteriza por obsesiones, ideas, pensamientos o imágenes persistentes y/o compulsiones (comportamientos repetitivos de acuerdo a ciertas reglas o efectuados en forma estereotipada) que producen una marcada ansiedad e interfieren significativamente en el funcionamiento social del sujeto.

**Trastornos del espectro obsesivo-compulsivo
(criterios diagnósticos, DSM-IV)**

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo y su espectro / 9-2- Perfil sintomático
9-2- Perfil sintomático

Obsesiones	Representaciones recurrentes, persistentes, intrusivas e inapropiadas que causan malestar. No son simplemente preocupación excesiva por problemas de la vida real. Intentos por ignorarlos, suprimirlos o neutralizarlos con otros pensamientos o acciones. Reconocimiento de ser producidos por la propia mente.
Compulsiones	Conductas repetitivas o actos mentales (rezar, contar, repetir palabras silenciosamente) en respuesta a una obsesión o de acuerdo con pautas rígidas. Están destinadas a reducir o prevenir malestar o una situación, de un modo no realista o son claramente excesivas.
Juego patológico	Comportamiento de juego desadaptativo, persistente o recurrente como indican por lo menos cinco (o más) de los siguientes ítemes: preocupación por el juego, uso de cantidades crecientes de dinero para lograr el grado de excitación deseado; fracaso repetido para controlarlo o detenerlo; irritabilidad cuando intenta interrumpirlo; se usa como estrategia para escapar de los problemas o para aliviar la disforia; intentar recuperar el dinero perdido; engaño a familiares; arriesgar o perder relaciones interpersonales, trabajo o profesiones; confiar en que los demás proporcionen dinero que alivie su situación financiera.
Criterios de exclusión	El comportamiento no se explica mejor por la presencia de un episodio maniaco.
Piromanía	Provocación deliberada e intencionada de un incendio en más de una ocasión. Fascinación o atracción por el fuego y su contexto situacional
Criterios de exclusión	No se provoca por móviles económicos, como expresión de una ideología sociopolítica, para ocultar una actividad criminal, para expresar cólera o venganza, para mejorar las propias circunstancias de la vida, en respuesta a una idea delirante; a una alucinación, o como resultado de una alteración del juicio (en la demencia, trastorno mental, intoxicación por sustancias).
Cleptomanía	Dificultad recurrente para controlar los impulsos de robar objetos que no son necesarios para el uso personal o por su valor económico.
Criterios de exclusión	No se comete para expresar cólera o por venganza, y no es en respuesta a una idea delirante o a una alucinación. No se explica por la presencia de un episodio maniaco o un trastorno antisocial de la personalidad.

Tricotilomanía	Arrancamiento del propio pelo, de forma que da lugar a una pérdida perceptible del pelo.
Criterios de exclusión	No se explica mejor por la presencia de otro trastorno mental, y no se debe a una enfermedad médica
Trastorno explosivo intermitente	Episodios aislados de dificultad para controlar los impulsos agresivos, que dan lugar a violencia o destrucción de la propiedad. El grado de agresividad es desproporcionado con respecto a la intensidad de cualquier estresante psicosocial precipitante.
Criterios de exclusión	No se explica mejor por la presencia de otro trastorno mental; y no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia; o a una enfermedad médica.
Compras compulsivas (aún no incluido en el DSM-IV)	Urgencia incontrolable e insensata por comprar artículos que no son de necesidad; y a pesar de que no tienen un deseo intrínseco por el artículo en sí mismo.
Criterios de exclusión	No se debe a episodio maniaco.

Las obsesiones que aparecen con más frecuencia son temores a la contaminación, a la suciedad, a las infecciones, a las enfermedades (al SIDA especialmente), a las dudas patológicas, a la somatización, a la simetría, a la agresividad y a la sexualidad. En la mayoría de los casos, las obsesiones son múltiples: el paciente tiene alterado todo su sistema de pensamiento y funcionamiento, y ya no se trata simplemente de una idea o un tema.

El DSM-IV afirma que:

- En algún momento la persona las reconoce como excesivas o irrazonables (no se aplica en la infancia).
- Producen malestar, pérdida de tiempo, (más de 1 hora/día) o interfieren la vida laboral, social y/o familiar.
- El contenido de los síntomas no está restringido a otro trastorno del Eje I que esté presente.

Algo similar ocurre en cuanto a las compulsiones. Las conductas relacionadas con el control y la verificación (checkers), la higiene y la limpieza (cleaners), la necesidad de preguntar y confesar, el orden, la simetría y la perfección son las más frecuentes; pero en muchos casos los rituales y conductas compulsivos suelen ser múltiples. Es común observar, a lo largo del tiempo, que un paciente puede cambiar de ritual o de temas durante el desarrollo de su enfermedad.

Existen algunas diferencias en cuanto al tipo de respuesta a la psicoterapia, entre los pacientes que presentan rituales relacionados con el control, (especialmente entre los checkers y los cleaners), mientras que con el tratamiento psicofarmacológico, responden de manera similar.

En el curso de la enfermedad, se pueden modificar los rituales (transformarse de checker en cleaner, y viceversa). En otros casos, pueden manifestarse características de ambos grupos en un mismo individuo.

El espectro obsesivo-compulsivo (EOC) puede caracterizarse por: pensamientos o preocupaciones obsesivas por la apariencia corporal (dismorfofobia); sensaciones corporales como en la despersonalización, alteraciones del peso corporal (anorexia o bulimia nerviosa), o excesiva preocupación por las enfermedades (hipocondriasis); comportamientos estereotipados (tics, síndrome de Tourette), arrancamiento del cabello (tricotilomanía), compulsiones sexuales o comportamiento impulsivo (juego patológico u otros trastornos impulsivos) (cuadro 1).

Existe comúnmente una superposición entre el TOC y trastornos somatoformes disociativos, alteraciones de la alimentación y trastornos neurológicos, como sucede en la Corea de Sydenham, parkinsonismo, epilepsia, autismo, alteraciones del desarrollo y del control de los impulsos.

Existe una creciente incidencia de comienzo en la adolescencia y en los adultos jóvenes. (al comienzo de la segunda década), aunque puede empezar en la primera infancia (75 % son varones).

En los pacientes con TOC y EOC hay una alta incidencia familiar de la enfermedad, del espectro y de los trastornos del estado de ánimo.

La dismorfofobia, las compras compulsivas y la cleptomanía son más comunes en las mujeres, mientras que el juego patológico, la piromanía y la hipocondriasis son más frecuentes en el sexo masculino. No está claro si esta diferencia se debe a factores endocrinos, neuroanatómicos o socio-culturales.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo y su espectro / 9-3. Psiconeurobiología

9-3. Psiconeurobiología

Las neuroimágenes, el estudio del receptor serotoninérgico, las relaciones encontradas entre la patología de los núcleos de la base con los trastornos obsesivos y los movimientos anormales, y la mejoría con bloqueantes dopaminérgicos o inhibidores de la recaptación de serotonina confirmaron los factores psiconeurobiológicos de la enfermedad.

Desde el comienzo de la historia de la psicofarmacología se han intentado diferentes tratamientos para esta compleja patología con escaso éxito: neurolépticos, benzodiazepinas, antimaníacos, anticonvulsivantes y antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminooxidasa en pacientes que presentaban síntomas depresivos lográndose mejorías, en lo referente a la depresión, pero no en cuanto al TOC

A partir del uso de la clomipramina se advierte un cambio en los resultados. Este antidepresivo tricíclico con perfil mixto (inhibidor de la recaptación serotoninérgica y noradrenérgica) demostró la mejoría de la sintomatología obsesivo-compulsiva.

Sólo entonces comenzó a considerarse la posible influencia de la serotonina en el trastorno. En los últimos años, con el advenimiento de los nuevos antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación serotoninérgica (IRSS), estos buenos resultados iniciales, fueron confirmados, abriéndose así, una nueva posibilidad de tratamiento.

Si se administra un inhibidor de la recaptación serotoninérgica (IRS), se detecta, en pocas horas el aumento de la serotonina disponible en el espacio intersináptico. Sin embargo, la mejoría clínica sólo puede demostrarse semanas más tarde de iniciado el tratamiento. Por lo tanto, las modificaciones no dependen en forma exclusiva de la cantidad disponible del neurotransmisor.

Mientras que los estudios realizados sobre marcadores periféricos de la actividad serotoninérgica -como el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIA)- no arrojan resultados concluyentes, las investigaciones sobre los subtipos de receptores demuestran su importancia en la fisiopatología del TOC. Han sido descubiertos hasta hoy, 17 subtipos de receptores serotoninérgicos con localizaciones y funciones diferentes según su ubicación pre y/o postsináptica, así como la región cerebral donde se encuentren.

Estas técnicas de estudio se basan en administrar drogas agonistas y antagonistas con diferente afinidad por los subtipos de receptores, y analizar luego las respuestas observadas. Tales investigaciones son particularmente difíciles de realizar por la complejidad del sistema serotoninérgico, además de la extrema sensibilidad y variabilidad de respuesta de los pacientes obsesivos ante ciertos estímulos del medio, no relacionados con lo estrictamente farmacológico (por ejemplo, el incremento de ansiedad o el agravamiento de los síntomas en pacientes con fobias de contaminación durante las pruebas en el laboratorio).

Una de las sustancias más utilizadas para el estudio de la función serotoninérgica es la metilclorofenilpiperazina (m-CPP), metabolito del antidepresivo trazodone, que tiene una alta afinidad por algunos de los receptores serotoninérgicos (5-HT), con escasa actividad sobre otros sistemas de neurotransmisión. Varios investigadores coinciden en afirmar que la administración por vía oral de m-CPP a pacientes con TOC, no tratados, produce agravamiento de la ansiedad y de su sintomatología obsesiva. En cambio, los que fueron medicados con clomipramina o fluoxetina, no registraron agudización alguna de sus síntomas.

Estas experiencias sugerirían que habría una hipersensibilidad en determinados receptores 5-HT en ese grupo de pacientes, y que el uso prolongado de inhibidores de la recaptación serotoninérgica (IRS) determinaría una disminución de su actividad en ciertas regiones del cerebro.

En un estudio doble ciego se pudo verificar, que el agravamiento de los síntomas obsesivos provocado por el m-CPP, podía ser bloqueado con la administración previa de un antagonista serotoninérgico (metergoline), que tiene afinidad por los receptores 5-HT 1A, 5-HT 1C, 5-HT 1D, y 5-HT 2, confirmándose de esta forma la participación de estos receptores.

Los estudios en relación con las respuestas neurohormonales no son coincidentes. No ha podido definirse un patrón común de los niveles de cortisol y de prolactina plasmáticas, que los diferencie de grupos controles. Los pacientes con TOC presentan altos niveles de somatostatina, vasopresina, hormona liberadora de corticotrofina (CRH) y ocitocina en líquido cefalorraquídeo.

Las diferencias halladas entre las respuestas conductuales y sintomáticas de los pacientes obsesivos y sus respuestas hormonales podrían explicarse por ser distintos los receptores implicados en las respuestas endocrinas y en las conductuales. Una hipótesis es que la disfunción que acompaña al TOC consistiría en una hiposensibilidad neuroendocrina y una hipersensibilidad conductual.

Psiconeurobiología / Temía anatómica y funcional

Temía anatómica y funcional

Existen anomalías en los circuitos fronto-subcorticales, que están formados por el sistema córtico-límbico (la corteza orbital y, en menor grado, el cíngulo y la corteza paralímbica), los ganglios de la base y el tálamo.

Los estudios por neuroimágenes mostraron alteraciones de la corteza órbito-frontal, en el tamaño del núcleo caudado, en pacientes vírgenes de tratamiento y un aumento del metabolismo de la glucosa en los estudios con tomografía positrónica (PET) en esas regiones.

Se ha demostrado, que luego del tratamiento con clomipramina y/o fluoxetina, aparece una disminución del metabolismo de la glucosa, mientras que otros muestran aumento del porcentaje del flujo en el núcleo caudado, luego de estrategias de generación de síntomas particularmente comparando pre y post tratamiento.

Existen circuitos con diferentes niveles: corteza frontal, ganglios basales y núcleos del tálamo, que a su vez, vuelven a interactuar con la corteza frontal, cerrando así el circuito. Estos haces, que aparentemente contribuyen a mantener su autonomía estructural, pasando por las diferentes estaciones, y retomando su lugar de origen en la corteza frontal. En estos circuitos, los impulsos excitatorios están mediados por el glutamato y los inhibitorios por el GABA y la encefalina.

Además de la 5-HT, un gran número de neuropéptidos como la sustancia P, la encefalina, la ocitocina, tienen acciones importantes en el circuito. El circuito directo (de proyección hacia el globo pálido interno y sustancia nigra), utiliza GABA, sustancia P y dinorfina. Las proyecciones del circuito indirecto (globo pálido externo), usan GABA y encefalina. Otros neurotransmisores como la dopamina, la serotonina, y la acetilcolina, modifican la actividad de las proyecciones en diferentes estructuras.

Los impulsos del circuito directo, con dos conexiones inhibitorias, tenderían a activar el sistema en una autopropagación o captura. El circuito indirecto inhibe tal activación. Por lo tanto, el camino directo representa un feedback positivo y el indirecto un feedback negativo. El globo pálido externo tiene conexión directa con el globo pálido interno. El mecanismo indirecto no es un verdadero camino, sino un complejo sistema de regulación interactiva.

Relaciones neuroanatómicas con los síntomas clínicos

Circuitos estriado-talámico- cortical-estriado	Estimulación	Afección	Síntomas
Putamen	Corteza motora a través del circuito sensorio-motor	Ejecución	Rituales
Caudado	Corteza prefrontal a través del circuito de asociación	Planificación	Obsesiones
Globo pálido ventral	Cíngulo anterior y corteza orbital a través del circuito límbico	Emoción	Ansiedad

Cuando se activa el circuito indirecto, tiende a aumentar la actividad en el globo pálido y en la sustancia nigra, la que finalmente regula al tálamo, determinando una menor actividad en el circuito directo.

Aparentemente, la función del circuito directo es la ejecución de funciones complejas, que deben ser ejecutadas rápidamente en respuesta a estímulos específicos, excluidas por otras, a las que se denominan "distractoras" o estímulos de interferencia.

Cuando se activa el circuito indirecto, es parte de una función de descanso o de moderación del mecanismo directo. Es el tiempo de apagarlo, cambiar hacia otro comportamiento o tema; esto es, lo que se afecta en los pacientes con TOC.

En sujetos normales, las conductas y pensamientos relacionados con la higiene, el orden territorial, el sexo, la violencia, pasarían a través de la corteza frontal, por el circuito directo, con una apropiada inhibición del circuito indirecto.

En contraposición, en los pacientes con TOC, habría un tono directo aumentado relativamente, por déficit del circuito indirecto. Esto resulta en una hiperactividad órbito-basal-talámica, que media a los comportamientos repetitivos o fijos, concernientes a conductas relacionadas con el orden socio-territorial,

Este modelo sugiere una alteración neuronal, donde se desconoce la alteración inicial del circuito. El disparo de activación de la corteza órbito-frontal, tiene una abundante ventaja a través del camino de los ganglios basales hacia el tálamo, en la competencia de varios estímulos para la dominancia en la modulación del tálamo. Los núcleos específicos del tálamo están implicados en estos circuitos, de allí, la dificultad de los pacientes para oponerse a la fuerza emocional de las obsesiones, a pesar de saber que sus

pensamientos son absurdos e ilógicos.

La dificultad de inhibir las respuestas rituales o por el contrario, tratar de evitarlas, resulta en una urgencia y empeoramiento de los rituales obsesivos.

En la depresión mayor hay una actividad disminuida de la corteza prefrontal dorso-lateral, que genera la disminución en el tono de los ganglios basales. Por ello cuando los pacientes con TOC se deprimen, aparece un empeoramiento de los síntomas obsesivos y/o compulsivos.

El estriado es un complejo formado por los núcleos caudado, accumbens y putamen. En los mamíferos diferentes regiones del estriado, tienen distintas aferencias topográficas, correspondientes a otras tantas regiones corticales y límbicas.

Hay marcadas diferencias en relación a la densidad de receptores y neurotransmisores en distintas zonas del estriado. En el caudado ventral anterior abundan los receptores D1 y en el caudado dorsolateral y el putamen los D2. Estos hallazgos podrían llegar a explicar por qué la estimulación de los receptores D1 activa el circuito directo y la de los D2 desactiva el circuito indirecto.

Por lo tanto, la dopamina actuando en diferentes lugares del estriado tendrá distintas funciones en el balance de los mecanismos directos e indirectos.

Los psicofármacos tendrán efectos diferentes en estos sitios: los neurolépticos (bloqueantes dopaminérgicos D2 de la zona mesolímbica), que son efectivos en el control de los síntomas psicóticos de la esquizofrenia y los tics motores, no lo serán para reducir los síntomas no psicóticos del TOC. Tienen un extraño efecto en el caudado dorsolateral, donde hay más D2, que en el segmento ventromedial (ver cap. 3, 3-1).

Se propone que los patrones de funcionamiento anormal en diferentes segmentos del sistema córtico-límbico, en los ganglios basales, y en el tálamo, son la expresión de diferentes enfermedades psiquiátricas.

Los síntomas pueden ser mediados en parte, por las zonas corticales y límbicas que alimentan diferentes regiones de los ganglios basales, así como por alteraciones de los diferentes neurotransmisores en estos circuitos.

La región crítica para el TOC es la región ventromedial anterior, que recibe aferencias de la corteza órbitofrontal.

Los tics sensoriomotores están relacionados con el putamen y el síndrome de Gilles de la Tourette (con síntomas de TOC y tics), pueden tener alteraciones en el caudado y el putamen.

Los estudios por neuroimágenes confirman estas zonas de mayor metabolismo de la glucosa, en la corteza órbitofrontal, en el caudado, en el tálamo y en el putamen en el TOC o en los casos de estrategias de provocación de síntomas, que se atenúan luego del tratamiento con IRSS.

El espectro obsesivo compulsivo es conocido como un grupo heterogéneo de trastornos ocasionados, probablemente, por una etiología multifactorial.

Factores ambientales, como toxinas, infecciones; factores genéticos, han sido atribuidos a la etiología del TOC.

Recientemente, se ha encontrado una asociación entre la sintomatología obsesivo-compulsiva y enfermedades víricas o bacterianas (enfermedad de los niños PANDAS: Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated Streptococcal Infections): el 75 % de los niños con corea de Sydenham tiene síntomas obsesivos-compulsivos y 1/3 de niños con TOC presentan movimientos coreiformes.

Otros han propuesto un predictor de comienzo en la infancia en pacientes con TOC o síndrome de Tourette midiendo la presencia de un importante incremento de linfocitos B, reactivos al anticuerpo monoclonal D8/17.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo y su espectro / 9-3. Psiconeurobiología / Hipótesis integradora de núcleo del rafe dorsal

Hipótesis integradora de núcleo del rafe dorsal

Existen importantes evidencias de la asociación entre el TOC y alteraciones del sistema serotoninérgico. El núcleo del rafe dorsal (NRD) puede afectar diferentes comportamientos y el reconocimiento de los mismos en el TOC. En cambio el núcleo del rafe medial puede mediatizar y modular comportamientos de miedo y ansiedad (como en el trastorno de pánico).

Estudios postmortem con radioligandos demuestran que las zonas de mayor concentración serotoninérgica se encuentran en el hipocampo, el cíngulo, el complejo amigdalino, la corteza prefrontal, áreas corticales asociadas a sensaciones, la sustancia nigra, los ganglios basales, el hipotálamo y la sustancia innominada.

El NRD, proyecta, sobre todo, a estructuras no relacionadas con el sistema límbico, como los ganglios de la base y la corteza pre-frontal.

El desencadenamiento o agravamiento del TOC puede estar relacionado por cambios en el control inhibitorio que el NRD ejerce sobre los ganglios de la base [vía sustancia nigra-pars compacta (SNpc)]: caudado, lenticular, regiones de la corteza frontal y/o núcleostalámicos.

La pérdida de la función reguladora serotoninérgica por el NRD puede desinhibir las neuronas dopaminérgicas de la SNpc, resultando en un estímulo superior sobre el tálamo.

Para unificar los diferentes hallazgos biológicos en el TOC, comprobados por neuroimágenes y por la respuesta a los IRSS, la última teoría propone la responsabilidad a una sola estructura.

El NRD, que se ramifica bilateralmente hacia componentes de los ganglios basales y de la corteza frontal, podría no recibir un apropiado feedback inhibitorio desde las estructuras de los ganglios basales y la corteza. Así no podría regular simultáneamente el hemisferio comprometido y el componente normal contralateral. Ello generaría una secuencia:

1°) habría un aumento de la actividad del NRD, que al hacerse crónica, modificaría a la población de los receptores, y

2°) habría una disminución de la actividad del NRD, que se modificaría con el aumento de la serotonina con la administración de los IRSS.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo y su espectro / 9-3. Psiconeurobiología / Dimensiones del espectro

Dimensiones del espectro

En 1993, Hollander describe al espectro obsesivo-compulsivo como un continuum con sobrevaloración del riesgo en el caso de las compulsiones, y subestimación del mismo, en el caso de las impulsiones. Las describió conjuntamente con alteraciones biológicas de hiperfrontalidad e incremento serotoninérgico, en el extremo compulsivo e hipofrontalidad disminución de niveles presinápticos serotoninérgicos, en el extremo de los trastornos impulsivos.

Ambos síntomas, impulsividad y compulsión, tienen en común la imposibilidad de inhibir o retrasar los comportamientos repetitivos. Mientras que en la compulsión hay una evitación del malestar producido por los pensamientos obsesivos, en la impulsividad se genera placer o sensación de liberación, luego del comportamiento impulsivo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo y su espectro / 9-4.

Tratamiento del espectro obsesivo - compulsivo

9-4. Tratamiento del espectro obsesivo - compulsivo

El abordaje terapéutico del paciente debe ser múltiple: psicoterapia, educación en cuanto a su patología y tratamiento psicofarmacológico con inhibidores selectivos o no-selectivos de la recaptación de serotonina (IRS-IRSS).

A pesar que los primeros síntomas del trastorno suelen aparecer en la adolescencia, transcurren varios años hasta el inicio del tratamiento adecuado de la enfermedad. Esto se debe al ocultamiento de los síntomas (tiempo después lo comentan con algún familiar o amigo); a que la consulta médica demora años y a los diagnósticos incorrectos y tratamientos inapropiados.

El primer IRS que demostró eficacia clínica fue la clomipramina (antidepresivo tricíclico) y luego los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) (ver cap. 6, 6-11)

El tratamiento psicofarmacológico comprende el alivio de la ansiedad y de los síntomas del TOC El 60-70 % presentan mejoría moderada, el 10% mejoría muy buena y el resto mínima o ninguna, luego de un tratamiento mínimo de 10 semanas con IRSS.

Si bien la remisión sintomática suele no ser completa es, en general, evidente y suficiente para mejorar la calidad de vida de los pacientes incluyendo su funcionamiento social, familiar y laboral. Estas mejorías pueden ser evaluadas por diferentes escalas (escala Y-BOCS, Yale Brown Obsessive Compulsive Scale).

En un meta-análisis, comparando trabajos multicéntricos que reunían más de 1500 pacientes tratados con clomipramina, fluoxetina, sertralina o fluvoxamina, todas ellas resultaron ser más efectivas, que el placebo, significativamente.

La clomipramina presentó mejores resultados a corto y largo plazo. La fluoxetina mantuvo los beneficios obtenidos desde el comienzo del tratamiento. La aparición de efectos adversos son más frecuentes con los tricíclicos que con los IRSS. Sin embargo, los pacientes con TOC no presentaron mayor índice de abandono de tratamiento y tienen mejor tolerancia a los efectos adversos que los enfermos depresivos y los que padecen otros trastornos.

En todos los casos debe iniciarse el tratamiento con dosis bajas y realizar aumentos graduales. La mayoría de los pacientes comienzan con respuestas favorables a partir de las primeras 3 semanas, en otros, puede demorar su aparición, hasta la octava o décima semana (cuadro 10).

Antidepresivos para el inicio del tratamiento del TOC (Modificado de Marche y otros)

Antidepresivos IRS e IRSS	Rango mg/día	Promedio mg/día	Sin respuesta	Con respuesta parcial
Clomipramina	100-300	200	Aumentar a dosis máxima	Aumentar a dosis máxima
Fluoxetina	20-80	50	(en 4-8 semanas) desde el inicio del tratamiento	(en 5-9 semanas) desde el inicio del tratamiento
Fluvoxamina	100-300	200		
Sertralina	75-225	150		
Paroxetina	20-60	50		

La clomipramina es un antidepresivo tricíclico, con idéntica estructura a la imipramina. Uno de sus metabolitos es la desmetilclomipramina, potente bloqueador de la recaptación de noradrenalina.

De 1967 a 1980 se realizaron más de 15 estudios comparativos con clomipramina. Un metaestudio de estas experiencias demostró que 184 de 226 pacientes tuvieron mejoría sintomatológica con dosis que oscilaron entre 75 y 300 mg/día.

La dosis inicial de clomipramina debe ser baja (25-50 mg/día), incrementando 25 mg cada dos o tres días hasta completar los 250 mg o lo que permita la tolerancia a los efectos adversos. Generalmente, los pacientes responden a dosis entre 150 y 250 mg. La dosis en niños es de 3-4 mg/kg/día.

Además de los efectos colaterales ya conocidos, las disfunciones sexuales y el aumento de peso suelen ser los obstáculos más frecuentes para la continuación de la medicación a largo plazo. A diferencia de lo que sucede con otros trastornos, como por ejemplo la depresión, los pacientes con TOC responden al placebo sólo en el 5 % de los casos. Puede haber exacerbación de los síntomas del TOC en los primeros días de tratamiento (ver cap. 6, 6-1).

En el caso de que la respuesta clínica sea parcial a la dosis promedio, se debe continuar el tratamiento a dosis máxima por 4 o 6 semanas más, es decir por lo menos 12 semanas desde el inicio de la medicación, antes de considerar que un paciente no responde a la clomipramina.

Los pacientes que no responden a un IRS tienen el 40 % de posibilidades de responder a otro. En la primera etapa de tratamiento cuando fracasa uno, se debe intentar con otro.

Se considera que dentro de los 2 o 3 primeros ciclos de tratamiento debe estar incluida la

clomipramina, antes de decidir pasar a una estrategia de potenciación, ya que hay pacientes que pueden no responder a un IRSS pero sí a clomipramina. No se pueden definir los valores de niveles plasmáticos de clomipramina responsables de la aparición de efectos adversos o terapéuticos.

La fluoxetina es un IRSS, con habilidad para bloquear específicamente la acción del sistema de transporte que remueve 5-HT de la sinapsis, y causa un aumento en la estimulación de los receptores 5-HT. El aumento sostenido de la concentración de 5-HT produce adaptaciones en los receptores. Se supone, que los pacientes con TOC podrían tener receptores exquisitamente sensibles o incrementados en número, o ambas variantes a la vez. Los agentes serotoninérgicos actuarían a largo plazo, produciendo una regulación descendente, con la consecuente disminución de los síntomas.

El efecto de la fluoxetina no sería simplemente aumentar los niveles de 5HT en el cerebro sino restablecer el pool serotoninérgico para lograr una apropiada realimentación. La fluoxetina parece no tener efecto sobre los receptores 5-HT1 y 2 postsinápticos, lo que sugiere que su acción se limita a la inhibición de la recaptación presináptica. El principal metabolito es la norfluoxetina, que tiene un mecanismo de acción similar al de la droga madre, pero una vida media mucho más prolongada (7-9 días) .

No se puede definir la concentración plasmática necesaria para que actúe como antidepresivo, antibulímico o antiobesivo. Si bien los niveles plasmáticos de fluoxetina y norfluoxetina son dosis dependientes, la mejoría clínica no guarda relación con los niveles plasmáticos. El 86 % de los pacientes mejora su sintomatología con dosis que oscilan entre 60 y 100 mg/día. Su metabolización se realiza por conjugación hepática.

La fluoxetina presenta similar eficacia que la clomipramina y sus efectos adversos, en general, son mejor tolerados. Los más frecuentes son náuseas, ansiedad, insomnio, cefaleas, diarrea, anorgasmia y disminución de la curva de peso al inicio del tratamiento. Presenta menos riesgos, en sobredosis, que la clomipramina. Se une a las proteínas plasmáticas y por su capacidad de inhibición del citocromo P450 puede presentar interacciones con otras drogas -como secobarbital, clorotiazida, tolbutamida, cimetidina, beta-bloqueantes, etc.-. Produce un aumento importante de los niveles plasmáticos de clomipramina, que se debe tener en cuenta para la combinación con agentes potenciadores o cuando se deba efectuar un cambio de droga antiobesiva. Lo mismo ocurre con los IMAO, por lo que se debe esperar por lo menos 12 a 16 semanas para cambiar de fluoxetina a IMAO. Puede inducir manía en pacientes predispuestos. En estudios con dosis fijas de fluoxetina (20, 40 y 60 mg/día) en el inicio del tratamiento, hubo una tendencia a mayor respuesta con dosis más altas.

Por lo tanto en pacientes que no respondieron a dosis menores debe intentarse con dosis máximas como con otros antidepresivos. Este posible beneficio con dosis elevadas debe ser balanceado con la posible aparición de efectos adversos. Curiosamente, los pacientes con TOC experimentan más sedación que excitación.

Se desconoce si esto marca una diferencia con los pacientes depresivos es un efecto dosis-dependiente.

La sertralina tiene un tiempo de latencia que puede llegar hasta 12 semanas. La dosis

oscila entre 50 y 200 mg/día. En un estudio sobre 324 pacientes con dosis de 50, 100 y 200 mg/día durante 12 semanas, se verificó una mejoría superior al placebo en todos los grupos. Los pacientes con dosis de 200 mg, presentaron mejores resultados que los que recibieron dosis más bajas, pero esta diferencia no resultó estadísticamente significativa. La mejoría clínica no mostró relación con su concentración plasmática. Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea, disminución de la libido, náuseas, anorexia, dificultad en la eyaculación, temblor, incremento de la sudoración y el peso, en forma leve o moderada, en la mayoría de los casos, con incidencia mayor en el grupo con dosis más elevada.

Dado que tiene una vida media menor a la fluoxetina, su acumulación es baja, lo que es beneficioso, en el caso de ser necesario cambiar la medicación. Inhibe el citocromo P450 de forma menos potente que la fluoxetina, sobre la isoenzima CYP 2136.

En un estudio comparativo a doble ciego con fluvoxamina (100-300 mg) y clomipramina (100-250 mg) no hubo diferencias significativas. El grupo tratado con fluvoxamina presentó mayor incidencia de insomnio, nerviosismo y dispepsia mientras que los pacientes tratados con el tricíclico padecieron con mayor frecuencia de boca seca e hipotensión postural.

La paroxetina y el citalopram presentan también, resultados alentadores en dosis altas.

En resumen, es recomendable iniciar el tratamiento con dosis bajas hasta llegar a las dosis más altas, que resulten útiles y con la menor incidencia de efectos adversos.

El inicio con dosis elevadas o el aumento demasiado rápido de las mismas puede llevar al abandono del tratamiento por los efectos adversos. Antes de considerar estrategias de potenciación, deben intentarse 2 o 3 cambios de inhibidor (incluyendo a la clomipramina) en dosis y tiempo suficiente. El tratamiento requiere dosis más altas que para la depresión y tiempos más prolongados para evaluar la respuesta clínica. El índice de recaídas por lo general es más alto que en la depresión. No está establecido aún claramente, el criterio respecto al tratamiento de mantenimiento con dosis altas o más bajas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo y su espectro / 9-5. Tratamiento de los pacientes con TOC resistente
9-5. Tratamiento de los pacientes con TOC resistente

Si un paciente no responde al tratamiento consecutivo con IRS e IRSS, es conveniente agregar agentes potenciadores, que se eligen de acuerdo con las características que acompañen el cuadro clínico u otros trastornos asociados.

El uso de estas estrategias durante 4-6 semanas suele mejorar los resultados clínicos.

Estrategias de potenciación del tratamiento psicofarmacológico del TOC (modificado de March y otros)

Medicación	Indicación	Ejemplo	Dosis mg/día	Comentario
Clomipramina (CMI)	No respuesta a IRSS		10-50	Los IRSS pueden elevar la concentración plasmática de CMI. La fluxovamina inhibe el pasaje a desmetilclomipramina
Benzodiazepinas	Ansiedad Agitación	Clonazepam Alprazolam Lorazepam	0.5-3 0.5-3 1-6	
Neurólépticos	Tics Síndrome Tourette Tr. esquizotípico, etc	Haloperidol Pimozida Risperidona	0.25-6 1-6 0.5-5	Los IRSS pueden incrementar extrapiramidales. La pimozida puede causar trastornos cardiovasculares y no debe asociarse con CMI
Buspirona	No respuesta a IRSS		6-90	

Tratamiento de los pacientes con TOC resistente.
Potenciación de los IRSS

PSIKOLIBRO

Mecanismo de potenciación serotoninérgica	Ejemplofarmacológico
IRSS + antagonista de 5-HT ₂	Trazodone
IRSS + agonista parcial o antagonista 5-HT _{1a}	Buspirona, beta-bloqueante (pindolol)
IRSS + bloqueante del heterorreceptor alfa 2	Mirtazapina
IRSS + antagonista 5-HT/DA 2 (antipsicóticos atípicos)	Olanzapina, risperidona, sertindole, quetiapina, zypasidone

Las benzodiazepinas se indican cuando aparece un trastorno de ansiedad concomitante o cuando las dosis altas de fluoxetina lo provoquen. Las más utilizadas son el clonazepam y el alprazolam.

La buspirona puede emplearse como ansiolítico o agente potenciador.

La administración de neuróticos como droga única no resulta efectiva. Deben utilizarse en combinación con los IRSS cuando el trastorno se asocia a tics, síndrome de Tourette o acompaña a un cuadro con productividad psicótica o un trastorno esquizotípico.

Los más utilizados son el haloperidol (1-3 mg./día), la pimozida y la risperidona (0,5-5 mg/día).

Otra estrategia consiste en la utilización de dosis bajas de clomipramina para la potenciación de los IRSS en casos de TOC resistentes. Por no existir aún suficientes evidencias que corroboren la seguridad de la misma, no es prudente elegirla en primera instancia, debido al riesgo potencial de generar un síndrome serotoninérgico. Los niveles muy elevados de clomipramina, se deben a la inhibición de los citocromos P450 por los IRSS. En el caso de combinación con la fluvoxamina, esta última inhibe competitivamente la conversión a desmetilclorimipramina. Estas combinaciones deben utilizarse con extremo cuidado por la mayor incidencia de efectos adversos y el riesgo de síndrome serotoninérgico.

Las combinaciones con fenfluramina, desimipramina, psicoestimulantes y L-triptófano ya no son tan utilizados.

En pacientes que presentan comorbilidad con depresión puede ser útil la potenciación de los antidepresivos con litio. El uso de IMAO exige la supresión de los IRSS y respetar el período de wash-out correspondiente.

La electroconvulsivoterapia es generalmente ineficaz en los pacientes con TOC. Su utilización se reserva sólo para los casos en que han fracasado las etapas previas de

tratamiento y presentan una enfermedad depresiva concomitante con compulsión suicida.

Existe aproximadamente un 10% de pacientes en quienes fracasan absolutamente los tratamientos combinados (farmacológicos y psicoterapéuticos) con sus respectivas técnicas de potenciación. En estos casos, con trastornos tan severos e incapacitantes, la intervención neuroquirúrgica puede ser de utilidad.

Los casos reportados, sobre neurocirugía en pacientes con TOC severos, indican que es más beneficiosa que el empleo de la misma técnica en otros trastornos psicopatológicos. Dos intervenciones aparecen como las más útiles: la cingulotomía y la leucotomía esterotáctica.

El objetivo de ambas intervenciones es la interrupción de las conexiones de la corteza frontal con las áreas subcorticales más profundas (estriado ventral y tálamo medial anterior y dorsomedial), mediante técnicas modernas de esterotaxia o técnicas que utilizan rayos gamma. Para estudiar los sitios de esterotaxia se utiliza la PET, con la cual es posible localizar las regiones de actividad metabólica anormal, si se efectúa cingulotomía o capsulotomía anterior.

Los primeros casos reportados mostraban mejores resultados, que los más recientes. Esto probablemente se deba a que los pacientes que llegan a esta instancia actualmente son mucho más graves, ya que son "resistentes" a mejores tratamientos psicofarmacológicos y psicoterapéuticos.

El tratamiento psicofarmacológico del TOC es a largo plazo, debido al alto índice de recaídas que siguen a la suspensión de la medicación (65-90% antes del año de iniciado el tratamiento). La impresión clínica es que las recaídas son menores con el uso prolongado de los antidepresivos, más aún cuando se combina su uso con la psicoterapia

La medicación debe ser mantenida por un mínimo de 1 a 2 años. Una vez que el paciente está estabilizado y se decide el retiro de la medicación, la misma debe realizarse de un modo gradual: 25% de la dosis al principio y luego es conveniente esperar dos meses antes de volver a intentar un nuevo descenso.

Además cabe considerar que la supresión brusca de los IRS también pueden causar síntomas por discontinuación. Estos síndromes fueron más frecuentes con agentes de vida media más corta como la paroxetina, la fluvoxamina y la venlafaxina que con la fluoxetina y la sertralina. Pueden aparecer síntomas como marcos, insomnio, fatiga, ansiedad, agitación, náuseas, cefaleas y molestias sensoriales. Menos frecuentes son la hipomanía, el mal humor y la agresividad.

En pacientes que presenten 3 o 4 recaídas leves o moderadas o entre 2 o 4 severas, debe considerarse la posibilidad de mantener medicación de por vida, según la respuesta y la tolerancia a los efectos adversos.

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo y su espectro / 9-6.

Síndrome serotoninérgico

9-6. Síndrome serotoninérgico

La gravedad del síndrome, que puede anticiparse conociendo sus síntomas, hace que el mismo no sea un impedimento para el uso de los IRS/IRSS, como paliativo y tratamiento de base del espectro obsesivo-compulsivo.

Se incluye en esta apartado el síndrome serotoninérgico, que se observa en la actualidad con mayor frecuencia por el uso de los IRS. Dado que a este tipo de pacientes se les administra dosis altas, durante tiempo prolongado y que muchas veces es necesario indicar otras medicaciones, se recomienda tener presente la sintomatología que a continuación se describe.

Los inhibidores selectivos de la recaptación serotoninérgica (IRSS), han ido reemplazando en forma creciente con seguridad y similar eficacia a los antidepresivos tricíclicos. En la medida que su uso se incrementa y con tendencia a la prolongación en los tiempos de tratamiento de diferentes trastornos psiquiátricos, como la depresión, la distimia, el TOC y el pánico, comienzan a presentarse interacciones medicamentosas.

En 1955 se publicó el primer caso de síndrome serotoninérgico o indolamínico. El tratamiento combinado de iproniazida y meperidina, desencadenó una encefalitis tóxica en un paciente con tuberculosis pulmonar, con severas fasciculaciones musculares, clonus y signo de Babinsky.

Las manifestaciones características del síndrome son: agitación, delirio, midriasis, diaforesis, hipertermia, taquicardia, fluctuaciones en la tensión arterial, mioclonus y también convulsiones.

Manifestaciones clínicas del síndrome serotoninérgico (tomado de Annal Emergency Medicine, 1996)

Estado Mental	Disfunción autonómica	Alteraciones neuromusculares
Agitación Coma Confusión Delirio Alucinaciones Manía Mutismo	Fluctuación de la presión arterial Diaforesis Diarrea Hipertermia Lagrimeo, Midriasis Temblores Taquicardia	Acatisia, Clonus, Hiperreflexia Incoordinación, Mioclonías Nistagmo (horizontal y vertical) Oscilación ocular, opistotonos Rabdomiolisis, Rigidez Convulsiones, Temblor, Crisis oculógira

La taquipnea puede deberse a una disfunción autonómica, a la agitación o a un estado hipermetabólico con aumento de CO₂, producto del incremento de la actividad muscular. Dentro de los hallazgos de laboratorio se pueden incluir el aumento de la CPK, de los leucocitos y del bicarbonato plasmático. El diagnóstico es clínico dado que no existe ninguna prueba de laboratorio específica.

La potenciación de los efectos de la serotonina se aprecia por la presencia de anomalías neuromusculares (acatisia, clonus, incoordinación y mioclonus). El nistagmo, por tratarse de una etiología tóxica es mixto, horizontal y vertical. Puede acompañarse de oscilaciones oculares, crisis oculógiras, opistótonos. En los casos más graves puede haber rabdomiolisis y coagulación intravascular diseminada.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo y su espectro / 9-6. Síndrome serotoninérgico / Diagnóstico diferencial

Diagnóstico diferencial

Presenta una fisiopatología común con el síndrome neuroléptico maligno. Se postulan los siguientes criterios para el síndrome serotoninérgico:

1) Es sintomático y se sugiere el diagnóstico de síndrome serotoninérgico cuando coincide con el aditamento o incremento de un agente serotoninérgico conocido con, por los menos, tres de los siguientes síntomas clínicos:

PSIKOLIBRO

- a) alteración del estado mental, confusión o hipomanía;
- b) agitación;
- c) mioclonus;
- d) hiperreflexia,
- e) diaforesis;
- f) temblor;
- g) diarrea;
- h) incoordinación;
- i) hipertermia.

2) Otras etiologías han sido descartadas: metabólicas, infecciosas, abusos de sustancias.

3) Se ha descartado el uso de un neuroléptico o el incremento de la dosis del mismo previa a la aparición de los síntomas citados anteriormente.

Ciertos autores cuestionan este criterio porque existen síntomas comunes a ambos síndromes. La adicción al éxtasis (metilendioxfanfetamina), produce una intoxicación con síntomas y neurobiología común a ambos síndromes. Otros sugieren, que el incremento en los niveles de serotonina produce una hipodopaminergia relativa, generando síntomas extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno (síndrome de hipertermia central inducido por drogas).

La manera de diferenciarlos tiene que ver con la historia medicamentosa. Clínicamente en el neuroléptico maligno es más común la rigidez, mientras que el clonus, el mioclonus y la hiperreflexia con ausencia de midriasis se observa más frecuentemente en el síndrome serotoninérgico.

La rigidez muscular es común a otros síndromes y se puede deber a la disminución del tono de la neurotransmisión del GABA. Las neuronas gabaérgicas afectan directamente la comunicación talámica con la corteza prefrontal y con la corteza motora. Cuando esta vía está alterada aparece la rigidez.

Un excesivo tono colinérgico contribuye al desarrollo de algunos de los síntomas. En la reducción de algunos de estos síntomas colinérgicos, motivados por alteración de dicho neurotransmisor en los ganglios basales han sido parcialmente útiles las benzodiazepinas, lo que da cuenta de que también este mecanismo está implicado.

El sistema de segundos mensajeros, ligados al fosfatidilinositol, influenciados por agentes como el litio, pueden producir cambios en los niveles intracitoplasmáticos de calcio.

Los niveles intraneuronales de calcio están mediados por la activación de la calmodulina que puede producir un incremento o disminución en la producción del AMP cíclico. La estimulación de las familias de receptores D1 y D2 también puede incrementar o inhibir la producción del AMPc. A su vez la agitación y la deshidratación, síntomas progresivos del síndrome, están relacionados con alteraciones del calcio intraneuronal.

La serotonina parecería estar implicada en la alteración de la temperatura a nivel central: se puede producir hipertermia por aumento de la rigidez muscular con incremento del metabolismo.

La metilclorofenilpiperazina (m-CPP) puede inducir termogénesis, dependiente de una disminución del valor de la temperatura nocturna, directamente relacionado con la actividad metabólica diurna, regulado en el hipotálamo, como un set point propio de cada especie.

Una de las vías posibles de acción de los antidepresivos es alterando la termorregulación característica de las neuronas hipotalámicas. La depresión se relaciona con el sueño y con la temperatura, aparentemente, por este mecanismo.

La serotonina interviene además a nivel periférico en la agregación plaquetaria y en la regulación del tono vascular.

Se han reportado casos donde la terapia con IRSS ha producido prolongación del tiempo de coagulación sólo con altas dosis y con anomalías plaquetarias preexistentes. El daño endotelial predispone a una vasoconstricción mediada por los receptores 5-HT₂. Los efectos adversos vasculares se ven en la intoxicación, pero no con el uso clínico.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo y su espectro / 9-7. Los trastornos por impulsividad en el espectro obsesivo - compulsivo 9-7. Los trastornos por impulsividad en el espectro obsesivo - compulsivo

Al indicar el IRS/IRSS, se debe esclarecer al paciente y su familia las muy diferentes formas de compulsiones y obsesiones de la enfermedad y los efectos adversos probables de la medicación. Así se tratará de evitar que la familia (y por ende la sociedad), obtengan el beneficio secundario de depositar (titular) en el enfermo los aspectos negativos del trastorno conjuntamente con los efectos secundarios de la medicación.

P S I K O L I B R O

En la actualidad se considera que la impulsividad es un núcleo del comportamiento o una dimensión de la personalidad humana que juega un rol importante en el espectro de diferentes trastornos. Se describen como trastornos del espectro impulsivo el TOC, la cleptomanía, el juego patológico, la piromanía, la tricotilomanía, las lesiones autoagresivas, las compulsiones sexuales y los trastornos borderline y antisocial de la personalidad.

Existe en estos pacientes una sensación de tensión o activación interior antes de cometer el acto impulsivo. Luego se experimenta placer, gratificación o liberación en el momento de llevarlo a cabo. Tras el acto, puede existir, o no, arrepentimiento, autorreproche o culpa.

Se describen dos tipos de patologías relacionadas con la misma: aquellas en las que existe una presencia discreta del síntoma, definidas como neurosis impulsivas (cleptomanía, piromanía, adicciones, perversiones del impulso sexual y crisis catatímicas) y otra en la que el síntoma aparece en forma difusa, constituyéndose en el núcleo de la enfermedad e incluyen los desórdenes fronterizos y de personalidad antisocial (ver cap. 11).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo y su espectro / 9-7. Los trastornos por impulsividad en el espectro obsesivo - compulsivo / Psiconeurobiología del comportamiento impulsivo y agresivo

Psiconeurobiología del comportamiento impulsivo y agresivo

La impulsividad es uno de los síntomas más prominentes de los trastornos borderline y antisocial de la personalidad. Está también presente, pero en menor grado, en la personalidad histriónica y en los trastornos narcisísticos.

En la personalidad impulsiva, los pacientes actúan sin reflexión, particularmente en relación con la expresión o a la agresión. Se irritan más fácilmente, y más rápidamente incurrir en comportamientos agresivos, en abuso de sustancias, en efectuar actos donde se dañan a sí o a terceros y en promiscuidad. Sus impulsos pueden estar ocasionados por su inestabilidad o relacionados con su tendencia a presentar todas las situaciones como dramáticas. En esta clase de personalidad, la impulsividad se diferencia expresivamente de varios desórdenes.

En el trastorno borderline de la personalidad, la impulsividad se acompaña con inestabilidad afectiva, así como disforia generada muchas veces por las pérdidas o las separaciones (ver cap. 11).

En el trastorno antisocial de la personalidad, los pacientes tienden a tener mayor inestabilidad afectiva y su comportamiento agresivo es persistente. Muchas veces resulta

en conductas graves, que terminan dentro del ámbito forense, por ser conductas antisociales.

La evidencia de la reducción de la 5-hidroxitriptamina sugiere que los trastornos por impulsividad y agresividad pueden ser tratados con agentes serotoninérgicos.

Se ha sugerido que los animales, a lo largo de la evolución filogenética, mantienen un estilo de comportamiento, que consiste en facilitación de los sistemas que los movilizan hacia conductas activas con el ambiente. La inhibición del sistema va en contra de ese comportamiento.

La experimentación del paradigma de ansiedad, de extinción, provee un estudio neurobiológico del comportamiento inhibido. Las revisiones han concluido, después de manipulaciones del sistema de neurotransmisores en estos paradigmas, que las neuronas que son serotoninérgicas tienen un rol muy importante en los comportamientos de inhibición. La disminución de la transmisión serotoninérgica desencadena una inhabilidad para adoptar pasividad o actitudes de espera, o para aceptar situaciones donde se necesita generar una tendencia inhibitoria.

Los inhibidores de la síntesis de serotonina (antagonistas de los receptores serotoninérgicos) inhiben la acción supresora del castigo y sus efectos son contrarrestados por los precursores de la serotonina o por IRS. Se pudo reconocer, entonces, que las neuronas serotoninérgicas son muy importante en el comportamiento inhibitorio.

En pacientes con alteraciones de la personalidad, se pudo demostrar una disminución del 5-hidroxiindolacético en el líquido cefalorraquídeo, y esta disminución estaba indirectamente correlacionada con los scores y escalas de agresión.

Disminución de los niveles de triptófano y de otros aminoácidos neutros (sugestivos de una deficiencia de serotonina) aparecen en pacientes alcohólicos, con alteración en el control de los impulsos, que no se encuentra en alcohólicos, sin alteración de los impulsos.

En los niños y adolescentes, que tienen trastornos de conducta, hay una correlación negativa entre el binding de imipramina a las plaquetas y el impulso agresivo.

Además, se ha encontrado baja actividad de la monoaminoxidasa en una cantidad de desórdenes desinhibitorios que se correlacionan en los niños con impulsividad y agresión.

La adhesividad de la serotonina a las plaquetas se correlaciona inversamente con la impulsividad y la agresión en los sujetos.

Si se administra fenfluramina a pacientes con trastornos de la personalidad, se encuentra que la prolactina responde de manera inversa con el control de la agresividad: disminuye en los pacientes borderline.

Los pacientes tratados con bupirona (agonista 5-HT 1A) mostraron también una disminución de la respuesta a prolactina, inversamente proporcional con la irritabilidad en la personalidad antisocial.

También existe una disminución de la respuesta a la m-CPP a la prolactina en la personalidad antisocial asociada al abuso de sustancias.

En estudios post mortem inmediatos de pacientes suicidas, se encontraron niveles cerebrales de serotonina y de 5-hidroxiindolacético disminuidos. Estos bajos niveles que aparecieron en los núcleos del rafe y en los subcorticales hipotalámicos fueron en sujetos que cometieron suicidios más agresivos.

En pacientes que cometieron suicidios se encontró una disminución de la respuesta al binding de imipramina. Esta asociación a la unión de sitios presinápticos y reducción del binding de imipramina es lo que puede indicar una disminución de las terminales funcionales serotoninérgicas con la consiguiente reducción de la liberación de serotonina.

El incremento de los receptores 5-HT₂, en suicidas, reflejó la reacción del cerebro a una disminución del funcionamiento de las neuronas serotoninérgicas, con consecuente up-regulation de los sitios de unión post- sináptica para serotonina.

Los sujetos deprimidos, con bajos niveles de 5-hidroxiindolacético en LCR, tienen una tendencia a cometer o intentar suicidarse con modalidades muy violentas. Sin embargo, otros autores no pudieron constatar estas afirmaciones.

La disminución de la respuesta neuroendocrina a la fenfluramina se correlacionó con historias clínicas de intentos suicidas previos en pacientes deprimidos y con trastornos borderline. Pero sólo están asociados, con agresión e impulsividad, en pacientes con trastornos de la personalidad.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo y su espectro / 9-7.

Los trastornos por impulsividad en el espectro obsesivo - compulsivo /

Tratamiento

Tratamiento

Algunos estudios abiertos realizados con fluoxetina, en pacientes que presentan el trastorno borderline de la personalidad (en el eje II del DSM-IV evidenciaron que puede ser efectiva en reducir la impulsividad y la agresión. Las dosis varían entre 20 y 80 mg y con efectos positivos entre la primera y cuarta semana de tratamiento.

Aún no existen estudios controlados para asegurar los efectos útiles de los IRSS en pacientes que no tengan otras comorbilidades, en lo que respecta a la respuesta a la impulsividad.

701

Suele resultar difícil no asociar ningún otro medicamento a los IRSS en el trastorno por impulsividad. En general se prefiere tener una "pantalla protectora" con antipsicóticos, en especial con los atípicos, antes de iniciar la medicación con antidepresivos. La experiencia indica que debe presentarse un claro síndrome depresivo inhibido, para utilizar antidepresivos solos desde un comienzo.

Otros agentes con propiedades potencialmente antiagresivas son: litio, betabloqueantes, carbamazepina, ácido valproico, neurolépticos, estimulantes y antagonistas opioides.

El carbonato de litio es el único agente que ha sido comparado en estudios con placebo. Disminuye la frecuencia de impulso agresivo en forma individual en la personalidad antisocial. Su acción antiagresiva es secundaria a su habilidad en aumentar la neurotransmisión serotoninérgica. No obstante, el tratamiento con litio aumenta la respuesta de la prolactina al triptófano endovenoso y los niveles de respuesta serotoninérgica.

Los beta-bloqueantes (propranolol y pindolol) tienen propiedades antiagresivas en pacientes con una gran variedad de diagnósticos y no exclusivamente en aquellos con trastorno primario de la personalidad. En general, son necesarias dosis altas para lograr un efecto antiagresivo. El receptor 5-HT₁ aparece como habilitado o posibilitado para actuar sobre ambos neurotransmisores por mecanismos noradrenérgicos y serotoninérgicos. Es posible, no obstante, que estos agentes trabajen a nivel periférico y central. Coincidentemente con esta posibilidad, el nadolol, que no atraviesa la barrera hematoencefálica, ha sido reportado con propiedades antiagresivas.

La carbamazepina tiene un significativo efecto en la reducción de los episodios de descontrol. Se supone que los anticonvulsivantes estabilizan la descarga del sistema límbico, y se estima que actúan parcialmente sobre el sistema serotoninérgico. La difenilhidantoina disminuye la cólera, la irritabilidad y la ansiedad en pacientes neuróticos.

La eficacia de los neurolépticos en el tratamiento de la impulsividad y la agresividad está asociada con el efecto sobre los receptores dopaminérgicos. Su utilidad en pacientes con trastorno borderline de la personalidad en bajas dosis ya ha sido descrito (ver cap. 11).

Son pocos los pacientes que responden a los estimulantes (metilfenidato o pemolina) y a los antagonistas opioides. En un estudio con pacientes por déficit de atención, la prescripción de pemolina disminuyó los índices de impulsividad y de comportamiento explosivo. Ello ocurrió en relación con una mejoría en la atención y en la hiperactividad, pero no en la labilidad afectiva.

La muestra abarcó pacientes con síntomas de hiperactividad motora, adicción, déficit de atención desde la infancia, impulsividad, comportamiento explosivo, labilidad afectiva, intolerancia al estrés, incapacidad para poder concretar sus proyectos, todos estos criterios para el diagnóstico del trastorno borderline de la personalidad del DSM-IV. De esta manera, se sugeriría que la impulsividad y el comportamiento explosivo responde a la medicación estimulante, cuando es sólo un trastorno por déficit de atención.

Existen estudios con antagonistas opioides en el tratamiento de la conducta autoagresiva y retraso mental.

Los antidepresivos tricíclicos, los IMAO (tranilcipromina), algunas benzodiazepinas (alprazolam) pueden alterar el comportamiento de pacientes con trastorno borderline de la personalidad.

Los pacientes con trastornos borderline que no mejoran durante el tratamiento con amitriptilina, muestran incremento de la impulsividad y el comportamiento agresivo, cuando se los compara con pacientes que tenían el mismo comportamiento y se les daba placebo. Estos hallazgos sugieren que hay una disociación entre la depresión y la agresión, en relación con la respuesta a la amitriptilina en sujetos con trastornos borderline de la personalidad, ya que aumentan la actividad serotoninérgica, pero también aumentan la noradrenérgica. Hay una posible relación entre ésta y la hostilidad, el impulso y la agresión.

Esta es la causa que explica el porqué de la utilidad clínica de los antipsicóticos atípicos, que actúan con una buena relación en el cociente 5HT/DA (clozapina, olanzapina, risperidona). En general son necesarias dosis bajas, en contraste con el uso de lasaltas en el síndrome esquizofrénico (ver cap. 11).

Otros estudios demostraron que las benzodiazepinas (alprazolam) actuaron como desinhibitorios, en comparación con placebo y debieron ser discontinuadas por provocar un aumento de la agresividad.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la bulimia y anorexia nerviosas

Tratamiento psicofarmacológico de la bulimia y anorexia nerviosas

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la bulimia y anorexia nerviosas / Bulimia nerviosa

Bulimia nerviosa

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la bulimia y anorexia nerviosas / Bulimia nerviosa /

10-1. Aspectos generales

10-1. Aspectos generales

Debe existir un plan de tratamiento multimodal, en el que la medicación esté incluida. Es conveniente comenzar con el estudio clínico (descartar la bulimia de tipo purgativo y los trastornos menstruales) y luego utilizar la prueba terapéutica con antidepresivos de tipo IRSS.

La bulimia es un trastorno caracterizado por episodios recurrentes de voracidad, es decir, consumo de grandes cantidades de alimentos en un corto período de tiempo, asociado a vómitos autoinducidos, abuso de laxantes y/o aumento de la actividad física.

Está caracterizada por una continua preocupación por la comida y el peso corporal, que puede estar dentro o muy cerca de los límites de la normalidad. Sus fluctuaciones, generalmente debidas a fases alternantes de comilonas y ayunos, nunca son tan extremas como para amenazar la vida del/la paciente como ocurre en la anorexia nerviosa.

El trastorno comienza en la adolescencia o en la primera etapa de la fase adulta y, como la anorexia nerviosa, aparece con mayor frecuencia en el sexo femenino (4,5/100 en mujeres; 0,4/100 en varones).

Por su etiología, la bulimia es considerada un trastorno multicausal, interrelacionado con factores biológicos, familiares y socioculturales.

Esta enfermedad es una manera de adaptarse a las dificultades que deben enfrentar las pacientes que tienen un perfil de personalidad característico y la presión por la búsqueda

de delgadez.

Los datos sugieren la existencia de un componente hereditario, cuya base genética está aún sin precisar. Esta transmisión sería independiente de la de los trastornos afectivos primarios.

Tanto la predisposición al sobrepeso, que induce a la dieta restrictiva, como la tendencia a los trastornos afectivos o impulsivos, que facilitan el descontrol de la ingesta, podrían ser determinantes en la configuración del trastorno bulímico.

Aparece luego de un período prolongado de dietas severas, ya que se ha observado que en situaciones de restricción alimentaria se manifiesta la tendencia a reaccionar con sobreingesta.

Los rasgos de personalidad no son muy específicos: inmadurez, hipersensibilidad, impulsividad y pobre tolerancia a la frustración, inseguridad, minusvalía, falta de confianza en las propias capacidades, insatisfacción con su medio y consigo mismo, labilidad afectiva, actitudes fóbicas y actitudes obsesivo-compulsivas.

A diferencia de los enfermos anoréxicos, los bulímicos presentan una personalidad con extraversión, mejores relaciones con el otro sexo, fácil descontrol de los impulsos, propensión al hurto, la cleptomanía, al abuso de drogas y al alcoholismo. Los datos estadísticos señalan que el 47-73 % presenta depresión mayor, el 23 % consume sustancias, y entre el 22 y el 66 % se asocia a trastornos de personalidad.

Entre los factores relacionados con la familia se destacan las relaciones familiares disfuncionales acompañadas, a menudo, de psicopatologías individuales en los padres (actitudes de tipo hostil y perfeccionista, y dificultades de los padres ante las necesidades emocionales de sus hijas).

Las mismas pacientes bulímicas perciben en su ambiente familiar más conflicto y desintegración que las personas normales.

Entre los factores socioculturales, la sobrevaloración de la apariencia física -incluido el aspecto de delgadez sustentado por la cultura de las sociedades desarrolladas occidentales- influye en la conducta y la actitud alimentaria de estas pacientes.

La transformación de las normas culturales forzó a las mujeres contemporáneas a afrontar expectativas de roles múltiples y ambiguos que incluían: adaptación de expectativas femeninas más tradicionales tales como la atracción física, las tareas de ama de casa y la incorporación de estándares más modernos, en lo que respecta a logros personales en el campo profesional y las posibilidades de autodefinición y autonomía.

El énfasis puesto en la delgadez, como imagen estética para la mujer, fue tornándose cada vez más una ganancia muy apreciada, que asegura la envidia y el respeto entre las mujeres, en la cultura actual. Por el contrario, la falta de control de peso, que conduce a una obesidad moderada, favorece la discriminación social, el aislamiento y la baja autoestima.

La perturbación de la imagen corporal tiene mayor incidencia en los estudiantes con peso inferior al normal.

Diversos autores afirman que es más frecuente la presentación de la anorexia en adolescentes que hacen dieta que en las que no la hacen. Es mayor la incidencia de esta patología en edades inferiores a 18 años, en tanto que la bulimia es de mayor frecuencia entre los 18 y 22 años.

Los regímenes alimentarios para lograr una reducción de hasta el 10 % del peso corporal en general no deparan mayores complicaciones, pero en ocasiones pueden conducir a la enfermedad.

En un estudio realizado se pudo determinar que existieron trastornos en la conducta alimentaria en 300 estudiantes de una escuela secundaria de mujeres, elegida al azar en la ciudad de Buenos Aires.

Se pudo observar que el peso, en relación con la talla y la edad, resultó inferior en el 30 % y superior en el 21 % de las adolescentes. Existía compulsión a comer en el 47,6 % de las entrevistadas, de las cuales el 32 % -entre las que tenían sobrepeso- se consideraban "normales".

Trastornos de la alimentación en adolescentes (manifestados por cuestionarios anónimos)

Pregunta	Otros estudios n=16	Moizeszowicz, Zaslavsky, Sirkin
Compulsión a comer	35.8 (+- 21.4)%	47.6 %
Dieta estricta o ayuno	29.0 (+- 15.0)%	13.5 %
Vómitos inducidos	8.0 (+- 5.1)%	5.9 %
Uso de laxantes	5.8 (+- 3.3)%	10.8 %

El DSM-IV clasifica la bulimia dentro de los trastornos de la alimentación:

- Presencia de atracones recurrentes en un corto espacio de tiempo.
- Sensación de pérdida de control sobre la ingesta del alimento.
- Conductas compensatorias inapropiadas, de manera repetida, con el fin de no ganar

PSIKOLIBRO

peso.

- d) Los atracones y las conductas compensatorias inapropiadas tienen lugar, como promedio, al menos dos veces a la semana durante un período de tres meses.
- e) La autodevaluación está exagerada.
- f) La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de una anorexia nerviosa.

Puede dividirse en purgativa (se provoca el vómito, usa laxantes, diuréticos o en enemas en exceso) y no-purgativa, emplea otras conductas compensatorias inapropiadas, como el ayuno o el ejercicio excesivo.

Cuando un sujeto se halla por debajo de su peso prerreglado se modificaría el nivel de su toma alimentaria hasta alcanzar un valor consignado.

"La inapetencia por retirada de la libido y el vómito como defensa histérica de la alimentación", afirmaba Freud en 1925.

Para saber qué es lo normal en relación con la ingesta, el organismo cuenta con claves internas, "hambre" y "saciedad", que son reconocidas de manera automática.

La regulación de la conducta alimentaria está formada por cinco componentes:

- 1) variables ambientales,
- 2) características del alimento,
- 3) almacenaje de calorías,
- 4) sistemas de disposición,
- 5) sistema cerebral.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la bulimia y anorexia nerviosas / Bulimia nerviosa /

10-2. Aspectos neuroquímicos

10-2. Aspectos neuroquímicos

Se puede suponer que existe una disregulación de serotonina, en el sentido de una actividad reducida, que produce pérdida de la inhibición normal serotoninérgica de la captación de hidratos de carbono y se manifiesta por el atracón de comida con contenidos muy altos en hidratos de carbono.

Estudios en animales demostraron que la noradrenalina liberada en el hipotálamo estimula en los animales a consumir alimentos, incluso cuando se encontraban satisfechos por una comida previa, con un aumento preferente de la ingesta de hidratos de carbono.

La serotonina (5-HT) parece ocasionar un efecto contrario, con la consiguiente reducción preferencial de la ingesta de hidratos de carbono.

El consumo de hidratos de carbono produce una caída de los niveles plasmáticos de aminoácidos neutros (tirosina, fenilalanina, valina, leucina, isoleucina), que compiten con el triptófano, para ser captado por el cerebro, mediatizado por la insulina. Esto eleva la relación plasma/ triptófano (por consiguiente, el triptófano cerebral), que rápidamente acelera la síntesis de serotonina y la libera.

La saciedad y la terminación de los episodios bulímicos pueden estar asociados al aumento de los niveles cerebrales de serotonina: hasta que no se alcanza este incremento de serotonina (5-HT) en el cerebro, no se llega a percibir la sensación de saciedad.

Se puede suponer que existe una disregulación de serotonina en pacientes con bulimia, e el sentido de una actividad reducida, que produce pérdida de la inhibición normal serotoninérgica de la captación de hidratos de carbono y se manifiesta por el atracón de comida con contenidos muy altos en hidratos de carbono.

Asimismo, niveles bajos de serotonina se correlacionan negativamente con la frecuencia y la intensidad de los ataques compulsivos a comer: a menor serotonina, mayor frecuencia de ataques.

Durante la dieta habría una marcada disminución del ingreso de triptófano, lo cual provocaría una mayor vulnerabilidad al control de los impulsos (por disminución de la serotonina). Esto llevaría al ataque compulsivo alimentario y a la purga posterior. Con la entrada de triptófano por los alimentos, la serotonina liberada disminuiría su pool, obligando así al organismo a iniciar nuevamente otro acto impulsivo.

De este modo, se renovarían en cada período un nuevo ciclo dieta-compulsión-purga, dependiente del triptófano.

La serotonina y los diferentes subtipos de receptores (véase el capítulo 1) están estrechamente relacionados con la regulación de determinados ciclos de conducta, como el dormir, el estado de ánimo, el hambre y la saciedad. Niveles elevados de 5-HT inducen sensaciones crecientes de saciedad, plenitud y producen el cese de la alimentación.

Los pacientes con bulimia nerviosa se quejan de un gran deseo de ingerir alimentos ricos en hidratos de carbono y una incapacidad para terminar de comer.

El efecto antibulímico de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS: fluoxetina, sertralina, etc.) puede estar mediatizado por este mecanismo. Subjetivamente, los pacientes con bulimia nerviosa que toman fluoxetina refieren una voracidad reducida.

PSIKOLIBRO

Estudios recientes en el LCR demostraron niveles bajos de serotonina y dopamina en pacientes bulímicos, sin alcanzar niveles de saciedad.

El descenso de dopamina podría relacionarse con la búsqueda del llamado hedonismo alimentario de los pacientes bulímicos (conexión de diferentes sabores y combinaciones alimentarias placenteras).

La colecistoquinina, que controla a la dopamina, se encuentra disminuida en pacientes bulímicos. Disminuye el control sobre la saciedad, ya que actuaría como la serotonina, favoreciendo el fin del ingreso alimentario (stop-binge).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la bulimia y anorexia nerviosas / Bulimia nerviosa / 10-3. Aspectos endocrinológicos

10-3. Aspectos endocrinológicos

Se encontró que el 80 % de pacientes bulímicos tenían TSH bajas a la prueba de la estimulación de la TRH. La severidad de la alimentación compulsiva y el uso de laxantes estaban en relación inversa con los valores de LH-FH. La disminución de sus valores estaba acompañada por amenorrea u oligomenorrea.

Se encontró que el 80 % de pacientes bulímicos tenían TSH bajas a la prueba de la estimulación de la TRH.

La severidad de la alimentación compulsiva y el uso de laxantes estaban en relación inversa con los valores de LH-FH; la disminución de sus valores estaba acompañada por amenorrea u oligomenorrea.

Las enfermas vomitadoras tenían disminuida la LH/FH y aumentada la hormona de crecimiento, en relación con las que utilizaban laxantes.

Los niveles de prolactina eran más altos en el grupo de las que usaban laxantes.

Es posible, entonces, que el grupo de las vomitadoras reactive, mediante las purgas, los receptores dopaminérgicos, presentes en la zona gatillo del centro del vómito medular. A su vez, la dopamina aumentaría la producción de la hormona del crecimiento y suprimiría

la liberación de las gonadotrofinas LH/FH y de la prolactina. La dopamina y la prolactina interactuarían inhibiéndose mutuamente: a niveles altos de dopamina corresponderían bajos niveles de prolactina, y viceversa.

Las bulímicas no tienen amenorrea y muestran niveles bajos de gonadotrofinas y FH. En la anorexia sucede lo contrario. Ello podría deberse a que en las bulímicas habría un mecanismo de retroalimentación negativa del ovario, mientras que en la anorexia existiría un deterioro ovárico.

Los niveles de cortisol matinal en la anorexia se encuentran aumentados, mientras que en la bulímica de peso normal no registran alteraciones. Hay ausencia de inhibición en la prueba de supresión a la dexametasona.

Existen niveles normales o bajos de glucemia en ayunas, en la mayoría de las bulímicas. Este cuadro se relacionaría con una hipersensibilidad a la insulina, debido probablemente a síntomas de inanición.

El hipertiroidismo produciría hiperfagia por medio de una alteración del balance de la dinorfina y la beta endorfina hipotalámica.

Asimismo, la ovariectomía activaría la necesidad de incorporación de alimentos. Es conveniente el estudio de la amilase, como indicador de conductas vomitivas y el estudio del eje hipofiso-gonadotrófico-gonadal.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la bulimia y anorexia nerviosas / Bulimia nerviosa / 10-4. Aspectos estructurales cerebrales

10-4. Aspectos estructurales cerebrales

Los sistemas de control alimentario están divididos en la región hipotalámica lateral responsable de la incorporación de alimentos (ingesta) y la región hipotalámica ventro-medial relacionada con la saciedad (fin de la ingesta).

En estudios realizados con resonancia magnética nuclear se encontró una atrofia hipofisaria, que sugeriría la existencia de un trastorno secundario a la alteración nutricional o endocrina.

Se han encontrado diferencias en el metabolismo de la glucosa cerebral en pacientes bulímicos (1a):

- 1) hipometabolismo en la región prefrontal anterior derecha,
- 2) hipermetabolismo bilateral en la región temporal.

La corteza órbita-frontal se relaciona con la calidad del impulso: el hipermetabolismo con un aumento de las obsesiones (descarga de tipo cognitivo); mientras que el hipometabolismo estaría relacionado con un aumento de los impulsos alimentarios [binge] en pacientes bulímicos (descarga comportamental).

En los desórdenes obsesivo-compulsivos asociados a trastornos de la alimentación son útiles los antidepresivos de tipo antiobsesivo (IRSS).

Ciertas lesiones del hipotálamo pueden producir un aumento de la necesidad de consumir mayores cantidades de glúcidos y proteínas.

Los sistemas de control alimentario están divididos en la región hipotalámica lateral responsable de la incorporación de alimentos (ingesta) y la región hipotalámica ventro-medial relacionada con la saciedad (fin de la ingesta).

Las alteraciones psíquicas repercuten en el balance hipotalámico, y las distorsiones metabólicas, en la conducta humana.

Se describe en los pacientes bulímicos una pseudoatrofia del volumen general del cerebro; estas modificaciones podrían ser cambiadas con la restauración de la conducta alimentaria normal.

A diferencia de las anoréxicas, que presentan un metabolismo alterado en el cuerpo estriado, el tálamo y la zona temporal, las bulímicas tienen afectada la zona del lóbulo frontal.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la bulimia y anorexia nerviosas / Bulimia nerviosa /

10-5. Tratamiento psicofarmacológico

10-5. Tratamiento psicofarmacológico

El tratamiento más exitoso es el que emplea antidepresivos.

Los resultados de la farmacoterapia son más optimistas en la bulimia que en la anorexia nerviosa.

El tratamiento más exitoso es el que emplea antidepresivos (amitriptilina, imipramina, desimipramina, mianserina, bupropion, trazodone, IRSS e IMAO).

En la actualidad, se considera que los IRSS y los IMAO-A son los más efectivos.

En un comienzo se utilizaron los IMAO-AB con una buena respuesta en los pacientes bulímicos que presentaban trastornos afectivos asociados. Otras investigaciones revelaron que el uso de IMAO podría estar relacionado con una buena respuesta cuando existe comorbilidad con depresión atípica.

La MAO plaquetaria estaría a su vez disminuida en los bulímicos; sin embargo, este parámetro no siempre puede ligarse sistemáticamente a la alteración de la serotonina.

Dos neuropéptidos estarían implicados en la estimulación de la conducta alimentaria, el "YY" y el "YY". Ambos son ahora conocidos como los más importantes estimulantes endógenos de la ingesta alimentaria. El marcado aumento del nivel plasmático de estos neuropéptidos es observable en sujetos bulímicos, en oposición al notable descenso encontrado en las anorexias restrictivas.

Es conocida la división existente entre la ansiolisis y el desarrollo de hiperfagia producido por las BZD. Muchos estudios contemplan la posibilidad de que las BZD a largo plazo podrían estimular el consumo alimentario. Sin embargo, no se sabe si son capaces de aumentar la capacidad de saborización de los alimentos, e interactuar en los receptores gustativos. Su indicación es discutida, ya que no poseen efectos anorexígenos.

Los agonistas opioides también producirían estimulación de la ingesta alimentaria, mientras que los antagonistas (naltrexona) aún se están investigando.

Otros de los recursos postulados en la investigación farmacológica son los fármacos que actúan como agonistas selectivos del receptor dopaminérgico del subtipo dos (DA2), como el lisuride, cuya acción anticomulsiva alimentaria estaría mediada en el hipotálamo lateral.

El receptor DA2 parece haberse encontrado en los preparados de membrana de la grasa parda, que regularía los cambios en el AMP cíclico, debido a la termogénesis inducida por la actividad simpática.

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la bulimia y anorexia nerviosas / Anorexia nerviosa

Anorexia nerviosa

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la bulimia y anorexia nerviosas / Anorexia nerviosa /

10-6. Aspectos generales

10-6. Aspectos generales

Debe existir un plan de tratamiento multimodal, donde la medicación clínica y la psicofarmacológica estén incluidas. Es conveniente comenzar con el estudio clínico (evaluar la pérdida de peso mayor al 20 % y la cooperación familiar para decidir o no la internación). La prueba terapéutica es conveniente realizarla en un principio con antipsicóticos, a fin de disminuir las ideas "delirantes" respecto al cuerpo y lograr la adherencia al tratamiento.

Siendo la anorexia nerviosa un desorden psicossomático de etiología múltiple donde intervienen factores biológicos, familiares y socioculturales, su tratamiento deberá ser un abordaje múltiple, para poder tratar cada una de estas etiologías de manera interdisciplinaria. Pese a ello siguen siendo los resultados insatisfactorios, ya que se considera que la tasa de mortalidad supera el 10%.

Las causas más comunes de muerte son el suicidio, la inanición por el desbalance del volumen plasmático y electrolítico en el eje renina-angiotensina-aldosterona (16), las infecciones y la insuficiencia cardíaca.

El DSM-IV estima que entre el 90-95 % son mujeres y 1 de cada 100 adolescentes son anoréxicas.

En el estudio que hemos realizado se pudo determinar que de las 300 estudiantes de una escuela secundaria de mujeres, presentaron subpeso el 30 % de las adolescentes, distribuyéndose por mitades aproximadamente iguales entre los 13 a 15 y 16 a 18 (cuadro 3). Sólo el 22 % de las que presentaban subpeso tenían un registro adecuado de su imagen corporal al considerarse "delgadas", en tanto que el 75 % se creían "normales" y un 3 % hasta "gordas".

Los pacientes que pueden tratarse en forma ambulatoria, con un abordaje múltiple, que incluya la psicoterapia individual, familiar, el acompañamiento terapéutico y la clínica de día, son aquellos que están motivados, que cuentan con un buen respaldo familiar, que no han perdido peso de manera rápida, que su peso no está por debajo del 70 % de la relación promedio peso/estatura, existe la seguridad de poder controlar de cerca el estado físico y permanecen estables desde el punto de vista metabólico.

La población más proclive a la internación es la de niños y adolescentes, en donde la palabra no alcanza a frenar los impulsos restrictivos de la ingesta alimenticia. Es aquí donde se convierte en imprescindible la internación, para administrar los suplementos de aminoácidos, grasas minerales (en especial potasio) y vitaminas con un alto contenido energético ya sea restaurando la alimentación oral o parenteral, por goteo naso-gástrico o intravenoso, como salvaguarda de la vida.

Las metas del tratamiento deben apuntar a:

- 1) restaurar el peso corporal sano: momento en el cual se reanuda la menstruación y ha remitido la desmineralización ósea (parámetro que se obtiene individualmente);
- 2) reeducar las consignas de alimentación;
- 3) evitar las complicaciones físicas;
- 4) modificar la ideación concomitante al trastorno, y
- 5) prevenir las recaídas.

Es dentro de este marco terapéutico donde debe indicarse el tratamiento psicofarmacológico.

El riesgo de suicidio es mayor en este tipo de pacientes. Esto enfrenta al médico administrador con un dilema terapéutico: indicar a pacientes con preposición al suicidio y al abuso de drogas, fármacos que pueden usar como arma contra sí mismos.

Son pocas las investigaciones publicadas que se han realizado con grupos control, en relación con el uso de psicofármacos en la anorexia nerviosa, ya que son solamente éstas las que, desde el punto de vista metodológico, se deberán tener en cuenta para sacar las conclusiones correctas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la bulimia y anorexia nerviosas / Anorexia nerviosa / 10-7. Tratamiento psicofarmacológico / 10-7. Tratamiento psicofarmacológico

La importancia de la seguridad en la administración de los psicofármacos, a través de un responsable (familiar o paramédico) no puede subestimarse. El error inverso es desgraciado: la enfermedad no tratada es más suicidógena o mortal que la no tratada adecuada y enérgicamente.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la bulimia y anorexia nerviosas / Anorexia nerviosa / 10-7. Tratamiento psicofarmacológico / Antidepresivos / Antidepresivos

Dado que los trastornos depresivos se asocian entre el 25% y un 56% a la anorexia nerviosa y los mismos están presentes en el 66% de los casos en forma previa al trastorno alimenticio, se ha ensayado, en primer lugar, el uso de antidepresivos.

El grupo de los tricíclicos (ATC) además de mejorar el ánimo se caracteriza por producir hiperorexia, en especial a los glúcidos en pacientes deprimidos.

Si bien la pérdida de peso y la anorexia son síntomas comunes de la depresión, una queja frecuente de los pacientes en tratamiento con antidepresivos es el aumento de peso.

Los tricíclicos clásicos producen, en un porcentaje elevado de pacientes depresivos, un incremento constante del peso. La ganancia de peso promedio informada con imipramina, amitriptilina y nortriptilina es de medio a un kilo y medio por mes de tratamiento, continuando de forma sostenida a pesar de sobrepasarse al peso previo a la enfermedad. No parece estar correlacionada con el peso previo ni con la pérdida anterior por la depresión, y se debe mayormente a un aumento de la ingesta de carbohidratos.

Se han propuesto varios mecanismos:

- a) las acciones antihistamínicas y alfa-adrenérgica son inhibitorias de la saciedad;
- b) la sequedad de boca influye en el consumo de bebidas y dulces;
- c) se ha hablado de una disminución del metabolismo basal.

Desde 1980 en que aparecieron los dos primeros estudios doble ciego con amitriptilina y clomipramina -que fueron contradictorios- los estudios que siguieron fueron de estilo casuístico o sin grupos controles (18, 19).

En un estudio doble ciego con clomipramina en 16 pacientes anoréxicos se comprobó el mejoramiento no sólo del peso sino del apetito y la energía, posiblemente debido al mejoramiento neuroquímico de los niveles hipotalámicos.

La clomipramina es un potente inhibidor no selectivo de la recaptación de serotonina (IRS) en la sinapsis, y en menor escala de la noradrenalina, por intermedio de su metabolito de degradación (desmetilclomipramina).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS: citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina) pueden bloquear específicamente la acción del sistema de transporte que remueve la serotonina de la sinapsis, y causa un aumento en la estimulación de estos receptores. Es por ello que si bien este grupo de antidepresivos producen anorexia en un comienzo, se supone que en los pacientes depresivos estos agentes actuarían a largo plazo, produciendo una "regulación descendente", disminuyendo la sensibilidad de receptores hipersensibilizados o el número incrementado de los mismos permitiendo así establecer un pool de serotonina adecuado.

El tratamiento del desorden obsesivo-compulsivo constituye la segunda indicación más importante de los antidepresivos IRS e IRSS, luego de la depresión mayor. La fluoxetina demostró ser beneficiosa en la disminución de la sintomatología obsesiva (pensamientos, rituales y preocupaciones en relación con el peso), característica de la anorexia y bulimia nerviosas.

No se pudo observar que los pacientes pierdan peso por la acción del antidepresivo, como se ve en ciertos pacientes depresivos tratados con IRSS.

Aun no se cuenta con demasiada experiencia con el grupo de los IRSS, por lo que, dado su alto porcentaje de efectos secundarios gastrointestinales (náuseas, irritación gástrica y aun vómitos), deberán indicarse con precaución.

A diferencia de la bulimia, en la anorexia es conveniente comenzar esta medicación en el período subagudo, con dosis de 20 mg de fluoxetina o equivalentes e ir incrementándola, según necesidad y tolerancia del paciente (19).

Otros autores utilizando ATC, como es la amitriptilina, en dosis de 3 mg/ kg/día y hasta un máximo de 150 mg/día no encontraron diferencias con el grupo tratado con un placebo.

Los efectos adversos anticolinérgicos producidos por los ATC (hipotensión, visión borrosa, retención urinaria, etc), pueden estar incrementados en los pacientes anoréxicos. Los vómitos y el consumo de laxantes pueden alterar la absorción de la medicación, siendo a veces necesario el dosaje plasmático de los antidepresivos (en especial de la imipramina y de la clomipramina) para verificar si se han alcanzado los niveles terapéuticos adecuados.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la bulimia y anorexia nerviosas / Anorexia nerviosa / 10-7. Tratamiento psicofarmacológico / Antipsicóticos

Antipsicóticos

En muchos casos el rechazo a engordar y la incapacidad de percibir su realidad biológica pueden considerarse como una distorsión de la imagen corporal, en forma similar al cuadro delirante de un enfermo psicótico. Su consciente control a la restricción alimentaria es una ilusión de poder controlar su propia vida y muerte. Esta invasión pulsional desorganizante al aparato yoico puede atenuarse y aun controlarse, sólo si se incluyen antipsicóticos y/o anticíclicos.

Los neurolépticos regularían en estas pacientes la función dopaminérgica.

Se ha podido comprobar el aumento de peso, la sedación, la reducción de la ansiedad y el rechazo a la alimentación con el uso de clorpromazina, pimozida, sulpirida y recientemente de la clozapina .

A diferencia de lo comprobado con la histórica clorpromazina -que se la ha llegado a usar en dosificaciones de hasta 1 g/día en combinación con insulina para inducir la estimulación del apetito a través de la hipoglucemia-, llaman la atención de los investigadores las mejores respuestas que se obtienen con antipsicóticos que tienen mayor afinidad por el receptor dopaminérgico-2 (D2), como son la pimozida y la sulpirida.

En nuestra experiencia el antipsicótico atípico clozapina (con efectos sobre el receptor D2 y el de serotonina) produce no sólo un notable aumento del apetito y del peso (que aparece en pacientes psicóticos medicados con neurolépticos), sino también el mejoramiento del ánimo a través de su efecto sedativo. Dado que puede producir agranulocitosis su uso debe ser controlado con periódicos exámenes hematológicos.

En caso de administrarse antipsicóticos (butirofenonas, fenotiazinas) se deberá tener en cuenta los efectos extrapiramidales, la hipotensión ortostática y el descenso del umbral convulsivo.

Por ello su uso se recomienda especialmente al inicio del tratamiento, en aquellos pacientes que rechazan el mismo o donde la ansiedad imposibilita cualquier tipo de ayuda.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la bulimia y anorexia nerviosas / Anorexia nerviosa / 10-7. Tratamiento psicofarmacológico / Otros fármacos

Otros fármacos

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la bulimia y anorexia nerviosas / Anorexia nerviosa / 10-7. Tratamiento psicofarmacológico / Otros fármacos / Ciproheptadina

Ciproheptadina

La utilidad de la ciproheptadina para el tratamiento de la anorexia fue un descubrimiento casual al comprobarse que pacientes alérgicos ganaban peso con el uso crónico de la misma, indicada por sus propiedades antihistamínicas. En un estudio comparativo de la ciproheptadina con el antidepresivo tricíclico amitriptilina y un placebo se comprobó su utilidad, al diferenciarse claramente del placebo respecto del aumento del peso y del mejoramiento de los síntomas depresivos. Su eficacia fue menor en pacientes con cuadros mixtos de anorexia-bulimia.

La baja incidencia de efectos colaterales, excepto la sedación, hacen interesante su uso.

Litio

Su uso deberá considerarse en caso de historia familiar con trastornos ciclotímicos, en especial los que presenten características de bipolaridad, definidos de acuerdo al DSM-IV.

El carbonato de litio constituye la droga de primera elección para el trastorno maníaco o la enfermedad maníaco-depresiva.

Su acción sobre la serotonina (neurotransmisor involucrado en todos los trastornos de la alimentación) se hace a través del incremento de la captación de triptófano (aminoácido precursor de la serotonina), al provocar, en un primer momento un aumento de su síntesis,

para producir en una segunda etapa -con su administración crónica- un aumento del metabolismo, con disminución de los depósitos de serotonina. A nivel intracelular se intercambia con sodio potasio y calcio, interfiriendo en los procesos de transporte de membrana y bloquea las activaciones enzimáticas, de las cuales la más conocida es la inhibición selectiva del adenociclasa-noradrenalina sensible. Ello produce la inhibición en la síntesis del adenosinmonofosfato cíclico (AMP o segundo mensajero sináptico), alterando así la cadena de neurotransmisión excitatoria.

Su administración debe ser monitoreada con dosajes del litio en plasma (0.6 a 1 mEq/l) por el peligro de toxicidad (vómitos, temblores, anormalidades cardiológicas), dado que las anoréxicas con el uso de laxantes, los vómitos y su labilidad cardiovascular -por sus déficit en sodio o potasio- pueden incrementar la toxicidad del litio.

Carbamazepina

A la carbamazepina se la usa con las mismas indicaciones que para el litio.

Metoclopramida, domperidona

Son de utilidad para mejorar la tolerancia a los alimentos, durante su pasaje gástrico al aumentar la presión sobre el esfínter gástrico inferior y permitir la retención de los alimentos en el estómago.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la bulimia y anorexia nerviosas / Anorexia nerviosa / 10-7. Tratamiento psicofarmacológico / Otros fármacos / Cisapride Cisapride

Se lo usa como estimulante del peristaltismo intestinal, antes de cada comida, dado que la poca ingesta alimenticia de estos pacientes produce constipación con el lógico aumento del círculo vicioso de:

anorexia ---> disminución de la ingesta -> falta de peristaltismo --->
constipación -> falta de apetencia por atonía gástrica ---> anorexia.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la bulimia y anorexia nerviosas / Anorexia nerviosa / 10-7. Tratamiento psicofarmacológico / Otros fármacos / Naloxana Naloxana

El uso de antagonistas de los opioides como es la naloxona (que se usa para el período de detoxificación de sustancias adictivas opioideas) produce una significativa ganancia de peso, sobre esta base se ha propuesto que los receptores opiáceos tendrían un importante papel en la anorexia nerviosa.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico del trastorno límite, fronterizo o borderline de la personalidad

Tratamiento psicofarmacológico del trastorno límite fronterizo o *borderline* de la personalidad

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento

psicofarmacológico del trastorno límite, fronterizo o borderline de la personalidad / 11-1. Aspectos clínicos

11-1. Aspectos clínicos

Si bien aún no tiene una identidad propia (el DSM-IV lo clasifica en el eje II), las investigaciones psicológicas (abusos traumáticos infantiles), las neuroquímicas (disregulación noradrenérgica-serotonérgica) y las por imágenes (hipoflujos córtico-temporales izquierdos) lo van configurando como una enfermedad.

Alrededor de los años 1960, en pleno auge del psicoanálisis, la terapéutica psicoanalítica fracasaba con un tipo especial de pacientes, que aparentaban ser normales, con características narcisísticas no muy graves, y cuyo mecanismos de defensa no eran neuróticos, pero, tampoco psicóticos.

Desde un principio estos pacientes presentan complicaciones, tanto en el armado de las construcciones diagnósticas, como para conseguir un marco psicoterapéutico y psicofarmacológico adecuado.

Akiskal en 1981, señaló a los pacientes borderlines como un trastorno polifuncional, con momentos neuróticos, psicóticos, bipolares e impulsivos (episodios psicóticos transitorios).

Estos pacientes, en apariencia normal, se comportan como neuróticos, pero se descompensan ante exigencias normales de la vida cotidiana, en situaciones de gran tensión emocional o bajo el consumo de alcohol y/o de sustancias adictivas.

Aparecen con un gran nivel de actuación, recordando a episodios "micro o macro psicóticos" se les denominó primero borderline. El término, acuñado desde el psicoanálisis originó un profuso desarrollo teórico. Ello se debió, al incremento de la patología, ya sea como consecuencia de un mejor diagnóstico o por el aumento de la impulsividad y agresión social.

El término se tradujo como fronterizo o límite. Desde el punto de vista fenomenológico el DSM-IV lo diferenció en el eje II (es decir en los trastornos de la personalidad) y no en el Eje I, que corresponde a la enfermedad principal. En este apartado, de trastornos de personalidad, se agrupa al trastorno fronterizo junto a los trastornos esquizoide, esquizotípico, antisocial, evitativo y obsesivo-compulsivo, entre otros.

A diferencia con el trastorno esquizotípico, que es aquél que no alcanza a completar el cuadro de la esquizofrenia, el DSM-IV dejó al trastorno fronterizo con síntomas afectivos predominantes, como si fuese un trastorno afectivo, donde falla el control sobre los mismos (ver cap. 1, 1-24).

Falla del control de los impulsos y la afectividad en el trastorno fronterizo o borderline de la personalidad

Afectividad	Impulsividad	Cognición
Inestabilidad afectiva Disforia	Impulsos Conductas automutilantes	Episodios psicóticos Episodios disociativos
Episodios de ira	Conductas auto y hetero-agresivas	Falta de relaciones interpersonales

Sin embargo ello no es totalmente adecuado, ya que a esta altura del conocimiento, puede aparecer con una estructura propia, desde el punto de vista dinámico fenomenológico y aun neuroquímico.

Desde el punto de vista dinámico, el éxito de la terapéutica psicoanalítica, basado en que para una transferencia adecuada con el analista es necesaria una diferenciación entre Self y objeto, no sucede en los pacientes borderlines, ya que la libido permanece ligada a objetos primitivos, a la grandiosidad del Self y a las imágenes parentales infantiles.

Kernberg, desde el punto de vista estructural, considera al borderline con una labilidad yoica, con déficit en la tolerancia, el control de los impulsos y en la internalización de relaciones objetales, con un trastorno genético dinámico (no haber podido discriminar a los padres a una edad temprana).

Resulta difícil evaluar la eficacia de los tratamientos psicoterapéuticos en este tipo de pacientes, ya que existen muy pocos trabajos publicados (menos aún comparativos), aunque sí, desde el punto de vista teórico, existe una gran profusión.

En un metaanálisis realizado, el 90 % de los pacientes son tardíamente medicados, el 47 % abandona la medicación, el 50 % abandonó el tratamiento completamente a los seis meses y entre el 40 y 60 % cambiaron la medicación por psicoterapia o viceversa.

El 50 % abandona el tratamiento en los primeros seis meses. Del 50 % restante, un 33 % no completa el año, y del porcentaje de pacientes que continúan en tratamiento, sólo en un 10 %, se pudieron obtener resultados, considerados como satisfactorios, con el tratamiento.

Los pacientes suelen consultar en un principio (generalmente enviados por sus familiares), por débiles conductas psicopáticas que les producen conflictos relacionados con la justicia, o la ley" del resto de la gente. Las oscilaciones del ánimo son bruscas, ya que luego de sus "estados de inocencia" aparecen conductas impulsivas e hiperactivas (a diferencia de los ciclotímicos no tienen éxitos sociales).

Presentan escasa conciencia de enfermedad, son irresponsables, con conductas de aprovechamiento. En su gran mayoría tuvieron en la infancia impulsividad, hiperquinesia, baja tolerancia a la frustración y algún tipo de abuso traumático.

Comorbilidad del trastorno fronterizo o borderline de la personalidad.

Trastornos	Porcentaje de comorbilidad
Depresión mayor	24 - 74 %
Bulimia	25 %
Trastorno bipolar	4 - 20 %
Distimia	3 - 14 %

Prevalencia del trastorno fronterizo o borderline de la personalidad (tomado del DSM-IV)

- 2 % de la población (hasta 3% en EE.UU)
- 10 % de las consultas médicas ambulatorias
- 20 % de los pacientes internados
- 15 - 25 % de pacientes internados y ambulatorios
- 30 - 60 % de los pacientes internados con trastornos de la personalidad en el eje II
- 75 % presentan intentos de suicidio
- 8 - 10 % se suicidan
- 50 % son medicados
- 63 % de los tratados con psicoterapia en algún momento evolutivo fueron medicados

Estos datos epidemiológicos se convierten en psiconeurobiológicos, ya que el abandono, es el correlato de la impulsividad y la baja resistencia a la frustración, determinado por la permanente invasión cuantitativa y cualitativa en las áreas bajas y fundamentalmente del cerebro límbico, amígdala, núcleo paragiganto celularis, hipotálamo, locus coeruleus y sobreáreas corticales-subcorticales.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico del trastorno límite, fronterizo o borderline de la personalidad / 11-2. Psiconeurobiología

11-2. Psiconeurobiología

A semejanza de lo que ocurre en los trastornos por ansiedad generalizada o por estrés postraumático, existe una incapacidad para inhibir las conductas patológicas, por parte de la corteza frontal (racional). Los circuitos límbicos (emocionabilidad) funcionan en forma más rápida, con un aprendizaje y neuroplasticidad neuroquímica independiente y aberrante.

La invasión del cerebro derecho o cerebro dominante, sobre el cerebro racional, disminuye la velocidad de la comunicación con otras áreas corticales: la velocidad intraxónica por las que se desplaza el impulso nervioso, en las áreas límbicas y centros temporales (es decir del cíngulo para abajo y para atrás), es más rápida que la de las vías corticales-subcorticales responsables de la evaluación restrictiva de la respuesta. Lo mismo sucede en la ansiedad generalizada y crónica (ver cap. 1).

De esta manera y como se vio en psiconeurobiología de la ansiedad (cap. 1, 1-23), el paciente borderline, está bioeléctrico y neuroquímicamente, predispuesto a reaccionar sin censura previa.

Las vías que comunican estas áreas emocionales (área tegmental ventral, núcleo paragiganto celularis, amígdala, etc.), tienen una velocidad intraxónica (metros por segundo) muy superior, a las vías que comunican con las áreas racionales (frontal y cortico-subcortical).

A estas vías, que trabajan de manera conjunta, a las que se ha responsabilizado de las experiencias emocionales, se las denomina sistema límbico. Este sistema cortical fue descrito por primera vez por Broca en 1878. Es un grupo de áreas que rodean la corteza cerebral, presente en todos los mamíferos (deriva su nombre del latín limbus o borde).

El lóbulo límbico consiste en las formaciones de corteza cerebral que rodean o bordean el cuerpo calloso, llamada área subcallosa. Ésta, es una región formada por el área del cíngulo y el girus parahipocampal, subalterno a la formación hipocampal, al girus dentado y al complejo de la amígdala. En la región anterior, se encuentra la porción del córtex frontal, el núcleo septal y por debajo y adelante la corteza del bulbo olfatorio.

Este minicerebro emocional, dentro del cerebro, regula:

- la conducta sexual,
- los mecanismos de lucha y ataque,
- el aprendizaje emocional.

- el estado emocional,
- la formación de la lágrima,
- las conductas impulsivas, y
- la oralidad.

Existe entonces, una disregulación temporal entre el núcleo septalhipocampal, que es el encargado del freno inhibitorio del impulso y el núcleo paraventricularis, que es el que le da el input al eje hipotálamo-pituitarioadrenal (HPA), a la amígdala y al locuscoeruleus.

Se señala a la impulsividad y a la inestabilidad, como el síntoma blanco o target del paciente fronterizo. Ello se debe a que estos pacientes tienen "un ruido interno muy alto" que no es más que una hipersensibilidad a las señales recibidas (de su mundo interno o externo). Están afectados de "incontinencia emocional" (similar a cualquier otro proceso de inmadurezbiológica).

Este subgrupo funcionaría, con una incontinencia emocional crónica, que produce depresión secundaria y, de esta forma, se establece un circuito de incontinencia-inestabilidad-frustración-depresión. Aquí el síntoma blanco es la incontinenciaemocional.

Otro subgrupo, presentaría a la depresión como síntoma target.

Se afirma en la actualidad, que los abusos traumáticos infantiles estarían ligados a esta patología. Diferentes estudios reportan entre los antecedentes, hasta un 81 % de historia de abusos, llegando algunos autores a mencionar el 67 % de abusos sexuales y el 62 % de abusos domésticos.

Se señala que el abuso persistente puede producir modificaciones de la citoarquitectura neuronal. Se ha descrito el síndrome de epilepsia del lóbulo temporal en pacientes con historia de abuso (Brief Temporal Lobe Episodie, BTLE), hasta en un 77 %. Se caracteriza por ataques de furia, ira incontenible y descontrol impulsivo-violento, que puede durar desde minutos hasta algunas horas, acompañado de desorganización del pensamiento. El uso adecuado de neurolépticos y anticonvulsivantes, reduce la vulnerabilidad del síndrome.

El chequeo clínico de los síntomas atribuibles al sistema límbico, se puede realizar a través de un cuestionario (Limbic System Checklist 33 Score, LSCI-33), es útil para monitorear la respuesta a estos fármacos.

Los abusos verbales, físicos (golpizas, amenazas) y sexuales (cuándo más tempranos son más deteriorantes), producen alteraciones sobre el sistema límbico, que están directamente asociados a síntomas disociativos, de desrealización, de breves experiencias alucinatorias, con disturbios visuales, automatismos, etc..

En relación al riesgo suicida, la personalidad fronteriza (eje II del DSM-IV, potencia el riesgo para la mayoría de otros diagnósticos del Eje I: por ejemplo en la crisis de pánico el riesgo estimado es de 5 %, pero asociado a patología borderline aumenta al 20 %.

Es importante favorecer la ocupación del tiempo libre. En un ambiente social y laboral de baja exigencia y por demás rutinario, es posible disminuir su condición de "buscadores de emociones" (searcher emotions) y, por consecuencia controlar mejor su vulnerabilidad biológica. Se señala la alta incidencia del abuso de sustancias adictivas, como recurso defensivo frente a la experiencia permanente de vacío interior.

Durante mucho tiempo se consideró esta patología como un trastorno del carácter, por tal motivo se descuidó el aspecto psicobiológico.

El 20-30 % de los pacientes presentan una prueba de inhibición a la dexametasona positiva o no supresora (aunque la misma podría estar asociada a desórdenes afectivos. También aparece en este grupo, la prueba de TRH positiva .

Habría que diferenciar al paciente fronterizo en tres subtipos:

- depresivos,
- impulsivos, y
- esquizoides.

Por supuesto que cada subtipo no excluye de manera terminante síntomas o signos de otros subtipos, sino que se intenta destacar en cada subtipo su identidad psiconeurobiológica de rasgo específico, para indicar de la manera más adecuada el abordaje psicofarmacológico.

Presentan un tiempo de latencia REM menores que los normales (55 minutos, comparado con los 60-100 minutos de los controles).

En el paciente borderline los estados depresivos pueden ser fugaces, durar horas o días, pero muy rara vez, semanas o meses. Desde el plano neurobiológico, no presenta un aumento del Bmax noradrenérgico (densidad de los sitios de receptores específicos).

El estudio de receptores alfa-2 adrenérgicos, muestra que los pacientes borderline con síntomas depresivos tienen una disminución del Bmax del 60 %, comparado con sujetos depresivos y del 30 % comparados con los normales. Ello significa que no existe hipoactividad noradrenérgica, ni disregulación de la "corriente informativa" (information flow), sino una hipersensibilidad o supersensibilidad de los receptores noradrenérgicos, que convierte al paciente en altamente reactivo y frecuentemente inestable.

En ciertos pacientes se encontró que la fisostigmina (un inhibidor de la acetilcolinesterasa que incrementa la disponibilidad colinérgica), disminuyó la irritabilidad y la inestabilidad emocional.

En relación al tipo impulsivo, se encontró un aumento de la hormona de crecimiento (GH) a la prueba por clonidina.

PSIKOLIBRO

Existe una relación inversa entre agresividad y Bmax de serotonina, se encontró un aumento de los receptores de tipo 5-HT 2a.

También se encontraron valores bajos de 5-HIAA (metabolito de la serotonina), en LC& asociados a violencia, crímenes o a altos niveles de suicidabilidad; este hallazgo se repite en los estudios de 5-HT en plaquetas.

Parecería entonces, que existe una reducción presináptica de 5-HT, con un aumento de la sensibilidad de los receptores. De allí la cantidad de estudios clínicos, que tratan de demostrar la utilidad de los IRSS con escalas de impulsividad y agresividad.

En un grupo de pacientes (más común en los impulsivos y esquizoides), aparece un trastorno de los derivados indólicos: aumento de la excreción urinaria de dimetiltriptamina y bufotenina y de la actividad metilante en sangre (ver cap. 1, 1-14).

En nuestra experiencia el monitoreo de estos índices resultan de utilidad para la valoración de la vulnerabilidad psiconeurobiológica, ya que ante situaciones estresantes, normales en la vida de otros sujetos, se desencadenará la crisis. Muchas veces se pueden abortar las mismas, indicando la medicación psicofarmacológica apropiada de manera profiláctica.

Las mujeres son más propensas a la violencia verbal e indirecta, mientras que los hombres utilizan formas directas de agresión.

En ratas se encontró un aumento del binding de imipramina en las hembras, en comparación con la de los machos; mientras la disregulación del sistema serotoninérgico es mayor en los machos.

Del mismo modo se encontró mayor tendencia a la depresión en la población femenina y una mayor impulsividad en la población masculina.

Esta disregulación serotoninérgica puede deberse a tres factores:

- la señal es "sucia": está descompensada en relación a otros neurotransmisores y produce un desbalance en el cross talk (ver cap. 1, 1-20);
- la señal puede ser débil: poca serotonina;
- existe un "desplomamiento" de los sitios de recepción, pacientes violentos, (ver violencia y colesterol, cap. 1, 1-23).

Los estudios efectuados con los receptores alfa-2 noradrenérgicos, entre pacientes borderlines y grupos violentos, sin patología fronteriza (ex-combatientes de Vietnam), fueron similares. Las pruebas de clonidina y yohimbina para estudiar los receptores noradrenérgicos no permitieron diferenciar a ambos grupos (ver cap. 2, 2-4).

Se propuso entonces, que el paciente fronterizo-impulsivo, desde el punto de vista psiconeurobiológico, funciona de manera similar a un sujeto con un trastorno por estrés postraumático crónico (PTSD), donde su trauma biológico comenzó en la etapa infantil con

los abusos físicos, verbales o sexuales.

Así se podrían comprender la hiperreacción, frente a estímulos intrascendentes, que estaría determinado por un desbalance de la supersensibilidad noradrenérgica y serotoninérgica.

La actividad de la MAO plaquetaria, se encuentra disminuida, cuando se la compara con un grupo control: 20 Nmol/mg proteína vs. 41 Nmol/mg proteína.

En relación al EEG, 46 % fueron anormales (27 % de patología focal y 19 % con alteraciones inespecíficas) y en el diagnóstico por imágenes un 39 % mostró algún tipo de alteración en la resonancia o la tomografía computada (agrandamientos ventriculares). En tomografía positrónica o fotónica, aparecen en un grupo, hipoflujos en las regiones izquierdas: frontal, frontal-dorsal y temporal.

Es importante tener en cuenta toda esta información, con "signos blandos", para poder entender y lograr un mejor diagnóstico.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico del trastorno límite, fronterizo o borderline de la personalidad / 11.3 Tratamiento psicofarmacológico

11.3 Tratamiento psicofarmacológico

El tratamiento psicofarmacológico es siempre necesario. Sólo se efectuará de no existir ninguna posibilidad de monitoreo. La prioridad debe ser el control de la impulsividad. Es conveniente conseguir "un piso" continuo de antipsicóticos y/o anticonvulsivantes, en dosis muy bajas, hasta que se establezca la adherencia al tratamiento

Los fármacos más usados son los:

- neurolépticos,
- antidepresivos,
- antimaníacos (anticonvulsivantes y litio)

- benzodiazepinas de alta potencia.

La indicación del tratamiento psicofarmacológico es necesaria para:

- 1) disminuir los síntomas ansiosos y de desorganización yoica, (de no existir la medicación como objeto transicional para poder tener un lugar de reflexión, el abandono del tratamiento psicoterapéutico alcanza un 75
- 2) como preventivo de micro o macro episodios psicóticos,
- 3) para disminuir la agresividad para sí o terceros, donde los niveles de actuación personal o de inducción psicopática son muy elevados y
- 4) para atenuar la ciclización del ánimo.

De la misma forma estará contraindicado cuando:

- 1) existan amenazas suicidas o para-suicidas,
- 2) se lo utilice como reemplazante, ante la imposibilidad de efectuar una internación preventiva,
- 3) ante condiciones terapéuticas negativas o de rechazo,
- 4) cuando el psicoterapeuta, el enfermo y/o la familia consideren a la medicación como la única herramienta del trabajo con el paciente o, por el contrario, cuando tengan dudas de su efectividad.

Considerada la indicación psicofarmacológica es conveniente delimitar qué tipo de comorbilidad y prevalencia existen, ya que ellas determinarán el tipo de psicofármacos de mayor utilidad. Se deberá entonces, seleccionar la medicación con mayor especificidad sobre el síntoma target o blanco, que sea de utilidad para el tratamiento de la comorbilidad asociada y que permita una estabilización de la disregulación neuroquímica.

Clínicamente los antipsicóticos son una buena elección ya que su uso no requiere de dosis altas y actuarán no sólo sobre los síntomas psicóticos, sino también sobre las manifestaciones esquizotípicas, las cognitivas, las obsesivas, las de ansiedad y las de hostilidad e impulsividad. A diferencia de su ineffectividad en los trastornos afectivos mayores clásicos, los neurolépticos pueden tener acción sobre los síntomas depresivos.

Los neurolépticos como la clorpromazina y el thiotixeno, en dosis altas, fueron los primeros en ser utilizados, para luego pasar a dosis bajas al comprobarse que la eficacia era similar.

Recién 1986 se realizaron estudios comparativos. Se demostró que el haloperidol en dosis bajas (4-6 mg/día) era mejor que la amitriptilina, en 90 pacientes internados, borderline catalogados con trastornos esquizotípicos de la personalidad. La efectividad se evidenció en los síntomas de depresión, ansiedad, hostilidad, impulsividad y funcionamiento global.

En otro estudio comparativo en 16 pacientes internados, fueron tratados con carbamazepina, tranilcipromina, alprazolam y trifluoperazina, se obtuvieron mejorías en aquellos que habían tolerado la trifluoperazina de una manera constante durante 3 semanas, con una dosis promedio de 7,8 mg/día. En cambio:

- la carbamazepina (dosis promedio 820 mg/día) mejoraba la impulsividad
- la tranilcipromina (dosis promedio 40 mg/día) mejoraba la depresión y
- el alprazolam (dosis promedio 4-7 mg/día) empeoraba la agresividad y aumentaba las ideassuicidas.

Si bien los neurolépticos incisivos como el haloperidol o la trifluoperazina en dosis bajas, son las más usadas, el peligro de que mínimos efectos secundarios produzcan el abandono de la medicación es muy alto. Los de transición (tioridazina) o la pimozida son los más útiles (ver cap. 3, 3-6).

De los atípicos, la clozapina, por sus buenos efectos sedativos y antiagresivos es muy recomendable. Sin embargo es difícil convencer a los pacientes, para que concurren a hacerse un control hematológico semanal, para detectar el descenso de los glóbulos blancos (ver cap. 3, 3-7).

La clozapina se mostró eficaz en la reducción del puntaje de las escalas de impulsividad y agresividad. Las dosis efectivas para estos pacientes contrastó con la idea clásica de bajas dosis de neurolépticos. El rango usado fue entre 75 y 550 mg/día ubicándose, el mayor promedio de respuesta entre 150 y 250 mg.

No es conveniente que el paciente tenga ningún tipo de efectos extrapiramidales, que son de fácil presentación, seguramente por la supersensibilidad dopaminérgica. La presencia de los síntomas del trastorno esquizotípico es un factor predictor favorable para el uso de antipsicóticos. La utilidad de los anticíclicos, en especial los anticonvulsivantes, se basa en su acción sobre las estructuras límbicas subcorticales, ya que son ellas las encargadas de la inhibición de la impulsividad.

La hidantoína de clara utilidad en la epilepsia, no es de utilidad en los pacientes borderline.

La carbamazepina, la oxcarbamazepina, los valproatos y el clonazepam son útiles y avalan la hipótesis de los traumas emocionales: estímulos reiterados y de baja magnitud sobre las estructuras límbicas con bajos umbrales durante desarrollo infantil. Podría presuponerse que actúan en forma similar al efecto "kindling" de la epilepsia, donde las estimulaciones en dosis subconvulsivantes, producen a largo plazo la convulsión (ver cap. 7, 7-13).

El litio es excelente para evitar el ciclaje de ánimo de estos pacientes. Sin embargo, los pacientes no aceptan el control periódico de las litemias, la creatinina o los dosajes tiroideos (ver cap. 7, 7-2).

Los antidepresivos, sólo se deberán indicar con manifestaciones claras de depresión

mayor. Existe mayor experiencia con imipramina, amitriptilina. Recientemente el uso de los IRSS, para regular el control de los impulsos, aparece con resultados muy prometedores. En relación con ellos es necesario la vigilancia, debido al riesgo de excitabilidad y switch maníaco (ver cap. 6).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la urgencia psiquiátrica

Tratamiento psicofarmacológico de la urgencia psiquiátrica

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la urgencia psiquiátrica / 12-1- Introducción
12-1- Introducción

Una emergencia psiquiátrica es la perturbación del pensamiento, de los sentimientos o de las acciones, que requiere un tratamiento adecuado inmediato.

Los síntomas psíquicos y las alteraciones conductuales pueden ser manifestaciones de un trastorno clínico o psiquiátrico que muchas veces requieren una rápida intervención, a fin de disminuir el sufrimiento de un paciente o prevenir complicaciones y dificultades mayores.

La situación planteada por una urgencia de estas características exige, para su manejo efectivo, un acabado conocimiento de las diferentes categorías diagnósticas, flexibilidad para escuchar y adaptarse a la situación en la que hay que realizar la entrevista, y conocimientos específicos psicofarmacológicos para determinar las indicaciones que correspondan en cada caso, así como las medidas complementarias necesarias (internación, administración de la medicación, acompañamientos, etc.).

El médico debe escuchar al paciente cuando presenta su problema y relata su historia. Esta actitud de por sí puede contribuir a disminuir la ansiedad del paciente; además, le permitirá al entrevistador orientarse en cuanto a las preguntas necesarias para realizar un diagnóstico adecuado. Al finalizar esta entrevista, el profesional ya puede tener una serie de datos en cuanto a síntomas, estado de conciencia y una orientación diagnóstica y terapéutica. Cuando el cuadro clínico sugiere la existencia de un trastorno orgánico es necesario solicitar una interconsulta para que se realice un exhaustivo examen físico y neurológico.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la urgencia psiquiátrica / 12-2. Episodios psicóticos agudos y agitación psicomotriz
12-2. Episodios psicóticos agudos y agitación psicomotriz

Entre las enfermedades psiquiátricas, las patologías que más frecuentemente ocasionan este tipo de episodios incluyen la esquizofrenia y los desórdenes de personalidad, agravados por otro tipo de trastornos, por ejemplo, el abuso de sustancias.

El término "excitación o agitación psicomotriz" corresponde más a la descripción del estado

clínico psiquiátrico de un paciente que a un diagnóstico en sí mismo. Se trata de un síndrome que puede ser ocasionado por múltiples trastornos, entre otros, enfermedades neurológicas, clínicas, delirium, intoxicaciones farmacológicas, esquizofrenia, trastornos afectivos, crisis de pánico, trastornos conversivos, síndromes de abstinencia a distintas sustancias y drogas ilegales.

Los episodios psicóticos agudos y agitación psicomotriz pueden presentarse con diferente sintomatología (36):

- desorientación témporo-espacial,
- ideación psicótica,
- delirios,
- alucinaciones,
- pensamientos incoherentes,
- inquietud,
- ansiedad,
- agitación motora,
- alteraciones afectivas,
- hiperactividad,
- falta de conciencia de situación y enfermedad, y/o
- alteraciones del juicio y la memoria.

Este conjunto de signos y síntomas se desarrolla, en general, rápidamente, en horas o días, a veces en semanas.

Tales episodios pueden ser causados por múltiples trastornos, y es fundamental la orientación diagnóstica para determinar el tratamiento más adecuado.

Para establecer el diagnóstico etiológico, además del estado actual del paciente, deben considerarse los siguientes parámetros: edad, forma de comienzo, existencia de otros signos y síntomas concomitantes (fundamentalmente clínico-neurológicos), antecedentes de episodios similares o posiblemente relacionados con el presente y los tratamientos efectuados, enfermedades intercurrentes y antecedentes familiares. Es muy importante indagar sobre los hábitos y costumbres vitales (alimentarios, ocupacionales, conductas sexuales, consumo de drogas y fármacos, etc.).

En los casos en los que por el estado actual de paciente no pueda contarse con su colaboración, es necesario acudir a familiares o acompañantes que puedan contribuir a recoger los datos mencionados.

Es fundamental la evaluación de las características de los síntomas presentes, para determinar el riesgo que implican para el paciente o para terceros. Por ejemplo, en caso de que existan alucinaciones auditivas, si influyen sobre la conducta del enfermo, si le ordenan realizar actos peligrosos o relacionados con la muerte, si resultan amenazantes al punto de no lograr el paciente controlar sus actos, etc.

Asimismo, cuando existan ideas delirantes, se ha de determinar si configuran un delirio

sistematizado, si son de tipo persecutorio, místicas, etc. Es conveniente realizar una evaluación clínica lo más completa posible. De su historia médica es importante recabar información sobre antecedentes de enfermedades nutricionales, endocrinológicas, hepáticas, renales, neurológicas y tratamientos farmacológicos realizados.

Los exámenes complementarios pueden ser útiles en algunos casos para aclarar las posibles causas orgánicas de la agitación. La presentación de síntomas psiquiátricos en forma aguda implica la indicación de realizar análisis de laboratorio como: ionograma, uremia, creatinina, glucemia, calcemia, transaminasas, T4 y TSH, hemograma y orina completos. Con cierta frecuencia, estos análisis de laboratorio y algunos toxicológicos pueden ser suficientes para una aproximación diagnóstica. En ocasiones puede ser necesario solicitar ECG, placas de tórax, análisis de gases en sangre, topografía computada o resonancia magnética nuclear, etc., cuando se sospeche alguna etiología orgánica específica.

Los antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos -enfermedad maníaco-depresiva, esquizofrenia, alcoholismo u otras adicciones, suicidio- pueden aportar datos que faciliten la orientación diagnóstica.

Es conocida la mayor incidencia de ciertos trastornos en familiares de primer grado, a la vez que puede ser útil a fin de determinar las posibilidades de contención del paciente y las características de su entorno familiar y su relación con la crisis actual.

La entrevista debe ser realizada en un ámbito tranquilo, seguro, con espacio suficiente para permitir una adecuada distancia interpersonal y libre de objetos potencialmente peligrosos.

El médico debe contar con la posibilidad de recibir ayuda del resto del equipo terapéutico, de ser necesario. La tranquilidad del terapeuta es fundamental para el paciente, ya que muchas veces la agitación psicomotriz es el resultado del miedo, la ansiedad y la paranoia que podrían incrementarse por la aprehensión de un entrevistador intimidado.

Es conveniente que el profesional se ubique cerca de la puerta del consultorio. Cuando el paciente tiene ideación delirante de alto contenido persecutorio, la salida deberá estar a un costado para no favorecer en el enfermo la sensación de encierro, y eventualmente puede dejarse abierta la puerta, si es necesario.

En el caso de que sea inevitable la contención física, el número de personas asignadas a la tarea deberá ser suficiente y el grupo bastante organizado como para evitar cualquier daño físico. A pesar de que en algunos casos la contención física pareciera agravar la situación, es conveniente, en general, mantener esa medida hasta que el paciente pueda controlarse.

Las conductas y actitudes agresivas frecuentemente son causadas por un daño narcisístico. El médico no debe responder al paciente de manera autoritaria o punitiva, sino con una actitud respetuosa, sin juzgar; debe intentar construir una alianza útil para el tratamiento, demostrarle su voluntad de ayudarlo y manifestárselo verbalmente.

Con los datos obtenidos en la entrevista es importante establecer si el presente episodio

psicótico corresponde primariamente a una enfermedad médica o psiquiátrica. Existen numerosos desórdenes físicos cuya primera manifestación clínica es la aparición de síntomas psíquicos, o que por ser éstos muy llamativos, pasan inadvertidos otros signos clínicos.

Estas patologías deben ser tratadas de acuerdo con su etiología específica. En algunos casos, el tratamiento psicofarmacológico puede enmascarar el cuadro clínico y así dificultar el diagnóstico de base; en otros, hasta puede provocar complicaciones o empeoramientos. Sin embargo cabe considerar que a veces pese al tratamiento de la causa primaria aún continúa siendo necesario el apoyo psicofarmacológico en la urgencia.

El delirium, consiste en un desequilibrio agudo del funcionamiento cerebral caracterizado por alteraciones del estado de conciencia, cambios en las funciones cognitivas y a veces alteraciones sensorio-perceptivas, frecuentemente, cursa con agitación. Este trastorno se diagnostica cuando es el efecto fisiológico de una enfermedad médica o de alguna sustancia y es uno de los motivos más frecuentes de consulta en las salas de internación clínica.

Causas más frecuentes de delirium

Causas intracraneales	Causas Extracraneales				
	Fármacos		Disfunciones endócrinas	Disfunciones clínicas	
Epilepsias y estados postictales	Sedantes Hipnóticos Alcohol	Cimetidina Disulfiram Insulina	Hipofisarias Pancreáticas Suprarrenales	Encefalopatía Hepática y urémica	Déficit de tiamina Septicemias con fiebre
Traumatismos Meningitis Encefalitis Neoplasias Trastornos vasculares	Anticolinérgicos Anticonvulsivantes Antihipertensivos	Opiáceos Salicilatos Esteroides	Tiroideas Paratiroideas	Insuficiencia cardíaca Arritmias Hipotensión	Medio interno Post-cirugía

En función de la gravedad del cuadro y la agitación muchas veces requiere del tratamiento psicofarmacológico además de la terapéutica específica de la etiología médica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento

psicofarmacológico de la urgencia psiquiátrica / 12-2. Episodios psicóticos agudos y agitación psicomotriz / Tratamiento psicofarmacológico de los episodios psicóticos agudos

Tratamiento psicofarmacológico de los episodios psicóticos agudos

El abordaje psicofarmacológico de estos episodios apunta a aliviar el sufrimiento del paciente, controlar una situación potencialmente peligrosa y posibilitar un tratamiento definitivo y efectivo del trastorno básico subyacente. No existe un único agente para el control de la agitación. En cada caso y situación se elegirá el fármaco o los fármacos adecuados. Al respecto, una vez que se haya determinado que el estado de excitación psicomotriz corresponde a un trastorno psiquiátrico, se determinará cuál o cuáles son los síntomas preponderantes y más perturbadores y, por lo tanto, los más urgentes por controlar.

En aquellos casos en los que predomine la sintomatología psicótica productiva delirante o alucinatoria se pueden utilizar neurolepticos incisivos del tipo de las butirofenonas; el más habitual es el haloperidol.

Si el paciente colabora y la agitación no es muy intensa, puede intentarse la vía oral. De no ser así, pueden administrarse por vía intramuscular 5 mg, con los que se obtienen habitualmente buenos resultados con dosis entre 5-10 mg por día. En general, la vía intramuscular es más rápida y la dosis requerida es menor que por vía oral. Hasta unos años atrás era habitual la repetición de la dosis cada 30 minutos si el cuadro no mejoraba. Actualmente se sugiere esperar 1.52 horas para agregar un comprimido o para inyectarlo nuevamente.

La vía endovenosa debiera reservarse para los pacientes internados en unidades de cuidados intensivos debido al riesgo de arritmias.

Una alternativa válida para disminuir la dosis necesaria de antipsicóticos (con lo cual disminuye la aparición de efectos adversos extrapiramidales), es la administración de benzodiazepinas.

Pueden utilizarse el lorazepam (1-2 mg, sublingual), diazepam (5-20 mg, por vía oral.). El lorazepam se puede usar también por vía intramuscular, ya que posee una rápida y eficaz absorción. Se usan 1-2 mg, que puede repetirse a los 30-60 minutos. La vía intravenosa debe ser utilizada con extremo cuidado, por el riesgo de la depresión respiratoria y requiere un minucioso control del paciente.

El midazolam es una benzodiazepina de acción corta, que presenta una buena absorción y rápido comienzo de acción. Suele ser muy utilizada en pacientes agitados con patología médica. Está demostrado que la combinación con neurolepticos y benzodiazepinas es más eficaz que la aplicación de cada uno de ellos por separado.

Un problema que puede presentarse con esta combinación es la excesiva o prolongada sedación. Por lo tanto, es conveniente reservar este tratamiento para los estados de

agitación intensos.

El bromperidol, otro neuroleptico incisivo, tiene mayor vida media y la dosis habitual es de 5-20 mg/día.

Los efectos adversos más frecuentes de estos antipsicóticos de alta potencia corresponden a los fenómenos extrapiramidales. Estos pueden ser controlados con anticolinérgicos, como el biperideno por vía oral o intramuscular. Algunos autores postulan el uso profiláctico de los anticolinérgicos simultáneamente con el comienzo del tratamiento neuroleptico.

Los antipsicóticos sedativos, como la levomepromazina y la clorpromazina, han pasado a un segundo lugar en la urgencia con pacientes agitados, en especial cuando no es claro el diagnóstico, debido a la hipotensión y a los efectos anticolinérgicos que podrían agravar ciertos cuadros tóxicos. Pueden ser administrados solos o en combinación también con prometazina por vía intramuscular.

La clotiapina es otro neuroleptico útil para favorecer la sedación. Los efectos adversos más frecuentes de este tipo de fármacos son la hipotensión ortostática y la toxicidad anticolinérgica.

La clozapina y la olanzapina pueden ser administrados en la emergencia cuando los pacientes tengan antecedentes de tratamiento con buena respuesta a estos fármacos y colaboren con la ingesta oral.

La risperidona ha sido propuesta, como una alternativa en la urgencia, en dosis de 2-4 mg por su menor incidencia de efectos extrapiramidales que el haloperidol.

El zuclopentixol, es un derivado del tioxanteno cuya presentación como acetato ha sido diseñado para la inyección intramuscular en el tratamiento inicial de los episodios psicóticos agudos con una duración de acción de 48-72 horas. Se lo utiliza en dosis de 50-100 mg (1-3 ml) según el grado de agitación del paciente. Cuando el paciente colabore puede cambiarse la administración de la medicación a la vía oral. Esta medicación debe reservarse para los casos en los que el diagnóstico corresponde a un trastorno psicótico y se descartó una intoxicación aguda por otras drogas. La sedación puede hacerse evidente en las primeras horas y como ocurre con otros neurolepticos pueden presentarse síntomas de extrapiramidalismo. También debe considerarse la posibilidad de aparición de la hipotensión ortostática, la sequedad bucal, la constipación, los trastornos de la acomodación y la retención urinaria.

En casos de excitación incontrolable, se puede recurrir a la contención física mediante el enchalecamiento. A veces esto es necesario, para poder administrarle al paciente la medicación inyectable, hasta que ésta comience a ejercer su efecto terapéutico y/o que el paciente colabore.

También puede ser de utilidad, en determinadas situaciones extremas, el tiopental sódico por vía intravenosa diluyendo 1 g en 40 cc de solución fisiológica (0,25 %), hasta 100 mg (4 cc) para una mujer o el doble de esta dosis para un hombre, titulándola en la medida de

la no reducción del cuadro de excitación. Debe contarse con equipo de asistencia respiratoria para este procedimiento.

Existen reportes de la utilización de propofol en casos de agitación extrema (delirium tremens, crisis maníacas) que fueron resistentes a los neurolepticos y sedativos. Es un derivado fenólico que se utiliza como anestésico. Se usa a dosis bajas para conseguir sedación de pacientes en terapia intensiva, en especial, cuando deben ser sometidos a respiración asistida y también para breves procedimientos quirúrgicos. Si bien se desconoce su mecanismo íntimo de acción se piensa que actúa fundamentalmente sobre el sistema gabaérgico a nivel del canal del cloro. Puede provocar apnea e hipotensión por lo cual requiere para su utilización especialistas en anestesiología y/o cuidados intensivos.

Si el cuadro de agitación corresponde a una crisis maníaca, se puede agregar a los neurolepticos carbamazepina (200-800 mg/día), clonazepam (0,54 mg/ día) y/o carbonato de litio (300-900 mg/día) en dosis crecientes, según la litemia (hasta 1 mEq/ l).

En pacientes intoxicados con agonistas gabaérgicos, como alcohol o hipnótico-sedantes, será de elección el tratamiento con neurolepticos. En los casos de abstinencia a aquellas sustancias agonistas, será de mayor utilidad la administración de lorazepam o diazepam, de ser necesario por vía intravenosa lenta (1-2 minutos).

En caso de pacientes seniles, las dosis deben ser un 50 % menor que las habituales. La aparición de síntomas psicóticos o estados de agitación en pacientes con demencia es frecuente y según los estudios varía entre un 10 y un 90 %.

El haloperidol y la tioridazina dentro de los neurolepticos clásicos fueron los más estudiados y utilizados con buenos resultados en dosis bajas para los síntomas como las alucinaciones, ideas delirantes, paranoia y suspicacia.

Dentro de los antipsicóticos atípicos existe mejoría de los síntomas psicóticos con risperidona a dosis inferiores a las usuales. En esta edad, la clozapina (25-200 mg) ha demostrado ser de utilidad por la baja incidencia de efectos extrapiramidales, por lo que es sumamente útil especialmente en los pacientes con Parkinson. El control hematológico debe ser semanal por el riesgo de agranulocitosis.

En los estados de agitación en los pacientes dementes sin síntomas psicóticos también pueden ser de utilidad otros fármacos como: la carbamazepina en dosis bajas de hasta 300 mg (con niveles plasmáticos de entre 4-12 mcg/ml). El ácido valproico, no se lo considera aún una práctica clínica habitual.

Las benzodiazepinas pueden ser de utilidad cuando la agitación se acompañe de ansiedad o trastornos del sueño. El lorazepam y el oxazepam son drogas que presentan menos acumulación en dosis repetidas. El clonazepam en gotas y a bajas dosis también es útil en estos pacientes. Dentro de los efectos adversos de estos ansiolíticos cabe considerar la posibilidad de efectos paradójales que suelen ser más frecuentes en este grupo etario. El trazodone por sus características sedativas también es una alternativa promisoriosa en estos pacientes. Otros antidepressivos como el citalopram y la sertralina también demostraron ser beneficiosos en las alteraciones conductuales.

En pacientes con daño cerebral orgánico, los neurolépticos sedativos pueden empeorar el cuadro de confusión y delirio debido a sus efectos anticolinérgicos. En estos casos, resulta útil la administración de clonazepam, en dosis bajas (0,5-2 mg), a fin de evitar fenómenos atáxicos.

En aquellos pacientes en quienes exista riesgo para sí mismos o para terceros, y/o la familia del enfermo no resulte contenedora o capaz de garantizar un tratamiento ambulatorio, corresponderá indicar la internación psiquiátrica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la urgencia psiquiátrica / 12-3. Crisis o ataques de ansiedad

12-3. Crisis o ataques de ansiedad

La crisis de angustia (DSM-IV. panic attack) es la que puede originar mayor cantidad de consultas médicas y psiquiátricas de urgencia por el modo de aparición catastrófica y por la sensación de muerte inminente que depara al paciente. En la mayoría de los casos, estas crisis suelen presentarse bruscamente y alcanzan su máxima intensidad en 10 minutos. Es importante considerar que son más frecuentes los intentos de suicidio en estos pacientes que en los afectados por depresión.

Estos episodios suelen ser motivo de consulta en salas de guardia y en consultorios de cualquier especialidad médica. Muchas veces constituyen la primera consulta a un especialista. Los pacientes se quejan de uno o más síntomas somáticos como precordialgias, disnea, hiperventilación, palpitaciones, taquicardia y otros, acompañados por intensa angustia. Muchos de estos pacientes padecen algún tipo de trastorno por ansiedad, y desarrollan a través del tiempo, entre otros síntomas, una conducta de recurrentes visitas a los servicios de emergencia médica.

Existen múltiples causas de crisis de ansiedad que pueden agruparse en:

- 1) Trastornos físicos (por ejemplo, hipoxia).
- 2) Reacciones psicológicas normales ante una enfermedad o situación estresante.
- 3) Uso y/o abstinencia de alcohol, medicamentos o drogas.

4) Trastornos por ansiedad.

5) Otros trastornos psiquiátricos, que presentan, entre otros síntomas, ansiedad (depresión, esquizofrenia, etc.).

La correcta evaluación, diagnóstico y manejo de la situación es fundamental para el establecimiento de un tratamiento efectivo a largo plazo.

La angustia como sensación displacentera tiene connotaciones y significados singulares en cada caso, y puede ser expresada de distintos modos. Es frecuente que se manifieste como aprensión, irritabilidad, nerviosismo, miedo, sensaciones de despersonalización, inquietud, desasosiego, etc. Es acompañada por signos de activación autonómica como dilatación pupilar, palidez, taquicardia, aumento del tono muscular, temblores, etc.

Es necesario, ante un paciente que presenta una crisis de ansiedad, considerar las posibles causas orgánicas y farmacológicas del síntoma, principalmente las relacionadas con los aparatos cardiocirculatorio y respiratorio.

Sin embargo, cualquier enfermedad puede resultar un factor desencadenante de angustia en un paciente. Por lo tanto, es conveniente, además del tratamiento específico del trastorno orgánico, establecer el tratamiento farmacológico y psicoterapéutico adecuado para cada situación en particular.

En la emergencia, ante la presentación de la crisis de angustia y de pánico es fundamental favorecer la disminución rápida del nivel de ansiedad. Puede ser útil para el paciente informarle del diagnóstico del trastorno por ansiedad. Asegurarle que no está en riesgo su vida, pero puede ser contraproducente decirle que "todo está bien", "que no pasa nada", ya que por un lado esto no es cierto y, por otro, puede ser vivido por el paciente como una falta de asistencia en su sufrimiento, lo que incrementará su ansiedad. Se le brindará seguridad y un espacio donde se pueda favorecer la relajación. En el caso de recurrir a la medicación, se utilizarán ansiolíticos para reducir la ansiedad aguda. Es conveniente el uso de benzodiazepinas de alta potencia como el clonazepam (0,5-2 mg) o el alprazolam (14 mg) hasta pasar la crisis. El clonazepam puede ser administrado en la crisis en forma de gotas sublingual para un inicio de acción más rápido. El lorazepam (1-2 mg) por la misma vía también resulta de utilidad..

Estos episodios constituyen "crisis" dentro de un trastorno complejo al que corresponde suministrar un tratamiento adecuado farmacológico y psicoterapéutico (ver cap. 8, 8-4).

Otros trastornos por ansiedad, como las fobias, los desórdenes por ansiedad generalizada, el trastorno obsesivo-compulsivo, no son motivo de consulta frecuente como urgencias. Cuando se presentan como crisis de angustia, a ésta le corresponde el mismo tratamiento farmacológico que a la crisis de pánico.

En numerosos casos, la ansiedad aparece asociada a un síndrome depresivo.

En esta situación es difícil diferenciar cuál es el trastorno primario; no obstante, es importante establecer una orientación diagnóstica, ya que, más allá de las medidas

psicofarmacológicas correspondientes, la detección del riesgo suicida implica variar las estrategias terapéuticas, acompañamientos, internación psiquiátrica, entrevistas familiares, etcétera.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la urgencia psiquiátrica / 12-4. Trastornos somatomorfos. Trastornos de conversión

12-4. Trastornos somatomorfos. Trastornos de conversión

Se caracterizan por la alteración en la sensopercepción o en el funcionamiento motor que originan una variedad de síntomas llamativos y proteiformes. Se inician rápidamente y suelen desaparecer del mismo modo. En la actualidad, "la histérica" ha sido desplazada por pacientes con crisis de pánico. Sin embargo, en los últimos años se ha registrado un resurgimiento de este tipo de trastorno en las grandes ciudades, de donde había sido relegado a poblaciones rurales o grupos marginales.

En épocas pasadas era frecuente que consultasen en las salas de guardia pacientes jóvenes que presentaban síntomas somáticos, que aparecían confusos en el examen semiológico.

A veces, la actitud de la paciente contrasta con la aparente gravedad del cuadro clínico y, en otras, es más intensa la angustia de los que la acompañan que la de la propia enferma.

Las alteraciones sensoriales pueden manifestarse en la piel, de forma frecuente en las extremidades, con anestias, hiperestias y/o parestias, o en cualquier órgano de los sentidos como ceguera, sordera, etc. Estos síntomas no se corresponden con lesiones en las estructuras neuroanatómicas, que en el examen físico se encuentran respetadas o con mínimas alteraciones funcionales. Pueden presentarse otras alteraciones sensoperceptivas, como alucinaciones visuales.

El dolor es una manifestación frecuente, que puede estar referido a cualquier parte del cuerpo y es de características difusas con localizaciones vagas e imprecisas. Las alteraciones motoras pueden ser movimientos anormales en forma de parálisis o paresias. Los movimientos anormales pueden variar desde ligeros temblores localizados hasta crisis

convulsivas generalizadas que se confunden con las epilépticas.

En la mayoría de los casos, no se presentan lesiones secundarias a estos movimientos, como golpes, heridas o mordeduras de lengua, ni pérdida de los controles esfinterianos. Existe reacción a los estímulos y los trastornos de conciencia concomitantes suelen ser de tipo disociativo (amnesia, fugas, etc.). Las alteraciones motoras o las parálisis no concuerdan con lesiones neurológicas. Los reflejos están conservados y no hay déficit genuino de la función muscular. Los déficit motores están relacionados con una "anatomía fantaseada" por el paciente.

A menudo falta la preocupación por los síntomas, conocida como "belle indifférence", lo cual no define el diagnóstico por sí mismo.

Las manifestaciones clínicas pueden ser episódicas y/o esporádicas, variar en una misma persona de una crisis a otra o repetirse sistemáticamente.

El origen de este tipo de trastornos es un conflicto psicológico, neurótico, inconsciente. El paciente, por lo tanto, no tiene conciencia de él, ni de la significación emocional de la situación que pudo haber desencadenado la crisis. Estos síntomas simbolizan su conflicto pero éstos sólo pueden ser aclarados a través de un proceso psicoterapéutico.

Ante un episodio de estas características, no es suficiente descartar posibles causas físicas de la sintomatología. El diagnóstico debe apoyarse en una historia previa y observaciones positivas que indiquen su existencia.

Se investigarán los antecedentes de síntomas pasados o simultáneos, claramente histéricos, y la presencia de otros síntomas neuróticos: fobias, obsesiones, depresión, ansiedad, etc. Asimismo, se indagará sobre antecedentes quirúrgicos, sin claras justificaciones, la historia sexual y las modificaciones recientes en las relaciones interpersonales, que muchas veces actúan como factores desencadenantes de las crisis.

Los diagnósticos diferenciales a considerar son:

1. Enfermedades orgánicas;
2. hipocondría: el paciente se queja de síntomas físicos, pero en general no hay pérdida de función y suele tener teorías específicas con exagerada preocupación por su trastorno;
3. otras enfermedades psiquiátricas, que puedan estar asociadas, como la depresión;
4. la simulación, que se caracteriza por la producción consciente y voluntaria de síntomas psicológicos o físicos con un determinado objetivo (conseguir certificados, psicofármacos, etc.). En general, la historia es confusa, incongruente y dispersa. El posible beneficio está más relacionado con una situación actual ambiental que con la psicopatología individual. El tratamiento de estas crisis supone, en primera instancia, un diagnóstico preciso. La intervención del profesional debe apuntar a lograr, más allá

de la remisión sintomatológica de la urgencia, a que el paciente pueda acudir a un tratamiento psicoterapéutico para solucionar su problema de base. En la situación de urgencia, es conveniente aislar al paciente de los familiares o eventuales acompañantes y tratar de lograr una aproximación empática con él. Ello significa dialogar acerca de lo que le ocurre y de la existencia de algún conflicto que pudiera estar relacionado con la crisis actual, para cuya solución necesitará un tratamiento específico.

Si presenta agitación o intensa angustia, se pueden utilizar psicofármacos del tipo de los tranquilizantes, como las benzodiazepinas (diazepam por vía oral, lorazepam sublingual o eventualmente intramuscular). En caso de una importante agitación se pueden administrar neurolépticos sedativos, como la levomepromazina o la clorpromazina.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la urgencia psiquiátrica / 12-5. Conductas, riesgos e intentos suicidas

12-5. Conductas, riesgos e intentos suicidas

Todas las enfermedades mentales presentan un riesgo de suicidio aumentado (en especial trastornos afectivos, de personalidad, abuso de sustancias y esquizofrenia). Mucho más frecuentes que el suicidio consumado son los denominados intentos de suicidio, es decir, acciones en las que el paciente pone en riesgo su existencia, más allá del modo en que haya sido realizado (automutilación, sobredosis de fármacos, armas de fuego, salto al vacío). La detección del paciente potencialmente suicida es una de las tareas más importantes y difíciles, ya que de forma frecuente, consulta previamente a un servicio médico.

El suicidio es una de las principales causas de muerte en la adolescencia, la adultez joven y la senescencia. En Estados Unidos su incidencia es del orden del 12 por 100.000 personas por año. En la Argentina hacia 1990, la tasa de mortalidad por suicidio se ubicaba cerca del 8 cada 100.000 de las muertes de varones entre 15 y 24 años de edad y un índice de 4 para las mujeres.

En estudios epidemiológicos internacionales se constató que es una de las dos o tres

causas de muerte más frecuentes entre los 15 y los 34 años, y se considera que la tendencia al aumento podría consolidarse.

Harris y Barraclough realizaron un metaestudio publicado en 1997 en el que demostraron que el 90% de los suicidas padece uno o más trastornos mentales en el momento que se quita la vida.

En este trabajo concluyen que prácticamente todas las enfermedades mentales presentan un riesgo de suicidio aumentado, con las excepciones de la demencia y el retardo mental.

Los intentos de suicidio suelen ser más frecuentes entre las mujeres, mientras que los suicidios consumados son más habituales en los hombres. Estos datos, más allá de su valor estadístico y descriptivo, deben ser considerados en el marco de la actividad asistencial y preventiva.

Para la prevención, es fundamental el conocimiento de los múltiples factores que participan de esta situación a fin de intervenir sobre ellos. El suicidio no sólo termina con la propia vida del sujeto, sino que deja secuelas psíquicas importantes en los familiares y los amigos de la víctima.

Distintas líneas de investigación se han emprendido a fin de encontrar factores predictivos del riesgo suicida. Estos estudios han puesto énfasis en los distintos aspectos que participan de la conducta suicida: factores psicológicos, biológicos, familiares y sociales.

Factores psicológicos.

En toda ideación suicida hay un común denominador que es la ausencia de conciencia de finitud de la vida humana que se expresa de distintos modos. También existen fantasías conscientes o inconscientes en las que la muerte se presenta como posibilidad de reunión con el objeto perdido, como renacimiento, como venganza, como expiación, como sacrificio, etc. Aparecen sentimientos y/o manifestaciones de rabia, omnipotencia, desesperanza, miedo, abandono, desesperación o angustia insoportable.

Muchas veces, un intento de suicidio expresa ya no un deseo de muerte, sino que es un recurso extremo a través del cual el paciente pretende modificar su situación. Estas actuaciones, lejos de no representar riesgo (como muchas veces se sostiene frente a intentos suicidas aparentemente "leves", por ejemplo, frente a pacientes histéricas) revelan una seria perturbación psicopatológica e implican un peligro latente. La mayoría de los suicidas registran, entre sus antecedentes, intentos de autoeliminación fallidos o consultas de emergencia. Se estiman en 10-20 los intentos por cada suicidio consumado. La necesidad de utilizar la propia muerte para expresar desesperanza, rabia, culpa, entre otros sentimientos, denota serias dificultades para recurrir a mecanismos menos extremos y riesgosos para comunicarse y para enfrentar las propias emociones y circunstancias vitales.

Recientes investigaciones en pacientes adolescentes con conductas de riesgo (adicciones,

violencia, suicidio) demostraron, con extraordinaria frecuencia, que en ellos las figuras parentales y familiares representaban a personajes hostiles, rechazantes, abandonados, controladores y frustradores.

Muchas veces, estos pacientes desarrollan conductas que hacen que sus padres manifiesten su deseo de que estos jóvenes no existan o se alejen de la familia.

Factores biológicos.

En los últimos años, con el avance de las técnicas y estudios neurobiológicos se han desarrollado múltiples investigaciones a fin de descubrir posibles factores determinantes o relacionados con las conductas suicidas. Si bien no ha sido posible identificar un único factor ni un marcador o indicador de riesgo fiable, varios aspectos han sido descritos como posibles elementos orientadores o útiles para que, en algún momento futuro, sean utilizados en la clínica de las conductas de riesgo.

El sistema serotoninérgico es uno de los más estudiados. Registra algunas modificaciones significativas en los pacientes con conductas riesgosas y/o suicidas. Son numerosos los estudios que hallaron niveles de serotonina (5-HT) y su metabolito, el 5-hidroxiindolacético (5-HIA), disminuidos en el cerebro de grupos de pacientes suicidas, en comparación con grupos controles no suicidas. Esta reducción del turn-over de 5-HT estaría más relacionada con el suicidio que con un síndrome o desorden psiquiátrico específico.

Las últimas investigaciones se centraron en los receptores serotoninérgicos. Los distintos tipos de receptores (5-HT_{1A}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D}, 5-HT₂, 5-HT₃, etc.) tienen diferente distribución, ubicación y función en el sistema nervioso. Si bien estas diferencias no han sido del todo esclarecidas, es conocido que los receptores 5-HT_{1A} desempeñan una función clave en la patogénesis de la depresión y la ansiedad, mientras que los 5-HT₂ intervienen en el mecanismo de acción de ciertos psicofármacos antidepresivos (clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina, etc.).

El desequilibrio de este sistema es el centro de las investigaciones actuales en el campo de la neurobiología del suicidio. Las hipótesis en juego consideran como factores posibles más importantes la hipersensibilidad de los receptores 5-HT, su superpoblación y las alteraciones del feedback y el turn-over del neurotransmisor.

También fueron detectadas alteraciones del funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, con elevación de hidroxido-cetosteroides en orina de pacientes suicidas.

Otros investigadores centraron su estudio en los sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos. Se han descubierto modificaciones en la densidad de los receptores beta-adrenérgicos en algunas regiones cerebrales, en estudios posmortem de pacientes que cometieron suicidio.

Alteraciones de la modulación del sistema dopaminérgico y de los niveles de ácido homovanílico también fueron detectadas. Sin embargo, no está del todo elucidado si estas alteraciones corresponden a un mal funcionamiento de un sistema o, lo que es más probable, a una disfunción en su regulación.

Se han desarrollado trabajos destinados a determinar si el tipo de técnica suicida y las características del acto tienen algún correlato neurobiológico. La mayoría de los autores coinciden en que el modo en que se lleva a cabo la autoeliminación está más relacionado con factores sociales y culturales que con factores biológicos.

En estudios comparados entre diferentes tipos de antidepresivos, no fue posible hallar diferencias sustanciales en cuanto a que determinados fármacos pudieran favorecer la actuación o aparición de ideas suicidas. El alto índice de consumo de antidepresivos en pacientes suicidas responde a la necesidad de mejorar su ánimo previamente deprimido.

En muchos casos, la acción desinhibitoria de estas drogas precede a los efectos sobre el humor, de tal manera que el paciente mantiene un ánimo depresivo pero se encuentra más "activo" y, en caso de que tuviera ideas de autoeliminación, este momento es particularmente riesgoso. Por lo tanto, es importante tener en cuenta la toxicidad inherente a cada fármaco y la cantidad que se prescribe en el momento de elegir un antidepresivo para administrarlo a un paciente con ideación suicida, especialmente en los casos en que se realiza un tratamiento ambulatorio.

Factores genéticos familiares

Es muy frecuente la presencia de antecedentes familiares con intentos o actos suicidas en generaciones inmediatas o lejanas. El hecho de que un paciente tenga entre sus antecedentes a un familiar suicida debe ser considerado como un factor que incrementa el riesgo.

En pacientes con conductas adictivas, es más frecuente la aparición de actuaciones suicidas en respuesta a crisis en sus relaciones interpersonales y/o familiares, que en pacientes depresivos.

Factores culturales y sociales

A los efectos de la prevención y/o evaluación del riesgo suicida es importante considerar ciertos elementos que rodean al individuo.

Durkheim describió tres tipos de suicidio:

- 1) Altruista: las costumbres o reglas del grupo o de la comunidad "exigen" el suicidio de una persona ante una situación deshonrosa (ejemplo: hara-kiri, en la cultura japonesa).

2) Egoísta: el individuo tiene pocos lazos con la comunidad donde vive. Es más frecuente el suicidio en personas solas, sin lazos familiares o que no tengan algún grupo social de pertenencia.

3) Anómico: la relación habitual entre una persona y su sociedad o grupo se rompe o deteriora repentinamente. En individuos predispuestos, circunstancias como éstas pueden actuar como desencadenantes o precipitantes de una actuación autodestructiva.

Asimismo, es importante tener en cuenta que en la población urbana son más frecuentes las conductas y actos autodestructivos que en las zonas rurales. Así como en las grandes ciudades el control social es menor, también muchas veces el grado de contención resulta menos efectivo.

En síntesis, los factores epidemiológicos, psicológicos, biológicos, familiares, demográficos, culturales y sociales deben ser considerados para evaluar el riesgo suicida de un paciente y también para adoptar las medidas terapéuticas y preventivas adecuadas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la urgencia psiquiátrica / 12-5. Conductas, riesgos e intentos suicidas / Evaluación de pacientes potencialmente suicidas

Evaluación de pacientes potencialmente suicidas

Son múltiples y variadas las situaciones en las que el profesional se enfrenta con un paciente con posible riesgo suicida. Esto puede ocurrir tanto en la sala de guardia de un hospital general (adonde llega una persona sobreviviente a un intento de suicidio), en un consultorio psiquiátrico o en el de cualquier especialidad.

Si bien no existen parámetros o predictores seguros que garanticen la ausencia o presencia de alto riesgo suicida, los factores mencionados anteriormente configuran una serie de elementos útiles para el diagnóstico de situación y la orientación terapéutica.

Es importante considerar que es un mito el que sostiene que "aquel que amenaza con suicidarse no lo hace"

Todas las amenazas deben ser evaluadas cuidadosamente. Ante pacientes deprimidos y desesperanzados, es necesario preguntarles si tienen ideas o fantasías suicidas y, si éstas están presentes, en qué consisten y cuáles son sus características. Diferenciar si son deseos de muerte, fantasías o intenciones suicidas, si ha comenzado a elaborar un plan para llevarlas a cabo o si ya ha elegido un método.

En pacientes que han estado deprimidos y súbitamente mejoran, es necesario

preguntarles por sus ideas de muerte y/o suicidio. En muchas ocasiones, esta "mejoría aparente" se corresponde con la decisión de autoeliminarse.

El preguntarle a un paciente y hablar del tema no representa un riesgo mayor. Al contrario, el poder conversarlo con un profesional muchas veces produce alivio y disminuye la angustia al sentirse escuchado, comprendido y no juzgado, con lo que se incrementan las posibilidades de aceptar la ayuda que se le ofrece, ya que este momento puede ser el inicio del tratamiento de su desesperanza y su sensación de imposibilidad de salida de determinada situación.

Entre los objetivos de la entrevista corresponde evaluar el estado del paciente en cuanto a:

1) Su grado de perturbación, que se refiere a su nivel y tipo de angustia, la capacidad o no de tolerarla, si está agitado o tranquilo, su posibilidad de controlar sus actos e impulsos, si presenta alucinaciones o delirios o algún otro síntoma psiquiátrico.

2) La capacidad del paciente de eliminarse (letalidad), es decir la posibilidad que tiene realmente de matarse. Si hay ideación suicida, investigar profundamente sus características. Indagar si ha elaborado (o lo está haciendo) un plan para eliminarse, si ya decidió o eligió el método para llevarlo a cabo, cuáles son sus fantasías respecto de su propia muerte.

Estos dos ítems están estrechamente relacionados. Si bien lo que mata a un paciente es un alto grado de letalidad, el nivel de perturbación es fundamental. Un paciente esquizofrénico puede estar seriamente perturbado pero sin alto riesgo suicida. Sin embargo, un paciente neurótico deprimido decidido a matarse no manifiesta un grado importante de perturbación, pero tiene un elevado riesgo suicida. La combinación de ambos factores es la más peligrosa.

Otro punto por investigar son las características habituales en cuanto a su capacidad de perjudicarse". Esto se refiere a su estilo de vida habitual, abuso de sustancias, alcoholismo, descuido personal, accidentes frecuentes, incumplimiento de los tratamientos médicos (fundamentalmente en aquellos casos con enfermedades crónicas como la diabetes, etc.). Todo esto permite aproximarse a la evaluación en cuanto a si esa persona en una situación crítica, puede convertirse en su propio enemigo. También deben ser indagados los antecedentes psiquiátricos personales y familiares.

La mayoría de los pacientes que cometen suicidio padecen un trastorno psiquiátrico. Los más frecuentes son:

- depresión y trastornos afectivos mayores,
- alcoholismo,
- abuso de sustancias,
- psicosis (en especial aquellos que padecen alucinaciones con mandatos de muerte).

PSIKOLIBRO

Es preciso destacar que el riesgo de actos suicidas es aún más elevado en aquellos casos en los que existe comorbilidad, en especial cuando al diagnóstico de un trastorno afectivo se superpone un trastorno por ansiedad.

La incidencia de intentos suicidas en pacientes que sufren de desorden de pánico es sugestivamente alta. En pacientes que realizaron intentos de autoeliminación anteriormente, el riesgo es mayor.

En enfermos con dolores y/o enfermedades crónicas son habituales los pensamientos de muerte y la ideación suicida.

Entre los factores sociales, además de los mencionados anteriormente, es importante considerar que las conductas autoagresivas son más frecuentes en individuos sin lazos familiares o afectivos significativos. Un sentimiento de fracaso en el rol social de una persona puede convertirse en un importante factor de riesgo.

En relación con la historia familiar, el antecedente de suicidios o intentos incrementa el riesgo en un paciente.

En la evaluación de quien sobrevive a un intento suicida es fundamental indagar sobre la intencionalidad:

- ¿Se siente aliviado por haberse salvado de la muerte?
- ¿Continúa con su idea suicida?
- ¿Lo manifiesta o lo mantiene oculto?
- ¿Ha comenzado a elaborar un nuevo plan?

Existen ciertos indicios que podrían considerarse prodrómicos de suicidio, cuando una persona no manifiesta su intención autodestructiva. Estos indicios pueden aparecer de manera inconsciente para el paciente, como por ejemplo los cambios conductuales aparentemente inexplicables (modificaciones de los hábitos alimentarios, sexuales, abandono de hábitos, costumbres y de bienes materiales que siempre fueron muy importantes para sí, etc.).

Una vez realizada la evaluación clínica y situacional del paciente, se considerará su entorno social y familiar:

- ¿tiene familiares?,
- ¿son éstos capaces de contener y controlar al paciente?,
- ¿son inductores o facilitadores del suicidio?,
- ¿hay elementos a su alrededor que favorezcan su acción autodestructiva?,
- ¿tiene acceso o posibilidades al control médico y a ser tratado adecuadamente?, etcétera.

El mal diagnóstico del riesgo suicida durante la entrevista médica, con la consiguiente alta o su remisión a la casa para controlarlo al "día siguiente", puede tener consecuencias médico-legales, como cargos de impericia médica, si el paciente se suicida.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento psicofarmacológico de la urgencia psiquiátrica / 12-5. Conductas, riesgos e intentos suicidas / Tratamiento

Tratamiento

Con respecto a la terapéutica del fenómeno suicida es importante observar:

1) La crisis suicida es de breve duración: horas o hasta algunos días. Una persona puede tener patrones de conducta de autodestructividad crónica, pero el período de alta letalidad dura un corto tiempo. En estas circunstancias, puede ser ayudada a salir de la crisis o morir. Ante un fenómeno de estas características es muy limitado el tiempo de que se dispone para intervenir.

2) La ambivalencia está siempre presente: los deseos de muerte son simultáneos a las fantasías de salvación. Por lo tanto, corresponde buscar activamente la alianza terapéutica con los aspectos vitales del paciente. Esto no significa pretender "convencerlo" de la inutilidad del suicidio, sino ofrecerle la posibilidad de tratar sus problemas brindándole apoyo para enfrentarlos.

3) En este tipo de situaciones casi siempre está implicado un otro, que puede ser un familiar o una persona cercana e importante para el paciente. Es conveniente tener contacto directo con las personas significativas del sujeto y evaluar si son continentes (si, por el contrario, participan de la génesis del suicidio).

Ante un paciente con riesgo suicida se debe adoptar una serie de medidas, desde el acompañamiento y la contención hasta la internación psiquiátrica. Si se trata de un paciente deprimido con ideación suicida, pero capaz de dominar sus impulsos, que cuenta con una familia capaz de contenerlo y controlarlo las 24 horas con o sin acompañante terapéutico y en condiciones de realizar un tratamiento psiquiátrico ambulatorio, se le explicará al paciente:

- la necesidad de no permanecer solo o aislado;
- la conveniencia de no suspender sus actividades sociales y laborales habituales (si es posible), sin exigirle ser particularmente extravertido o efectivo;
- que la depresión es una enfermedad y cuáles son los síntomas que implica;
- la posibilidad de ser tratada;

- que el psicólogo y/o el psiquiatra conocen este tipo de problemática.

En estos casos la actitud y la participación del terapeuta deben ser más activas.

El paciente que ha sobrevivido a un intento suicida y está internado en un servicio clínico, donde se recupera de su tentativa -cualquiera que haya sido la vía utilizada (ingesta de fármacos o tóxicos, armas blancas o de fuego, etc.)o, debe ser evaluado psíquicamente en cuanto su estado lo permita y entrevistar a los familiares. Mientras permanece internado y hasta tanto no se descarte el riesgo de un nuevo intento de suicidio, se indicará el acompañamiento las 24 horas en su sala. Si al personal sanitario le fuera imposible cumplir con la indicación, se recurrirá a los parientes o los amigos del paciente.

La evaluación debe ser permanente mientras el enfermo permanece internado. De ser necesario, se recurrirá a la medicación psicofarmacológica en función de su estado clínico.

En caso de presentarse agitación y/o inquietud, se le administrarán benzodiazepinas (lorazepam, clonazepam, diazepam, etc.) o neurolépticos sedativos (clorpromazina, levomepromazina).

Con respecto al uso de antidepresivos, debe recordarse que todos tienen un tiempo de latencia antes que se manifiesten los efectos terapéuticos; por lo tanto, no se los recomienda en una situación de urgencia. Es preferible prescribirlos en cuanto se disponga de una acabada evaluación del paciente a fin de elegir el más adecuado.

En este tipo de situaciones, en especial se elegirán los fármacos de menos toxicidad intrínseca. En algunos casos, puede ser útil su administración por goteo intravenoso con internación.

Sea cual fuere la vía elegida para administrar la medicación, deberá estar a cargo de personal idóneo o de un familiar responsable, cuando el tratamiento sea ambulatorio.

Se indicará que los objetos peligrosos se retiren del alcance del paciente (armas de fuego, objetos cortantes, fármacos, tóxicos, etc.). Cuando el riesgo suicida se considere elevado y no haya familiares continentes ni garantías para poder efectuar un tratamiento ambulatorio adecuado, se indicará la internación psiquiátrica.

En aquellos casos en los que ha fracasado el tratamiento antidepresivo, y las ideas e intenciones suicidas sean irreductibles de acuerdo con los árboles de decisión terapéutica se recurrirá, previa explicación y una vez conseguido el consentimiento familiar, a 4-8 aplicaciones de terapia electroconvulsiva, con anestesia general y curarización, que ha demostrado ser eficaz en el 70 % de los pacientes con este tipo de patología, que implica una grave impulsividad tanática.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol

Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-1. Introducción
13-1. Introducción

La adicción al alcohol es una enfermedad con componentes biológicos, psicológicos, conductuales, socioculturales, que se imbrican y condicionan los unos a los otros. Obliga a tener un profundo conocimiento médico general y a trabajar con otras especialidades médicas. Del predominio de alguno de estos factores, surgen diferentes líneas de abordaje, que determinan variadas posibilidades terapéuticas.

Se intentará en este capítulo una aproximación desde los aspectos psiconeurobiológicos, poniendo especial énfasis en los avances de la neurobiología y de la farmacoterapia.

Es necesario establecer un puente en la desconexión informativa para producir cambios y tener un progreso real en el tratamiento del abuso de alcohol y demás drogas.

Existen dos enfoques básicos para encarar el problema del alcoholismo: el sociológico y el médico. Ambos son convergentes y complementarios. Desde el enfoque sociológico, se deben considerar la prevalencia de consumo, el patrón del mismo y las consecuencias en la población. Incluye el estudio de los factores ambientales y sociales en el continuum que va desde el consumo hasta la abstinencia.

El enfoque médico considera al alcoholismo (abuso y dependencia de alcohol), como una enfermedad, que incluye factores biológicos, genéticos, de diagnóstico y de tratamiento.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-2- Hábitos de consumo

13-2- Hábitos de consumo

El beber es una conducta que puede ser descrita por la frecuencia, cantidad y tipo de bebida que se consume. Estas medidas son una forma de cuantificar variaciones individuales, las que determinarán un patrón de consumo. En nuestra cultura, determinarán un marcador de status social, estableciendo una delgada línea entre consumo y enfermedad.

El uso de la palabra "alcoholismo" fue propuesto en Suecia en 1852, para remover el estigma del término "borracho". Jellinek (1960) postuló la existencia de dos tipos de alcohólicos: aquellos que sufrían cambios fisiológicos y físicos resultantes del uso prolongado (alcoholismo crónico) y otros que padecían adicción caracterizada por un deseo imperioso de alcohol.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-3. Tipos de alcoholismo

13-3. Tipos de alcoholismo

Casi todos los autores proponen dos tipos de alcoholismo: uno más "social" y de menor gravedad y otro más ligado a impulsos (adquiridos o genéticos) de difícil control racional, pese a que se conoce el ritmo de la autodestrucción física y psíquica.

Von Knorring estableció dos tipos básicos de alcohólicos: alcohólicos de "tipo II", que comienzan a beber fuertemente antes de los 25 años y/o tienen su primer tratamiento antes de los 30 años. Sufren al menos dos complicaciones sociales debido a excesivo consumo de alcohol y constituyen aproximadamente el 25 % de los alcohólicos hombres.

Los alcohólicos que no reúnen criterios para el "tipo II" se consideran del "tipo I".

Para Cloninger el "tipo I" es la forma más común de alcoholismo, afecta al 75% de los hombres alcohólicos y a casi la mayoría de las mujeres. Desarrolla una rápida tolerancia a los efectos ansiolíticos del alcohol. Poseen una personalidad pasiva-dependiente, ansiosa

El "tipo II" posee más frecuentemente un trastorno de tipo antisocial, con conductas impulsivas y de búsqueda de alcohol.

Babor propone otra clasificación de acuerdo a indicadores de vulnerabilidad y de severidad. Comprende dos tipos de alcohólicos: "tipo A", alcohólicos de comienzo tardío, dependencia menos severa, pocos factores de riesgo infantiles y "tipo B", caracterizados por mayores factores de riesgo infantiles, un comienzo temprano de problemas relacionados con el alcohol, mayor severidad de la dependencia, poliabuso de drogas, y más compromisos psicopatológicos.

Luego de la administración de m-CPP (agente serotoninérgico) a alcohólicos, aparecieron diferencias en la sensibilidad del receptor serotoninérgico, entre los distintos tipos alcohólicos con los sujetos sanos. Los de «tipo P presentaron más angustia y ansiedad. Los de "tipo II" tuvieron, en cambio, euforia. Los alcohólicos presentaron una disminución de la sensibilidad del receptor 5-HT_{2c}, con un aumento del deseo de consumir (craving) alcohol.

El m-CPP posee una alta afinidad por los receptores 5-HT_{2c}, 5-HT₃, 5-HT_{2a}, 5-HT_{1a}, 5-HT₇ y 5-HT₆ (de mayor a menor), y es un antagonista de los 5HT_{2a} y 5-HT₃.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-4. Farmacocinética del alcohol

13-4. Farmacocinética del alcohol

Se absorbe de manera rápida, por difusión pasiva en el estómago, intestino delgado y colon a los 30-120 minutos, luego de su ingesta, o vaporizado a través de la vía respiratoria. A través del sistema del citocromo P450, produce inducción sobre numerosas enzimas, alterando la vida media de numerosos fármacos.

El etanol o alcohol etílico se produce por la oxidación del etano. Es la primera sustancia orgánica obtenida al estado puro. Se produce en la fermentación anaeróbica de líquidos azucarados por acción de levaduras cuyas esporas están ampliamente difundidas en la naturaleza.

La absorción en el estómago puede ser modificada por la presencia- de alimentos (especialmente lácteos), por el volumen, por la dilución y por la frecuencia. En el intestino delgado la absorción es rápida y completa.

Se distribuye libremente por los tejidos y fluidos corporales. La concentración en el cerebro se aproxima a la de la sangre. Atraviesa la placenta y puede hallarse en la leche materna.

Entre el 90 y 98 % que ingresa al organismo se oxida por completo. Sólo el 2-10 % se puede eliminar a través de los pulmones, el sudor o la orina.

La velocidad de oxidación es relativamente constante con el tiempo y no varía al aumentar su concentración sanguínea (cinética de orden cero).

El hígado es el principal sitio del primer paso de oxidación. La cantidad oxidada por unidad de tiempo es proporcional al peso corporal y, quizás al peso del hígado.

La cantidad de etanol que puede metabolizar un adulto es de alrededor de 10 ml/hora. La principal vía de metabolización son las enzimas alcohol dehidrogenasa (ADH) y la acetaldehído dehidrogenasa (ALDH). Sólo una parte adicional se metaboliza a través del sistema oxidante hepático microsomal (Microsomal Ethanol-Oxidizing System, MEOS).

El etanol es oxidado por la enzima ADH a acetaldehído, de características tóxicas y luego a acetato o a acetil coenzima A por la ALDH, producto no tóxico. Éste participa en el ciclo de Krebs para formar dióxido de carbono, agua, y en la síntesis de proteínas y grasas.

Ambas enzimas oxidativas son responsables por la conversión de la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) a su forma reducida nicotinamida adenina dinucleótido dehidrogenasa (NADH). Contribuyen a muchas de las alteraciones metabólicas asociadas con el alcoholismo crónico: hiperlipidemia, cetoacidosis, hiperlactacidemia, hiperuricemia.

Las mujeres disponen de menores cantidades de ADH en la mucosa gástrica. Por tal motivo tienen una mayor predisposición a tener alcoholemias más elevadas. Las mismas presentan variaciones con el ciclo menstrual. El pico más elevado es en la fase premenstrual.

El MEOS forma parte del sistema del citocromo P450, donde el alcohol produce inducción sobre numerosas enzimas. Presenta un efecto trifásico sobre la eliminación de diferentes drogas.

Así por ejemplo con los antidepresivos tricíclicos, que requieren una extensa biotransformación, la ingesta aguda de alcohol, en una primera fase, produce un bloqueo del primer paso metabólico, con el consecuente aumento de la concentración plasmática del antidepresivo.

En una segunda fase, el consumo regular de alcohol induce un aumento enzimático en el citocromo P450, con un descenso de los niveles séricos del antidepresivo.

En una tercera fase, en individuos con daño hepático o cirrosis, ocasiona una disminución del nivel enzimático P450, lo que provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas del antidepresivo.

Otro sistema, de menor importancia, es el de los peroxisomas. Los peroxisomas son organoides presentes en todas las células que contienen enzimas oxidativas. Al igual que las mitocondrias se reproducen por fisión binaria y tienen una vida media de 5 días. A través de las catalasas pueden formar y descomponer el peróxido de hidrógeno sustancia tóxica para el organismo.

En el hígado las catalasas utilizan el peróxido de hidrógeno para oxidar y neutralizar la toxicidad del alcohol a acetaldehído.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-5. Genética ligada al alcoholismo

13-5. Genética ligada al alcoholismo

PSIKOLIBRO

Hasta el presente se estudiaron tres tipos de genes y su relación con el aumento o disminución del riesgo de ser alcohólico (algunos alelos de los genes ADH y ALDH y el alelo A1 del gen del receptor D2). Una predisposición genética podría explicarse, en parte por la existencia en muchos alcohólicos de una forma inactiva de la isoenzima ALDH2, que impide la metabolización del acetaldehído.

Durante mucho tiempo se sabía que personas de origen asiático o amarillo tenían una mayor sensibilidad al alcohol que personas de origen caucásico.

En 1972 se publicó el primer estudio sistematizado sobre la diferencia racial en la sensibilidad al alcohol. Se observó que el 80 % de asiáticos y alrededor del 50 % de indoamericanos presentaban una sensibilidad aumentada a la ingesta del alcohol (alcohol flusher). En cambio, sólo el 10 % de caucásicos tenían esta particular sensibilidad. En las personas que eran alcohol-sensitivas, se halló un aumento de acetaldehído, responsable de la toxicidad.

Existen distintas clases de isoenzimas para la ADH como de ALDH. La ADH-tipo I tiene una alta actividad para oxidación del alcohol, también actúa en la oxidación de neurotransmisores. Es abundante en el hígado y también se localiza en otros tejidos (pulmón y riñón). No se detecta en cerebro. Está codificada por tres genes localizados en el brazo largo del cromosoma 4. Dentro de ADH tipo-I hay varias clases, las cuales presentan polimorfismo.

La ADH-tipo II se encuentra en el hígado (un tipo enzimático muy similar se encuentra en el estómago).

Las mujeres tienen más sensibilidad al daño hepático producido por el alcohol que los hombres. Esto se debería a la menor actividad de la ADH tipo-II, que no les permite metabolizar el alcohol en el estómago.

Se ha clonado el gen ADH 6 que produce una enzima con características de la ADH tipo II. Este gen se expresa en estómago y posee un elemento respondedor hormonal. Podría ser el responsable de la sexo-dependencia de esta isoenzima.

A la ADH-tipo III se la encontró en cerebro, testículos y glóbulos rojos.

Todos los genes ADH están localizados en el cromosoma 4q21-25. En la ADH2, sub unidad 0, ADH3 subunidad y, ADH 4 subunidad B, donde son polimórficas presentan más de un alelo común en ese locus.

La frecuencia de tipo "salvaje" de ADH2 supera al 90 % en caucásicos, pero está presente sólo en el 30 % de los asiáticos.

Otro gen atípico se encuentra en sujetos de raza negra (ADH2).

La ALDH hepática del citosol (ALDH1) y la ALDH hepática mitocondrial (ALDH2), son las que presentan la actividad más alta para la oxidación del acetaldehído. Se las considera importantes en la detoxificación.

Alrededor del 50 % de asiáticos pierden la actividad ALDH2 en hígado.

Esto se debe a una mutación genómica en el locus de ALDH2, punto de mutación guanina/citosina --- > adenina/timina (G/C -> A/T) en el exón 12, que resulta en la sustitución en la posición 487 de Glu--Lys.

La ALDH2 mitocondrial es codificada por un gen en el cromosoma 12. El 50 % de los orientales tienen un punto de mutación en este gen. Esta variante inactiva de la enzima contribuye a la reacción "tipo-disulfiram", post-ingesta alcohólica, en muchas personas de este grupo étnico.

La variante activa, que actuaría como protectora frente a grandes consumidores de alcohol, sólo se encuentra en el 5 % de los japoneses alcohólicos.

La ALDH2/2 es una forma atípica y la principal causa del rechazo alcohólico en la población asiática. La frecuencia de variación del gen es baja o nula para caucásicos.

La multiplicidad de isoenzimas ALDH y sus polimorfismos marcan futuros y promisorios estudios en el campo del alcoholismo humano.

Los estudios que han focalizado el polimorfismo en DRD2 (Taq-1) para encontrar asociaciones con poliabuso de sustancias, fueron contradictorios. No se pudo reproducir una relación entre un cambio mutacional en el gen que codifica el receptor dopaminérgico D2, descrito como relacionado con el alcoholismo

En resumen:

Hasta el presente se estudian tres tipos de genes y su relación con el aumento o disminución del riesgo de ser alcohólico (algunos alelos de los genes ADH y ALDH y el alelo A1 del gen del receptor D2).

Otros estudios tienen el enfoque de la respuesta subjetiva (euforia a las BZD) en adultos jóvenes que están en alto riesgo de ser alcohólicos por la afección de uno de sus padres. Los factores de riesgo son diferentes para hombres y mujeres. La preexistencia de un trastorno psiquiátrico es más importante para las mujeres (trastornos depresivos).

El riesgo de tomar de manera excesiva, tanto para hombres como para mujeres, se ha reportado relacionado con la presencia de trastorno antisocial en los padres.

Una predisposición genética podría explicarse, en parte, por la existencia en muchos alcohólicos de una forma inactiva de la isoenzima ALDH2, que impide la metabolización del acetaldehído.

La acumulación de acetaldehído puede llevar a un incremento de productos de condensación en aldehído como son la tetra hidropapaverolina y salsolinol -conocidas como tetrahidroquinolinas (THIQs)- y de la beta-carbolina.

P S I K O L I B R O

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-6. Psiconeurobiología del alcohol / 13-6. Psiconeurobiología del alcohol

El etanol es una pequeña molécula orgánica constituida por un esqueleto de dos átomos de carbono, átomos de hidrógeno y un grupo hidroxilo (C₂H₂OH). Este último brinda a la molécula sus propiedades hidrosolubles (hidrofílicas), mientras que el esqueleto hidrocarbonado, las propiedades liposolubles (hidrofóbicas). Estas características determinan múltiples sitios probables de acción.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-6. Psiconeurobiología del alcohol /

a) Efectos sobre las membranas lipídicas

a) Efectos sobre las membranas lipídicas

Si bien el etanol produce cambios en la fluidez de las membranas y esto puede interferir con la propagación del potencial de acción, existen condiciones fisiológicas, como pequeños cambios de temperatura, que también modifican dicha fluidez de manera equivalente, lo que relativiza esta hipótesis.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-6. Psiconeurobiología del alcohol /

b) Efectos sobre el sistema gabaérgico

b) Efectos sobre el sistema gabaérgico

El ácido gamma aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC. Se conocen hasta la fecha tres tipos de receptores: el GABA-A, receptor ionotrópico que permite la entrada de cloro a la célula; el GABA-B, receptor metabotrópico, ligado a la proteína G y el GABA-C, ionotrópico y de localización periférica.

El efecto agudo del alcohol sobre el receptor GABA-A implica un incremento de la neurotransmisión gabaérgica. Esto ocurriría por una modificación de la sensibilidad del receptor a partir de cambios en la configuración de sus subunidades.

El receptor GABA-A está compuesto por una estructura pentamérica con subunidades proteicas que atraviesan la membrana y configuran entre ellas el canal para el ingreso del cloro. Las subunidades conocidas se agrupan con el nombre de alfa (seis subtipos), beta, gamma y épsilon.

El alcohol induce la fosforilación a través de una proteoquinasa C (PKC), de la subunidad gamma-2, por lo que aumenta la sensibilidad del receptor.

Existen 2 formas de la subunidad gamma 2: la forma corta (gamma 2-S) y la larga (gamma 2-L). Ambas se diferencian en un pequeño sitio adicional, presente en la forma larga, de 8 aminoácidos, que es un sitio para la fosforilación proteica.

Para que exista sensibilidad a los efectos del alcohol en pequeñas concentraciones, es necesaria la presencia de la forma gamma 2-L. Como consecuencia se produce un viraje hacia la izquierda en la curva dosis-respuesta del GABA y toda molécula agonista a este nivel, incluyendo benzodiazepinas (BZD) y barbitúricos pueden incrementar su efecto.

El incremento de sensibilidad del receptor no es uniforme. Varía según la localización dentro del SNC (septum medial, colliculus inferior, sustancia nigra, globo páido ventral y banda de Broca).

La célula de Purkinje de la corteza del cerebelo es un sitio importante de modulación gabaérgica, a partir del cual se expresan las manifestaciones clínicas del alcohol, con el detrimento de la función motora asociado.

El efecto crónico del alcohol implica una disminución de la neurotransmisión gabaérgica.

Ello se logra a partir de cambios en la sensibilidad del receptor GABA-A por medio de diferentes configuraciones de las subunidades que lo conforman (por vía del ARN mensajero). Se producirían modificaciones a nivel j transcripcional por una alteración del elemento respondedor a los glucocorticoides (GRE), con la consecuente diferencia en la estructura de los receptores.

Estos cambios estructurales implican un desarrollo del fenómeno de tolerancia. Además, determinan una disminución de la acción de los agonistas del receptor GABA-A (ligandos

endógenos, BZD, alcohol).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-6. Psiconeurobiología del alcohol /

c) Efectos sobre Glicina

c) *Efectos sobre Glicina*

La glicina (Gli) es el principal neurotransmisor inhibitorio de la médula espinal y del tronco cerebral. Pertenece a la superfamilia de receptores iónicos, que aumentan la conductibilidad al cloro. El receptor es inhibido por la estriquina (estricnino-sensible), lo que diferencia el sitio de unión de la glicina de la del receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA), que no es afectado por la estriquina. Se conocen dos tipos de subunidades (alfa y beta) y se han clonado cuatro subtipos del primero.

El alcohol impide la unión de la glicina al receptor. Ello produce una disminución de la entrada de cloro con la consecuencia de una hiperexcitabilidad neuronal (el cloro es el encargado de la hiperpolarización negativa inhibitoria de la célula).

Con el consumo crónico la entrada de cloro disminuye aún más, debido a que los canales de calcio de tipo 1 L inhiben el canal del cloro. Pareciera existir mayor sensibilidad del receptor cuando las unidades presentes son del tipo alfa-1.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-6. Psiconeurobiología del alcohol /

d) Efectos sobre el glutamato

d) *Efectos sobre el glutamato*

La importancia de la vía glutamatérgica en el alcoholismo humano se basa no sólo en los efectos agudos que produce el alcohol sobre la actividad de este neurotransmisor, sino también en los efectos crónicos que se observan paralelamente al desarrollo de la excitotoxicidad por la acción persistente del glutamato durante el alcoholismo crónico.

Su localización principal es a nivel de células piramidales corticales, vías aferentes sensoriales principales, células granulosas cerebrales y vías excitatorias ascendentes y

descendientes.

Los receptores glutamatérgicos se pueden dividir en:

- Receptores ionotrópicos, con dos subfamilias: NMDA y no-NMDA
- Receptores metabotrópicos, ligados al fosfatidil inositol, AMP cíclico y al sistema de segundos mensajeros.

Los receptores NMDA requieren una despolarización parcial para su activación, dado que normalmente se encuentran bloqueados por el magnesio. Es necesaria la eliminación del magnesio por algunos de los agonistas posibles del sistema para que se produzca la apertura del canal iónico y la entrada del sodio y salida del potasio con el consiguiente efecto excitatorio.

La activación del receptor NMDA se realiza en el:

- (1) Sitio de unión de la glicina. La glicina, una vez unida al receptor, incrementa la actividad agonista induciendo la apertura de los canales iónicos y activa los canales del receptor NMDA. El alcohol impide la unión de la glicina al receptor NMDA. Existen antagonistas no competitivos en este nivel: kinurenato, 5,7-dicloro-kinurenato y el L-689560.
- (2) Sitio de reconocimiento del neurotransmisor, donde actúan los agonistas: glutamato (Glu), S-sulfo-L-cisteína, L-homocisteína, L-aspartato, L-serina-O-sulfato y quinolinato en orden de potencia decreciente. En este sitio actúan antagonistas competitivos (D-AP5, D-AP7 y CGP 39551).
- (3) Sitio de unión para antagonistas no competitivos: fenciclidina (polvo de ángel, PCP); su análogo (dizocilpina, MK801, de posible utilidad para el tratamiento de la isquemia cerebral, enfermedades neurodegenerativas, epilepsia).
- (4) Sitio de unión a cationes, donde el magnesio bloquea al receptor.

Los receptores NMDA están ligados en la adquisición de los llamados "potenciales sinápticos de larga duración" (LTP) para la comprensión del aprendizaje y la memoria (ver cap 1, 1-20). El alcohol antagoniza al LTP, debido a sus acciones sobre el receptor NMDA, angiotensina II y calcio.

La inhibición prolongada del receptor NMDA durante la exposición crónica al alcohol produce un aumento de la actividad glutamatérgica, debido al desarrollo de supersensibilidad del receptor NMDA. Esta excitación persistente produce daño neuronal (excitotoxicidad).

El deterioro cognitivo y las lesiones mnésicas observables en el alcoholismo dependen de las modificaciones de la actividad glutamatérgica y de los cambios de la sensibilidad del receptor NMDA. Son similares a los daños neuronales provocados por el ACV y las enfermedades degenerativas de Alzheimer, de Huntington, de Parkinson u otras.

Los efectos neurotóxicos del glutamato pueden ser bloqueados por antagonistas de los receptores NMDA, (gangliósido, memantine), lo que abre una muy interesante perspectiva farmacológica. Algunos investigadores encontraron que el gangliósido GM1 atenúa los efectos de excitotoxicidad inducidos por glutamato en células cerebelosas expuestas crónicamente al etanol (ver cap. 16, 16-9).

La consecuencia de largo plazo de los efectos del alcohol son los cambios en la expresión genética. Ello se produce por intermedio de los genes inmediatos (Immediate Early Genes, IGEs). Se llaman así porque su transcripción puede ser activada inmediatamente y de manera transitoria sin necesidad de la síntesis de nuevas proteínas (ver cap. 1, 1-22).

Los cambios en la expresión de c-Fos inducidos por la intoxicación alcohólica pueden observarse en diferentes estructuras cerebrales, incluyendo amígdala, estría terminalis, núcleo de Edinger-Westphal, núcleo paraventricular del hipotálamo y locus coeruleus por la PET.

En dosis bajas, el alcohol produce cambios en c-Fos del tipo inhibitorio similar al GABA. En dosis altas provoca cambios múltiples, afectando distintos sistemas de neurotransmisión, especialmente en hipocampo, con las consecuentes acciones sobre la memoria y orientación temporo-espacial (lagunas, black outs)

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-6. Psiconeurobiología del alcohol /

e) Efectos sobre dopamina

e) Efectos sobre dopamina

La dopamina es el neurotransmisor más implicado en el circuito de recompensa cerebral (BRR) (ver cap. 14).

El alcohol, a igual que otras sustancias adictivas, produce la activación de circuitos límbicos involucrados en el control de la motivación de la conducta [reforzamiento del área cerebral de la recompensa (Brain Reward Region, BRR)].

La vía más prominente de esta zona es la dopaminérgica mesolímbica, proyectada desde el área tegmental ventral (ATV) del cerebro medio, hacia el núcleo accumbens.

Además de las neuronas dopaminérgicas y opioides, también están involucrados los receptores canabinoides.

El sistema dopaminérgico está más asociado con el incentivo, con los aspectos preparatorios de recompensa típicamente experimentada como una sensación de estremecimiento, urgencia o anhelo (craving).

En cambio, al sistema opioide se lo relaciona al acto de "consumación", satisfacción ligada a la saciedad, que incluye sedación, reposo y deleite.

El alcohol actúa sobre ambos sistemas de recompensa cerebral.

La MAO B es inhibida selectivamente por el alcohol, por lo que existen mayores niveles de dopamina en bebedores que en no bebedores. Esto estaría de acuerdo, con algunos cuadros de delirium tremens que responden mejor a los neurolepticos.

La hormona liberadora de corticotrofina (CRH) está implicada en la mediación de las consecuencias negativas y del estrés, producido por el retiro agudo del alcohol.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-6. Psiconeurobiología del alcohol

f) Efectos sobre la noradrenalina

f) Efectos sobre la noradrenalina

El locus coeruleus tiene un papel central en la interrelación y coordinación de respuestas conductuales, cognitivas y autonómicas, frente a situaciones de estrés.

Su funcionamiento se acompaña por un procesamiento óptimo de la información en el cerebro. Su hiperactividad produce un estado de alerta inadecuado (hyperarousal), que lleva a una disminución del rendimiento ante circunstancias que requieran de una atención focalizada o sostenida.

La modulación de su actividad se realiza a través del receptor alfa-2 adrenérgico (presináptico) y del receptor opioide u.

La activación del alfa-2, produce una hiperpolarización de las neuronas del locus, con efectos inhibitorios de su frecuencia de descarga. Este efecto se produce por un doble mecanismo: aumento de la permeabilidad al potasio (mediado por proteína G) y disminución de la entrada de calcio a la célula. Dado que la activación del receptor g produce los mismos efectos, ambos receptores son una doble puerta de entrada, con posibilidades de modulación recíproca.

El alcohol en forma aguda provoca la hiperpolarización del locus, con disminución de su frecuencia de descarga, efecto mediado por receptores β . Llevado a una situación crónica, el locus se supersensibiliza, con un incremento de la frecuencia de los disparos durante la abstinencia alcohólica. La clonidina (agonista alfa-2 adrenérgico presináptico) puede disminuir la frecuencia de los disparos

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-6. Psiconeurobiología del alcohol /

g) Efectos sobre serotonina

g) Efectos sobre serotonina

Un incremento de la función de la serotonina (5-HT), conlleva a una disminución del consumo de etanol. Esta hipótesis se basa en la modulación que ejerce el sistema 5-HT sobre los niveles de dopamina en el núcleo accumbens y en el área tegmental ventral (ATV), con la consiguiente modificación del efecto reforzador del alcohol.

Las neuronas 5-HT₃ se proyectan desde el núcleo anterior del rafe y hacen sinapsis con neuronas dopaminérgicas en el ATV (microinyecciones de 5-HT en el ATV aumentan la liberación de DA en el accumbens).

El sistema 5-HT implica una compleja interrelación entre diferentes subtipos de receptores, muchos de ellos con efectos opuestos sobre los sistemas de transducción intracelulares. Como resultado de esto, el efecto clínico de cualquier fármaco serotoninérgico dependerá de los receptores involucrados.

Por ejemplo, se ha reportado que los inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT (IRRS) y los agonistas de los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1C} reducen la autoadministración de alcohol en animales de experimentación. Estudios con citalopram y fluoxetina mostraron una reducción del consumo de alcohol en alcohólicos severos (25). Los receptores 5-HT₃ pueden modular la liberación de DA y estarían involucrados en la liberación de acetilcolina y en el control del sistema GABA. Trabajos de experimentación animal con antagonistas 5-HT₃, demostraron disminución del efecto estimulante del etanol sobre la liberación de DA en el accumbens. Asimismo demostraron ser eficaces para incrementar la memoria y producir ansiolisis.

Los agonistas del receptor 5-HT_{1A}, como la buspirona, pueden reducir el consumo de alcohol, tanto en animales como en el hombre.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-6. Psiconeurobiología del alcohol /

h) Efectos sobre la acetilcolina

h) Efectos sobre la acetilcolina

El etanol inhibe la liberación de acetilcolina, con algunas diferencias regionales. A través de receptores colinérgicos presinápticos se modificaría la liberación de diferentes neurotransmisores.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-6. Psiconeurobiología del alcohol

i) Efectos sobre los canales de calcio

i) Efectos sobre los canales de calcio

El calcio entra a la célula a través de canales dependientes de voltaje, de los que se han descrito al menos tres tipos: tipo T, L y N. Están compuestos por una subunidad principal (alfa 1) y distintas subunidades auxiliares.

La adecuada excitabilidad de la membrana dependerá del adecuado intercambio de iones de calcio y de cloro.

Durante el consumo agudo de alcohol se inhibe la entrada de calcio a la célula, efecto ejercido sobre los canales voltaje-dependientes. Paralelamente, aumenta la entrada de cloro.

Durante el consumo crónico del alcohol, aumenta la densidad de los canales de calcio del tipo L. Se reduce la entrada de cloro, siendo el resultado final un estado de hiperexcitabilidad neuronal, que forma parte del complejo sistema de tolerancia que se desarrolla en el alcoholismo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-6. Psiconeurobiología del alcohol /

j) Efectos sobre neuropéptidos opioides

j) Efectos sobre neuropéptidos opioides

El alcohol actúa sobre los receptores mu y delta. Se ha descrito un efecto bifásico sobre el receptor mu, con aumento de la sensibilidad, a bajas concentraciones de alcohol y con disminución de la sensibilidad a altas concentraciones.

Reduce la síntesis y liberación de pro-opiomelanocortina (POMC), con la consiguiente disminución de liberación de beta-endorfinas y metionina-encefalinas.

Está aún en discusión si ejerce sus efectos modificando el pool de opioides endógenos o a través de la formación de compuestos con actividad opioide generados durante la metabolización del acetaldehído (tetrahidroquinolinas y el salsolinol).

Estudios genéticos recientes han centrado los mecanismos opioides involucrados en el reforzamiento cerebral en el receptor u.

El rol del sistema opioide ha adquirido un gran desarrollo, desde los hallazgos de la disminución del consumo y el bloqueo de los efectos reforzadores y placenteros, después de la administración de antagonistas opioides (naltrexona).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-6. Psiconeurobiología del alcohol /

k) Efectos sobre la arginina-vasopresina

k) Efectos sobre la arginina-vasopresina

La hormona antidiurética (Arginina-vasopresina, AVP) es un neuropéptido sintetizado en hipotálamo posterior, pero también con localización extrahipotalámica. Ejerce un papel muy importante en algunos procesos neuroadaptativos, como aprendizaje y memoria.

La AVP demostró ser necesaria para mantener la tolerancia al alcohol, ya que en ratas genéticamente deficitarias en AVP, no pudo desarrollarse la tolerancia alcohólica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-6. Psiconeurobiología del alcohol /

l) Factores neurotróficos

l) Factores neurotróficos

Los factores neurotróficos (FN) son los encargados del crecimiento y diferenciación neuronal durante el desarrollo. También se ha demostrado su importancia en la regulación de la señal de transducción en el cerebro adulto diferenciado.

Existen diversas familias de factores neurotróficos: neurotrofinas, constituidas principalmente por el factor de crecimiento neuronal (FCN); el factor neurotrófico derivado cerebral (BDNF) y las neurotrofinas 3 y 4 (NT3 y NT4).

Durante el abuso de sustancias, incluido el alcohol, se producen cambios de la citoarquitectura neuronal, con disminución de los niveles de proteínas neurofilamentosas en ATV.

Las neurotrofinas ejercen sus acciones a través de la activación de un complejo sistema de señales en cascada. Los receptores neurotróficos específicos (Trk), producen luego la activación de la proteinquinasa MAP (Mitogen Activated Protein kinases) o de la ERK (Extracelular signal-Regulated protein Kinase).

Esta activación está mediada por una proteína muy pequeña unida al GTP (Ras), que fosforilada produce una cascada de reacciones intracelulares. Éstas tienen participación en la regulación de la expresión de la tirosina hidroxilasa (paso limitante en la síntesis de catecolaminas) y en la modulación de factores de transcripción (Cyclic AMP Response Binding Element, CREB.). El alcohol disminuye los niveles de neurotrofinas en el hipocampo, hipotálamo, produciendo una reducción de receptores a éstas en el septum y núcleo de Meinert.

Otra vía de modulación de la acción crónica del alcohol es a través de una citoquina llamada factor neurotrófico ciliar (CNTF).

PSIKOLIBRO

los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol

13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol

Incluye medicaciones específicas como la naltrexona, el disulfiram (hoy en desuso) y el acamprosato, sintomáticas de acuerdo con la psicopatología de comorbilidad y complementarias de orden general (vitaminas, neuroprotectores, etcétera). De todas las moléculas que han sido evaluadas por distintos investigadores para el tratamiento del alcoholismo, incluyendo las que actúan sobre serotonina, dopamina y GABA la única que ha demostrado ser específica, eficaz y segura ha sido la naltrexona.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 1) Naltrexona

1) Naltrexona

De todas las moléculas que han sido evaluadas por distintos investigadores para el tratamiento del alcoholismo, incluyendo las que actúan sobre serotonina, dopamina y GABA, la única que ha demostrado ser específica, eficaz y segura ha sido la naltrexona.

Desde hace años se usa para el tratamiento de la dependencia a opiáceos. En 1995, fue aprobada en los EE.UU., para su uso en el alcoholismo.

El consumo de alcohol en ratas aumenta luego de la administración de morfina o en pruebas de evitación (estrés sin escapatoria), que generan la liberación de opioides endógenos. Este incremento es bloqueado por la administración de 10 mg/kg de naltrexona subcutánea.

En pacientes alcohólicos, tratados con 50 mg de naltrexona durante 12 semanas, sólo recayeron el 23 %, en comparación con el 54 %, de los que habían recibido placebo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la

dependencia y abuso del alcohol / 1) Naltrexona / a) Mecanismo de acción

a) Mecanismo de acción

Actúa antagonizando los tres receptores opioides (Mu, Delta y Kappa)

La naltrexona disminuye el craving alcohólico (por bloqueo de los opioides endógenos), los efectos reforzadores del alcohol (por anulación de los efectos placenteros) y el displacer asociado a la abstinencia (reforzamiento negativo). No se han descrito síntomas físicos aversivos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 1) Naltrexona / b) Dosis

b) Dosis

La dosis es de 50 mg/día por vía oral, en una sola toma diaria. De existir dependencia previa a opiáceos, debe haber un período de 7-10 días de wash out, para evitar un cuadro de abstinencia a opiáceos. No se ha demostrado que dosis mayores a los 50 mg/día sean más eficaces.

La duración del tratamiento es de 12 semanas. Se observó mayor eficacia cuando se realizaron tratamientos combinados con psicoterapia.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 1) Naltrexona / c) Farmacocinética

c) Farmacocinética

Se absorbe bien en el tracto gastrointestinal. El pico plasmático máximo es a la hora de su ingesta. Su principal metabolito es el beta-naltrexol, que presenta menor antagonismo sobre los receptores opioides que la droga madre. Alcanza 2-10 veces mayores niveles plasmáticos que la naltrexona, lo que contribuye a la duración prolongada del efecto antagonista opioide.

La unión a las proteínas plasmáticas es baja (20 %). Tiene un efecto de primer paso hepático donde se metaboliza el 95 % de la droga madre.

La vida media es bifásica: una fase inicial de 10 horas y una segunda de hasta 96 horas. Ello indica un secuestro por los tejidos y una lenta liberación y concentración plasmática posterior.

El beta-naltrexol tiene una fase inicial de 12 horas y una terminal de 18 horas. Se excreta principalmente por orina, como beta-naltrexol. El 2-3 % se elimina por heces.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 1) Naltrexona / d) Efectos adversos
d) Efectos adversos

- Hepáticos: la hepatotoxicidad producida por la naltrexona parecería ser dosis-dependiente, observándose cuando se administran dosis superiores a los 200 mg/día. En las dosis de 50 mg recomendadas, puede observarse un discreto incremento de enzimas hepáticas, al comienzo del tratamiento, que luego retornan a sus valores basales. Está contraindicada en hepatitis aguda o en caso de daño hepático, por lo que debe prestarse especial atención a los estudios que evalúen la función hepática en alcohólicos.
- Gastrointestinales: se observan náuseas, dolor abdominal y vómitos en alrededor del 10 % de los pacientes. Constipación y diarreas en menor porcentaje. Se han descrito casos de anorexia y pérdida de peso.
- SNC. puede producir disforia, depresión, fatiga, ansiedad, irritabilidad y confusión.
- Endocrinológicos: la naltrexona eleva los niveles plasmáticos de las hormonas luteinizante, folículo-estimulante, ACTH y cortisol y de las catecolaminas, en forma aguda. Estos valores retornan a niveles normales luego del aumento inicial.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 1) Naltrexona / e) Indicaciones
e) Indicaciones

Las principales indicaciones para el uso de naltrexona son el manejo farmacológico de la dependencia a opiáceos y a alcohol. Se estudia su probable utilidad en trastornos de la conducta alimentaria (bulimia nerviosa, atracón, pica), autismo, trastorno disfórico premenstrual, automutilación.

El excelente perfil farmacológico de la naltrexona para el tratamiento del alcoholismo, igual que en la adicción a opiáceos, contrasta con su eficacia clínica. Esto se debe a la baja adherencia al tratamiento que presentan estos pacientes (compliance). Se intenta desarrollar una forma de depósito de la droga, administrable mensualmente, con igual

efecto farmacológico, con lo que se espera revertir este problema.

No debe iniciarse tratamiento con naltrexona si ha existido en los últimos 7 días consumo de opiáceos o analgésicos opioides, ya que puede precipitarse un síndrome de supresión.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 2) Disulfiram
2) Disulfiram

Existe un numeroso grupo de sustancias que, consumidas junto con el alcohol, producen efectos adversos o tóxicos.

Los individuos saben que no pueden tomar alcohol por una o dos semanas, sin la posibilidad de sufrir serias reacciones tóxicas; por lo que debe haber un acuerdo por parte del paciente a fin de evitar accidentes.

En un estudio realizado con 605 pacientes alcohólicos, comparando dosis de 250 mg, con 1 mg de disulfiram. y placebo, pudo demostrarse diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes que fueron tratados con 250 mg de disulfiram fueron los que tomaron menos alcohol.

El disulfiram actúa con eficacia, en pacientes mayores, con buen grado de colaboración, socialmente estables, bien motivados, sin depresión y sin sociopatías.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 2) Disulfiram / a) Mecanismo de acción
a) Mecanismo de acción

El alcohol es metabolizado en el hígado por la alcohol deshidrogenasa, a acetaldehído y luego a acetato por la aldehído deshidrogenasa (ALDH).

Usado junto con alcohol se produce un aumento de los niveles de acetaldehído en sangre. Se ha postulado que este aumento es el responsable de los efectos desagradables, que produce la combinación. A esta reacción se la denomina reacción

etanol-disulfiram (RED).

El acetaldehído produce hipertensión y no-hipotensión, como usualmente ocurre en la RED, por lo que se supone que quizás haya liberación de otras sustancias mediadoras, como podría ser la histamina.

La inhibición de la ALDH por el disulfiram es lenta (12-24 horas) e irreversible. Para recuperar la metabolización normal del etanol, es necesaria la síntesis de nueva enzima, que demora alrededor de una semana.

La intensidad, duración y magnitud de la reacción producida luego de la sensibilización al alcohol es dosis dependiente y variable de un individuo a otro.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 2) Disulfiram / b) Dosis

b) Dosis

La dosis recomendada para la inhibición enzimática completa es de 250-500 mg/día. Dosis mayores de 500 mg/día pueden producir una alta incidencia de efectos adversos, no relacionados con el alcohol.

Generalmente se comienza con una dosificación de 500 mg/día, durante cinco días, para continuar con 250 mg/día. En el 50 % de los casos con esta dosis, no se produce la RED, por lo que se deberá elevarla al doble.

Las tabletas efervescentes de disulfiram han demostrado tener una biodisponibilidad dos a tres veces mayor que las comunes. La forma implantada en forma subcutánea, no mostró más eficacia que el placebo.

La dosis se administra una vez al día, generalmente por la noche, para atenuar los síntomas de cansancio que pueda ocasionar.

Se ha encontrado que el metabolito activo del disulfiram, que inhibe la ALDH, es el ácido sulfo-metil-éster-dietiltiocarbámico (diethylthiocarbamic acid methyl ester sulfioxide, DETC-MeSo).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 2) Disulfiram / c) Farmacocinética

c) Farmacocinética

El 80 % del disulfiram ingerido por vía oral es absorbido en el tracto gastrointestinal. El pico plasmático es a la hora de la ingesta.

El compuesto original es metabolizado a dietilditiocarbamato (DDC), que luego es metabolizado a dietilamina carbono, disulfide, glucurónido dietilditiocarbámico (DDC glucoronide) sulfato, y metil éster y a ácido metilesterdietiltiocarbámico (DETC-Me) y DETC-MeSo.

El 30-80 % se elimina por vía renal (como dietilamina, glucoronide DDC y sulfato) y el 12-50 % por pulmón (como carbono disulfide).

La eliminación del disulfiram es lenta, con detección del 20 % del mismo, luego de una semana de la ingesta.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 2) Disulfiram / d) Reacción

Etanol-Disulfiram (RED)

d) Reacción Etanol-Disulfiram (RED)

La RED comienza entre los 10-20 minutos, luego de la ingesta del alcohol. La severidad de la reacción depende del monto de alcohol ingerido y de la dosis de disulfiram. Como la reacción puede ocurrir aun con cantidades muy pequeñas de alcohol esto debe ser advertido a los pacientes incluyendo el alcohol que puede ser vehículo de medicinas, alimentos, etc.

La utilización de ciertos compuestos que poseen pequeñas cantidades de alcohol, como por ejemplo lociones para después de afeitarse o perfumes no es claro si pueden desencadenar RED.

Los síntomas de RED consisten en diaforesis, taquicardia, disnea, hiperventilación, ansiedad, vómitos, náuseas, cefaleas, vértigo y dolor abdominal.

Reacciones más severas pueden causar hipotensión, pérdida de conciencia, colapso cardiovascular y muerte.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 2) Disulfiram / e) Efectos adversos

e) Efectos adversos

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 2) Disulfiram / e) Efectos adversos / - Cardiovasculares:

trabajadores expuestos al carbono disulfide mostraron mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares, que el grupo control. En pacientes que utilizaban una dosis de disulfiram de 500 mg/día, durante seis semanas, se observó un aumento de los niveles séricos de colesterol. Este incremento no se observó con una dosis de 250 mg diarios.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 2) Disulfiram / e) Efectos adversos / - SNC:

en los primeros reportes de uso de disulfiram se establecía una incidencia de alrededor del 20 % de alucinaciones y cuadros psicóticos. En ese momento las dosis usuales de la droga eran de 1,5-2 g/día. Con las dosis de 250-500 mg/día, la incidencia de psicosis se limita a sobredosis accidentales o intencionales, que revierten en una a cuatro semanas al suspender la medicación. La posibilidad de exacerbar los síntomas psiquiátricos en esquizofrénicos, quizás por inhibición de la dopamina beta hidroxilasa, no se ha demostrado en dosis de 250-500 mg/día. Puede ser utilizado con seguridad en alcohólicos con comorbilidad de otros trastornos psiquiátricos. Puede producirse letargia y decaimiento en el 50 % de los pacientes. De presentarse, estos síntomas duran usualmente dos semanas, pudiéndose controlar con la administración de la medicación durante la noche.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 2) Disulfiram / e) Efectos adversos / - Hipersensibilidad y reacción tóxica:

del 1 al 5 % de los pacientes pueden desarrollar un rash cutáneo, consistente en eritema, erupción vesicular y prurito en cara y extremidades. Lo más frecuente es que ocurra durante la 14 semana, pero puede incluso ocurrir al año de uso. Esta reacción suele mejorar con tratamiento sintomático.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 2) Disulfiram / e) Efectos adversos / - Hepatotoxicidad:

Se han reportado 53 casos de hepatitis inducidas por disulfiram, de los cuales 5 fueron reconfirmados por retesteos. Once pacientes murieron. En los pacientes que sobrevivieron el daño hepático fue reversible. La hepatotoxicidad ocurrió, en la mayoría de los casos, entre las dos semanas y los dos meses, de iniciado el tratamiento con disulfiram.

Se recomienda medir la función hepática antes de iniciar el tratamiento y con intervalos de dos semanas los primeros dos meses, en especial la alanina amino transferasa, la aspartato amino transferasa, la gamma glutamil transpeptidasa y la fosfatasa alcalina. Se discontinuará el tratamiento si alguna de ellas se eleva por arriba de tres veces su valor normal. Luego de cuatro semanas de tratamiento cerca del 30 % de los pacientes desarrollan alguna elevación enzimática. Para la mayoría, esta elevación de los valores enzimáticos no tienen significación clínica y retornan a sus valores normales continuando con el uso de disulfiram.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 2) Disulfiram / e) Efectos adversos / - Sistema nervioso periférico:

Se han reportado 37 casos de neuropatía periférica (sensoriomotoras, bilaterales, mayores en miembros inferiores y preponderan en miembros distales). Afectan todas las modalidades sensoriales.

Los síntomas principales son debilidad generalizada, parestesias e inestabilidad vasomotora. Como lesión primaria se ha hallado degeneración axonal, con pérdida de las fibras de mielina.

Los electromiogramas muestran cambios en la velocidad de conducción y la 83 latencia motora. El 10 % desarrollaban cambios francos, sin desarrollar síntomas de neuropatía periférica durante los seis meses que duró el estudio.

La frecuencia es mayor en mujeres dentro de los tres primeros meses de tratamiento siendo dosis-dependiente. También se han reportado casos reversibles de neuritis óptica bilateral.

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 3) Acamprosato

3) Acamprosato

Es un análogo estructural del GABA con efectos agonistas en el receptor GABA A y acciones inhibitorias en el receptor NMDA.

El acamprosato (acetilhomotaurinato) es una medicación desarrollada en Europa, que disminuye el deseo de alcohol.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 3) Acamprosato / a) Mecanismo de acción

a) Mecanismo de acción

Inhibe la hiperexcitabilidad neuronal (long-lasting), alterando la vía gabaérgica y glutamatérgica. No actúa por la vía opioide y sus efectos podrían ser adicionados a la naltrexona.

Atenúa la acción de los aminoácidos excitatorios a nivel cerebral en los animales, reduciendo la hiperexcitabilidad glutamatérgica de la abstinencia alcohólica.

En estudios con roedores entrenados con alcohol, el acamprosato aumentó la liberación de taurina en el núcleo accumbens, que alcanza niveles similares a los de los roedores no entrenados.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 3) Acamprosato / b) Farmacocinética

b) Farmacocinética

Se absorbe en forma lenta en el tubo digestivo. No se une a proteínas plasmáticas ni se metaboliza en el organismo. Atraviesa la barrera hematoencefálica, eliminándose por orina en forma inalterada.

La farmacocinética no se modifica en la insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia renal, se recomienda su administración bajo riguroso monitoreo, debido al riesgo de acumulación.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 3) Acamprosato / c) Dosis

c) Dosis

La dosis es de 1,3 g/día durante 3 meses.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 3) Acamprosato / d) Efectos adversos

d) Efectos adversos

En el hombre los principales efectos adversos aparecen en el comienzo del tratamiento. Son leves y dependen de las dosis: confusión, diarrea, constipación, náuseas, vómitos, hormigueo en los dedos, aumento o disminución de la libido, frigidez e impotencia.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 4) Fármacos de uso sintomático en el alcoholismo

4) Fármacos de uso sintomático en el alcoholismo

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 4) Fármacos de uso sintomático en el alcoholismo / Benzodiazepinas

Benzodiazepinas

Constituyen la medicación de elección para la prevención y tratamiento de los síntomas de supresión alcohólica. Algunos autores establecen que no todos los alcohólicos necesitan ser medicados, dependiendo esto de la condición médica previa, características idiosincrásicas propias del sujeto y de su metabolismo en relación con el etanol.

Es conveniente utilizar BZD de alta potencia y vida media prolongada (clonazepam, clordiazepóxido o diazepam), reduciendo paulatinamente la dosis hasta la supresión total en alrededor de una semana.

Si existe daño hepático previo, se recomienda la utilización de moléculas con otra vía de metabolización, como el lorazepam. Éste se utiliza además en casos de agitación severa en forma inyectable, pudiendo emplearse también los barbitúricos. Se debe evitar el uso de antipsicóticos, por el riesgo de disminuir, aún más, el umbral convulsivo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 4) Fármacos de uso sintomático en el alcoholismo / Clonidina

Clonidina

El bloqueo de las manifestaciones de hiperactividad noradrenérgica mediante el uso de la clonidina resulta de suma utilidad durante la fase de desintoxicación aguda.

El bloqueo del osdisparosde locus coeruleus se realiza a través del gonismo del receptor alfa-2 presináptico.

Es conveniente una dosis baja (0,025 mg cada 4-6 hs), dependiendo de la tolerancia al efecto hipotensor de la droga.

Los principales efectos adversos de la clonidina son: sequedad de boca, náusea, fotofobia, sedación, efecto diabético y trastornos en la sexualidad.

Recomendamos discontinuar la clonidina gradualmente, ya que puede presentar un cuadro de supresión caracterizado por inquietud, cefaleas, aumento de tensión arterial y frecuencia cardíaca (efecto rebote).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 4) Fármacos de uso sintomático en el alcoholismo / IRSS

IRSS

La utilización de los IRSS, en el tratamiento del alcoholismo, se propuso luego de comprobar que animales tratados con IRSS y entrenados en el consumo de alcohol tuvieron una leve disminución de la ingesta alcohólica.

Existe un 15-20 % de reducción en el consumo de alcohol, independientemente de la existencia de un trastorno afectivo asociado en comorbilidad.

Los fármacos eficaces, en estudios controlados, son la fluoxetina, la sertralina y la fluvoxamina. El mecanismo propuesto podría ser su efecto antidepresivo y ansiolítico, la disminución de la impulsividad y/o la extinción de contingencias de la recompensa cerebral, de la misma manera que ocurre en trastornos de la alimentación.

Las dosis efectivas diarias son algo más altas que las utilizadas en pacientes depresivos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 4) Fármacos de uso sintomático en el alcoholismo / Buspirona

Buspirona

Si bien comparte el efecto ansiolítico con las BZD, no actúa sobre el receptor gabaérgico. Carece de todas las otras acciones clínicas de éstas: no produce sedación, ni relajación muscular, ni efecto anticonvulsivante. Presenta cierto efecto antidepresivo.

Actúa como un agonista completo de los receptores 5-HT_{1A} presinápticos y como un agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos. Produce hiposensibilización del receptor 5-HT₂, y presenta cierto efecto bloqueante dopaminérgico: puede revertir la acción cataléptica inducida por neurolepticos en roedores.

PSIKOLIBRO

Este mecanismo de acción determina que presente un período de 1-2 semanas.

La dosis recomendada es de 5 mg/día, incrementándose cada 2-4 días de a 5 mg de acuerdo a la tolerancia del paciente. La dosis total diaria es de alrededor de 30-60 mg. Sería aconsejable su indicación cuando exista comorbilidad con trastornos de ansiedad y/o historia de abuso previo con BDZ.

Los efectos adversos más frecuentes son mareos, cefaleas, náuseas, nerviosismo. En dosis altas pueden elevarse los niveles plasmáticos de prolactina y de hormona de crecimiento.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 4) Fármacos de uso sintomático en el alcoholismo / Carbamazepina

Carbamazepina

Actúa en dos niveles:

- 1) sobre los canales iónicos de Na y K reduciendo el disparo de los potenciales de acción involucrados y
- 2) a nivel de la transmisión sináptica y post-sináptica incluyendo los neurotransmisores adenosina, noradrenalina, dopamina, serotonina, acetilcolina, GABA, glutamato, sustancia P, y aspartato.

Se la ha utilizado en el manejo de la abstinencia alcohólica por su efecto beneficioso en los síntomas característicos de este cuadro: temblor, nerviosismo, ira, agitación y craving.

La acción sobre el comportamiento impulsivo podría ser otro de los efectos beneficiosos de la droga.

Las dosis utilizadas varían de 200 a 2.000 mg/día, recomendándose valores plasmáticos de 4-12 ug/ml.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 4) Fármacos de uso sintomático en el alcoholismo / Oxcarbazepina

Oxcarbazepina

Tan efectiva como la carbamazepina, no produce inducción microsomal hepática, por lo que las diferencias farmacocinéticas vuelven más fácil su utilización.

Las dosis utilizadas son de 300 a 2.400 mg/día.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 4) Fármacos de uso sintomático en el alcoholismo / Valproato

Valproato

Su utilización sigue los mismos basamentos que con el resto de los anticonvulsivantes, especialmente en casos de diagnóstico dual con trastornos afectivos. Debe monitorearse la función hepática.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 4) Fármacos de uso sintomático en el alcoholismo / Litio

Litio

Su efectividad depende de la acción serotoninérgica, estabilizadora, antiagresiva y

moduladora del humor.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 4) Fármacos de uso sintomático en el alcoholismo / Complejo B. Tiamina

Complejo B. Tiamina

Los requerimientos diarios de tiamina son de 1.5-2 mg/día en adultos. Las dosis en alcohólicos son mayores (100-200 mg). La deficiencia de tiamina puede producir polineuropatías, afectando las extremidades inferiores.

La mejoría puede ocurrir luego de tratamiento prolongado de un año o aun más.

Otro cuadro por deficiencias vitamínicas del complejo B que puede aparecer en pacientes alcohólicos es la pelagra. La causa es la deficiencia de niacina que produce una inflamación de las mucosas de superficie, con síntomas que afectan el SNG El cuadro típico se caracteriza por demencia, diarrea, dermatitis y muerte.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-7. Tratamiento farmacológico de la dependencia y abuso del alcohol / 5) Terapéuticas complementarias

5) Terapéuticas complementarias

Sin alcanzar la importancia terapéutica que tienen la tiamina y las vitaminas del complejo B, existe otro grupo de minerales que pueden estar afectados durante el uso crónico del alcohol.

El magnesio se encontró con bajos niveles séricos y tisulares. Existe pérdida por vía renal,

gastrointestinal, por déficit de fosfatos, acidosis y/o alcalosis, deficiencia de vitamina D, etc.

La deficiencia de este mineral contribuye a aumentar la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular.

El metabolismo del alcohol tiene lugar en el hígado. Expone a los tejidos a un estrés oxidativo, a partir de la producción de radicales libres y de una disminución de los antioxidantes protectores. Los radicales libres dañan el hígado, el SNC, testículos, miocardio y músculos esqueléticos.

Además, experimentos con animales muestran que los radicales libres inducidos por el alcohol promueven la formación de tumores. Se necesitan realizar más estudios clínicos para confirmar si altas dosis de vitamina E, o alfa-tocoferol, su forma más activa, son protectoras para grandes consumidores de alcohol.

Los gangliósidos se utilizan habitualmente cuando existen complicaciones neuropáticas periféricas. Sin embargo, se estudia su posible utilidad para revertir los fenómenos de excitotoxicidad por exceso de activación glutamatérgica. Su administración es exclusiva por vía intramuscular (ver cap. 16 16-9).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13.8. Manejo de intoxicación aguda
13.8. Manejo de intoxicación aguda

Se trata de la eliminación del alcohol y el reajuste de todos los sistemas en ausencia del mismo.

Se requiere mantener a los pacientes en un lugar seguro y apropiado, proveyendo adecuada hidratación y orientación para el paciente y/o su familia. Deben controlarse los parámetros clínicos, con especial énfasis en el estado mental y la condición médica general.

En lo posible, debe verificarse la existencia de uso de sustancias concomitantes, ya que puede complicarse la evolución clínica. Del mismo modo, los pacientes que tengan una

historia de consumo prolongado, en grandes cantidades, o antecedentes de complicaciones por síntomas de abstinencia, están en riesgo cierto de producir cuadros de abstinencia con complicaciones médicas severas, por lo que deberá evaluarse su hospitalización.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-9. Manejo de abstinencia

13-9. Manejo de abstinencia

Los síntomas clínicos de una abstinencia alcohólica leve o moderada ocurren en las primeras horas, luego de cesar una prolongada y fuerte ingesta alcohólica.

Éstos son distrés gastrointestinal, ansiedad, irritabilidad, elevación de la presión arterial e hiperactividad autonómica.

Los síntomas de abstinencia alcohólica severos dependerán de la historia previa, y luego de una interrupción o disminución de la ingesta alcohólica pueden aparecer síntomas de obnubilación de la conciencia, dificultad para sostener la atención, desorientación, crisis de gran mal, alcalosis respiratoria y fiebre.

Menos del 5% de los cuadros que se desarrollan presentan síntomas severos, y menos de 3 % desarrollan cuadros convulsivos del tipo gran mal.

La mortalidad de los pacientes que experimentaban delirios en la abstinencia era alta, pero actualmente con la terapéutica y diagnóstico temprano, no superan el 1 %.

Puede aumentar el riesgo de colapso cardiovascular si existe previamente desnutrición, alteración electrolítica o infecciones.

Algunos autores recomiendan la administración rutinaria de BZD, aprovechando la tolerancia cruzada con el alcohol, con el objeto de prevenir la aparición de un síndrome de abstinencia.

Las más utilizadas son el diazepam 10 mg cada 2-4 horas; clordiazepóxido 50 mg cada 2-4 horas y lorazepam 1 mg cada 2 horas. Se recomienda la utilización de moléculas de vida media relativamente corta, como oxazepam y el mismo lorazepam. En pacientes

refractarios a las BZD pueden utilizarse barbitúricos.

Una vez controlados los síntomas autonómicos en las primeras 24 horas, se sugiere disminuir la dosis gradualmente en 3-5 días. Los pacientes con historia severa de cuadros de abstinencia deberán continuar en tratamiento farmacológico específico durante un tiempo prolongado.

Se debe administrar tiamina, en forma rutinaria, para prevenir las secuelas neurológicas usuales, por el uso crónico de alcohol.

Pueden administrarse beta-bloqueantes y/o clonidina para el control del temblor y los síntomas de hiperactividad autonómica, recordando que no actúan en la prevención de posibles cuadros convulsivos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-10. Trastornos clínicos y comorbilidad psiquiátrica

13-10. Trastornos clínicos y comorbilidad psiquiátrica

La presencia conjunta de alcoholismo con signos y síntomas que indiquen un cuadro de distimia, depresión mayor o trastorno de ansiedad es frecuente. Hecho el diagnóstico de enfermedad comórbida, se debe instalar la farmacoterapia adecuada.

En pacientes depresivos, deben indicarse preferentemente IRSS, debido al menor riesgo de morbimortalidad que ellos presentan, en comparación con los tricíclicos, cuando se asocian con alcohol.

El uso de BZD en pacientes con trastornos por ansiedad y alcoholismo es controversial, debido al alto porcentual de abuso de estos fármacos. Es preferible el uso de buspirona, por el bajo riesgo de abuso, por no tener tolerancia cruzada con alcohol y por tener cierta acción específica en disminuir el uso de alcohol.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-11. Síndrome de Wernicke - Korsakoff

13-11. Síndrome de Wernicke - Korsakoff

Una de las manifestaciones de la toxicidad alcohólica en el SNC es el trastorno amnésico o síndrome de Wernicke-Korsakoff (SWK). Éste es un trastorno neurológico asociado al déficit de tiamina.

La mayor parte de las veces se asocia con alcoholismo, pero puede ocurrir en cualquier condición que produzca una deficiencia de tiamina, como ser, síndromes de malabsorción, anorexia severa, tirotoxicosis o pacientes en hemodiálisis.

La frecuencia del trastorno es del 3 % del total de trastornos relacionados con alcohol. Clásicamente se caracteriza por una encefalopatía que comienza de manera abrupta, con disturbios oculomotores, ataxia cerebelosa y confusión mental.

No hace falta esta tríada para hacer el diagnóstico, siendo la frecuencia de la confusión mental casi el triple que los de la ataxia y de las crisis oculares (pueden variar desde el nistagmus a la parálisis completa).

La ataxia es troncal y esta condición puede preceder a la confusión mental en varios días.

La deficiencia crónica de tiamina produce parálisis del sexto par, ataxia y confusión y es asociado con lesiones necróticas de los cuerpos mamilares y distintas regiones del cerebro medio y tálamo.

En un estudio realizado con animales, luego de una semana de dicta libre de tiamina y con la inyección diaria de un antagonista de la tiamina, la pyriithiamina, se desarrollaron lesiones neuronales en ratas, similares en su carácter y distribución a la enfermedad de Wernicke en humanos.

En los animales en los cuales la deficiencia de tiamina fue producida experimentalmente se encontraron significativos incrementos de glutamato extracelular. Este incremento fue selectivo para el tálamo ventral posterior, donde el glutamato excesivo induce la neurodegeneración por excitotoxicidad. Con la administración de tiamina, estos cambios son reversibles en la corteza cerebral pero no en el tálamo.

El tratamiento previo con el antagonista NMDA, el MK-801 previno las lesiones del tálamo medial y en los cuerpos mamilares y fue protector de los déficit producidos por la piritiamina en las ratas.

Joyce confirmó la condición patológica superpuesta entre la excitotoxicidad y la deficiencia de tiamina, crucial en las lesiones diencefálicas.

Se detectaron una reducción de enzimas tiamina-dependientes en el vermis cerebeloso en dos pacientes alcohólicos que murieron con el SWK. Ésta es la primera demostración de la relación directa entre el metabolismo tiaminodependiente y este síndrome.

La encefalopatía tiene una mortalidad del 15 %, en caso de no tratarse. Debe ser considerada una emergencia médica. La recuperación es incompleta en el 40 % de los casos.

Alrededor de 80 % de los pacientes que sobreviven al Wernicke pueden desarrollar una psicosis de Korsakoff.

La psicosis de Korsakoff corresponde a la fase crónica de la encefalopatía de Wernicke. Se caracteriza por presentar trastornos de la memoria, amnesia anterógrada y retrógrada, desorientación, apatía y fabulación de relleno. La ideación confusa es frecuente. La recuperación es variable. Más de la mitad de estos pacientes presentan síntomas permanentes.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol / 13-12. Síndrome alcohólico fetal (SAF)

13-12. Síndrome alcohólico fetal (SAF)

Se caracteriza por retardo mental, bajo peso al nacer y defectos en el recién nacido. Su frecuencia es de 1/700 nacimientos. El alcohol atraviesa la placenta; por lo tanto puede afectar al feto y constituir un factor de riesgo agregado en mujeres alcohólicas embarazadas.

Distintos estudios sugieren que la región cerebral más vulnerable a la acción del alcohol, en el período prenatal, es el hipocampo, que produce una perturbación de la regulación del receptor glutamatérgico.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas

Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-1. Introducción

El hombre empleó sustancias para resolver sus conflictos desde tiempos inmemoriales. En las culturas primitivas se utilizaban en las ceremonias religiosas, y el acto de consumo estaba elevado al lugar de mito, en tanto acto sacralizado y legitimado para ponerse en contacto con los dioses. Las asociaciones con otras patologías

severas (comorbilidad), las alteraciones bioquímicas, las disfunciones neurológicas, la desespecificación de la respuesta a los psicofármacos y las alteraciones morfoanatómo-funcionales dan marco a una patología propia del siglo XXI. El paradigma del adicto responde a una lógica casi delirante: "consumir un tóxico para poder vivir mejor".

En la actualidad, el uso de sustancias es legal y transgresor, y la única legitimación que puede alcanzar es una licitud de orden perverso, dentro del marco de los ideales patológicos de consumo, donde el sujeto para des-sujetarse, se sujeta a una sustancia-objeto.

El tratamiento de los trastornos por abuso de sustancias (TAS) es uno de los desafíos que con mayor preocupación encara la psiquiatría contemporánea.

Existen otros tipos de drogas, llamadas atípicas, que no se encuentran dentro de la habitual clasificación farmacológica. Su uso muy difundido ocasiona perjuicio al organismo pero son aceptadas socialmente. Así, el consumo inadecuado de aspirinas, jarabes, anticolinérgicos, antieméticos, antitusígenos, etc., forma parte de una patología enmascarada y progresiva. Este tipo de adicciones no está muy bien estudiado; sin embargo, son altamente perjudiciales para la salud y, además, representan un elevado gasto público para la sociedad.

Existen otros consumos de tipo perverso, que aparecen ligados al uso secreto y doméstico, en momentos en que el paciente se encuentra en la fase ambulatoria de tratamiento y separado de la droga de su elección. Entre éstos se incluyen los perfumes, la barra de desodorantes (masticación), la inhalación por combustión de los plásticos semiduros, de la goma espuma, del caucho, de las maderas resinosas, del amoníaco, de sustancias de limpieza y de solventes en general. Conocer este tipo de consumos aumentará las medidas de prevención, ya que el profesional debe advertir a la familia de la probabilidad de este tipo de abuso, cuando el paciente se encuentre en la fase de abstinencia.

El hombre empleó sustancias para resolver sus conflictos desde tiempos inmemoriales. En las culturas primitivas se utilizaban en las ceremonias religiosas, y el acto de consumo estaba elevado al lugar de mito, en tanto acto sacralizado y legitimado, para ponerse en contacto con los dioses.

Existe en pacientes medicados un consumo de sustancias que no siempre se detectan como provocadoras de adicciones (adicciones enmascaradas). Del 1 al 17 % de la población que utiliza fármacos anticolinérgicos se automedica o abusa de ellos.

Su uso puede alterar las respuestas a otros fármacos. La mayoría de los pacientes psiquiátricos abusan de caféina. Se debe tener en cuenta que las metilxantinas son derivados de las purinas, y sus metabolitos de oxidación, denominados xantinas, poseen efectos estimulantes y convulsivantes.

PSIKOLIBRO

c) el deseo, anhelo o antojo por la droga dejada (craving).

En la etapa siguiente deberán tratarse los síntomas del trastorno nº 2 o asociado (síntomas blanco).

Una vez finalizada la etapa del retiro o destoxificación de la droga, comienza la segunda etapa, cuya importancia reside en la evitación de las recaídas.

En los grupos respondedores, es decir en aquellos que se mantienen sin recaer, si bien la eficacia del primer proceso de destoxificación determina el éxito terapéutico, éste está directamente asociado a la capacidad de revertir, desde el enfoque psicoterapéutico y psicofarmacológico, los síntomas del trastorno nº 2, asociado y globalizante.

Un trastorno de consumo asociado a patologías borderline o fronterizas constituye un índice de que el 50 % de los pacientes que buscan tratamiento abandonará dentro de los seis meses, y el 75 % dentro del primer año.

Sólo uno de cada diez pacientes completa el tratamiento. Algunos centros terapéuticos sostienen que solamente el 33 % de sus pacientes lo completan y, de este grupo, se considera que sólo el 10 % ha tenido un tratamiento relativamente exitoso.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-2. Criterios de dependencia de las sustancias psicoactivas
14-2. Criterios de dependencia de las sustancias psicoactivas

Esencialmente, la dependencia consiste en la pérdida del control que un sujeto experimenta con respecto a una determinada sustancia. Si bien el síndrome de dependencia incluye los síntomas de tolerancia y abstinencia, no se limita a ellos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-2. Criterios de dependencia de las sustancias psicoactivas / Factores etiopatológicos y clínicos

Factores etiopatológicos y clínicos

Es útil considerar que el problema de las adicciones es generalmente un trastorno nº 1, dentro de un trastorno nº 2, globalizante.

Por lo tanto, los abordajes psicofarmacológicos deberán dirigirse, en la fase aguda, al trastorno nº 1, o sea tratar:

- a) el retiro o la deprivación (withdrawal),
- b) la recaída (relapse),

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-2. Criterios de dependencia de las sustancias psicoactivas / Factores etiopatológicos y clínicos / Área cerebral de la recompensa

Área cerebral de la recompensa

La repetición del consumo de una sustancia, capaz de producir adicción, está determinada por la memoria biológica del placer que ésta produce.

Estudios experimentales en animales, utilizando microelectrodos en un lóculo específico del cerebro, permitió estimular diferentes zonas y descubrir el área donde se acumulaba la memoria del placer. Se la conoce como región cerebral de la recompensa (BRR, Brain Reward Region), donde se pueden diferenciar dos regiones:

1. Una región global: integrada por la sustancia nigra, el hipotálamo, el septum, la amígdala, el área ventral del núcleo olfatorio y una porción del área cingulada y el neocórtex.
2. Una región específica: integrada por el área tegmental ventral y el núcleo accumbens.

Si bien la BRR es rica en neuronas dopaminérgicas (DA), sólo un pequeño grupo de ellas, altamente especializado, es el encargado de llevar y transmitir la información y el almacenamiento de la recompensa, y de esta forma interesar al área rostro-caudal y mesolímbica.

El circuito de la recompensa puede dividirse en tres estaciones

La primera estación son fibras sinápticas del núcleo mesencefálico ventral, que contienen neuronas del cuerpo del sistema dopaminérgico mesotelencefálico ascendente. Estos axones corren a través de las áreas límbicas y corticales.

La segunda estación está constituida por neuronas DA mesotelencefálicas. Se activa neuroquímica y electrofisiológicamente por el abuso de sustancias. Las fibras dopaminérgicas mesolímbicas terminan en el núcleo accumbens y más específicamente en su caparazón lateral. Éste parecería ser el más relevante componente de la recompensa en el sistema DA mesotelencefálico ascendente.

La tercera estación está formada por las neuronas provenientes del núcleo accumbens, algunas de las cuales son gabaérgicas y/o encefalinenérgicas y, llevan la señal de recompensa hacia el núcleo pálido ventral.

A los psicofármacos específicos se los denomina hoy anti-deseo (anti-craving). El área implicada en la recompensa es predominantemente dopaminérgica, pero aun dentro de ella se pueden distinguir diferentes áreas de células ricas en dopamina.

Sólo algunas neuronas del sistema dopaminérgico (subsistema neuronal dopaminérgico de la recompensa), están específicamente implicadas en el mecanismo.

Existe un sistema de comunicación cruzada, que también interactúa con la región de la recompensa. En este sistema, están implicados numerosos neurotransmisores (GABA, CCK, opioides, glutamato, encefalinas, endorfinas, noradrenalina, dinorfina).

Si la recaída de un paciente adicto estuviese determinada por la falta de estimulación del área de la recompensa, la única forma de abordaje psicofarmacológico sería con antagonistas y agonistas del sistema DA. Sin embargo, el concepto de comunicación cruzada permite comprender por qué el uso de fármacos antihipertensivos, antiepilépticos o antagonistas opiáceos, alcanzan alguna eficacia en el tratamiento anti-craving de la adicción.

El abordaje farmacológico del craving deberá, entonces, tener en cuenta estos nuevos postulados, de forma tal de elaborar un plan que comprenda agonistas o antagonistas de la droga que produce la adicción. Ejemplos de ello es el éxito de la buprenorfina (agonista opiáceo) para pacientes adictos a la heroína y a la cocaína, el de la carbamazepina (al actuar sobre neuroesteroides específicos) y el de los IRSS (regulando el sistema serotoninérgico).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-2. Criterios de dependencia de las sustancias psicoactivas / Factores etiopatológicos y clínicos / Vulnerabilidad genética al consumo de drogas

Vulnerabilidad genética al consumo de drogas

Existen dos tipos de vulnerabilidades diferentes:

Vulnerabilidad de preferencia:

Es la vulnerabilidad que tiene un sujeto respecto a las acciones que la droga produce sobre él. Cada consumidor prefiere según su línea esquizoide (EZ), psicopática (PS) o depresiva uni o bipolar (UP, BP), una droga que funcione según sus necesidades. Así diseña un camino de predilección psicobiológico en la búsqueda de las emociones deseadas (searcher symptom). El sujeto queda fuertemente influenciado para la repetición del consumo de la droga que él mismo eligió (vulnerabilidad biotípica).

Vulnerabilidad de propensión:

Es una vulnerabilidad de características biológicas. Se observó en estudios experimentales con animales. Cierto tipo de ratones muestra mayor vulnerabilidad a los efectos de recompensa producidos por el consumo de etanol, nicotina u opiáceos. Otro tipo de ratas aprenden más rápido a autoadministrarse cocaína. En el mismo sentido, las ratas vulnerables a la autoadministración tienden a realizar tareas mucho más pesadas, que las ratas que no muestran tanta vulnerabilidad de propensión.

Estas investigaciones básicas se asocian a lo que se observa en la clínica y permitiría explicar por qué hay sujetos que aun habiendo probado sustancias adictivas, no quedan adictos. Mientras éstos tienen baja vulnerabilidad de preferencia y de propensión, otros inician un camino sin retorno, con un proceso de neuroaprendizaje de autoadministración, de alta vulnerabilidad.

Los estudios genéticos han propuesto a diferentes genes candidatos para marcar la vulnerabilidad a diferentes sustancias. Así se ha propuesto a los receptores D2 y D4, como relacionados con la vulnerabilidad genética al consumo de drogas. El receptor D2-Alelo B1 ha sido ligado a la vulnerabilidad genética para el consumo del alcohol (cap. 18, 18-4).

Aún no se ha podido determinar, por mapeo genético, cuáles son los genes candidatos a la vulnerabilidad para el abuso de sustancia. Los estudios en familias de adopción

demuestran que habría razones para suponer la existencia de factores genéticos en el uso y preferencia de sustancias adictivas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-3. Trastornos relacionados con opiáceos

14-3. Trastornos relacionados con opiáceos

Su antecedente más remoto data del año 2737 a. C., en China. Su uso se atribuye al emperador y farmacéutico Shen Nung, quien utilizaba la morfina para tratar el reumatismo, el beri-beri, la malaria y ciertos trastornos mentales.

En 1840, en Francia, Joseph Moreau fundó el Club des Haschischiens del cual fueron miembros, marcando una moda intelectual, famosos escritores como Gautier, Dumas, Baudelaire, Balzac y Víctor Hugo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-3. Trastornos relacionados con opiáceos / Opio

Opio

El rastro más antiguo de la adormidera *Somniferum album*, planta que produce el opio, se remonta al año 4000 a. C., en Uruk, baja Mesopotamia.

Los signos gil y hull significan: adormidera, el primero; y alegría, el segundo. Hipócrates hablaba de las propiedades medicinales de esta planta, y entre los primeros opiómanos encontramos a Marco Aurelio, que lo ingería diariamente facilitado por su médico privado, Galeno.

El opio es famoso por inducir guerras en 1839 (primera guerra del opio) y en 1842 (segunda guerra del opio), en las que Inglaterra luchó contra China para conseguir esa

temible planta.

El opio es el exudado de las cápsulas de las semillas no maduras de amapola (*Papaver somniferum*, planta de la adormidera). Tiene un aspecto lechoso y conforma el polvo que contiene varios alcaloides, entre ellos, la morfina, la codeína y la papaverina.

Entre estos alcaloides se distinguen dos clases químicas, bien determinadas: fenantrenos (morfina y codeína) y benzilisoquinolinas (papaverina).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-3. Trastornos relacionados con opiáceos / Morfina

Morfina

Fue utilizada en la guerra franco-prusiana en 1870, para aliviar el dolor de los heridos. Luego su uso se fue descontrolando y motivó que aparecieran, en 1871, las primeras toxicomanías iatrogénicas.

Es el producto de la combinación del opio seco con agua destilada, -que luego de su evaporación se la satura con amoníaco, y se separa la morfina en forma de cristales.

Este alcaloide pertenece al grupo de los fenantrenos, con un contenido de 10 % de opio. Su alta potencia analgésica lo ha convertido en el estándar de comparación en los tests de potencia antiálgica de las drogas modernas. Sus derivados son sintetizados en el laboratorio.

La dosis inicial para la terapéutica del dolor es de 10 mg de sulfato de morfina. Se presenta en comprimidos y en ampollas. Es una droga muy buscada por los adictos a opiáceos, tanto en Europa como en Estados Unidos, aunque es elegida como segunda alternativa. En nuestro medio, al no estar tan facilitado el acceso a la heroína, el sulfato de morfina, junto con otros derivados opioides -meperidina, dextropropoxifeno, nabulfina, codeína, buprenorfina, dextrometorfano, que contienen preparados farmacéuticos sustitutivos-, son algunas de las sustancias con mayor tendencia de uso peligrosamente adictivo.

Los adictos utilizan dosis bajas o moderadas de nabulfinas o morfina (8 a 10 mg) al buscar efectos de bienestar y euforia.

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-3. Trastornos relacionados con opiáceos / Heroína

Heroína

Heinrich Dreser fue quien, en 1874, sintetizó la diacetilmorfina, conocida en Inglaterra como las píldoras de "Tigre Feroz", "Dragón de Oro" o "Caballo Veloz". También se la fumaba en pipa -a la manera del opio- aunque su toxicidad era mucho mayor.

Con la acetilación de la morfina en las posiciones 3 y 6 (acetilación de los grupos OH fenólicos [C3] y alcohólicos [C6]) se llega a la diacetilmorfina o heroína, principal alcaloide del opio.

La equivalencia (por vía inyectable) indica que 1 mg de heroína es equivalente a 1,90/2,60 mg de sulfato de morfina. En los tests y pruebas terapéuticas, la heroína por vía intramuscular ha mostrado una eficacia dos veces más potente que la morfina en el tratamiento del dolor de los pacientes con cáncer.

La heroína tiene diferentes texturas y aspectos según el origen y forma de manejo y consumo. Puede presentarse en forma de píldoras color pardo, polvo blanco nieve y solución acuosa para la forma inyectable. En los tests de elección de drogas realizados en forma doble ciego, al comparar la heroína con el sulfato de morfina, la mayoría de los adictos en recuperación eligió, por sus efectos, la heroína. Podría presumirse que esta elección está relacionada con la mayor velocidad para atravesar la barrera hematoencefálica que posee la heroína.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-3. Trastornos relacionados con opiáceos / Codeína

Codeína

Es peligroso el uso de jarabes que contienen codeína en las familias que tengan algún miembro con riesgo de adicción.

La codeína, en forma de sulfato o fosfato, tiene una alta potencia analgésica y antitusiva. Por vía oral, una dosis de 30 mg de codeína es equivalente a 325 de aspirina.

En nuestro medio, es frecuente el uso -por los adolescentes consumidores de la codeína contenida en los jarabes de libre expendio, asociada a la marihuana.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-3. Trastornos relacionados con opiáceos / Dextropropoxifeno

Dextropropoxifeno

El isómero dextrorrotatorio propoxifeno es, en nuestro medio, un recurso adictivo utilizado con creciente frecuencia. La población de riesgo la constituyen:

- 1) adultos con historia de consumo moderado, que se hacen adictos luego de una intervención quirúrgica;
- 2) adultos de clase media o alta;
- 3) mujeres con trastornos depresivos y ansiosos, luego de intervenciones médicas u odontológicas;
- 4) clases bajas, generalmente grupos marginales, y
- 5) profesionales médicos.

Una dosis de dextropropoxifeno tiene aproximadamente un poder analgésico comparable a 600 mg de aspirina.

Pueden observarse fenómenos adictivos con dosis moderadas o altas. El riesgo de adicción en personas sin antecedentes de abuso de sustancias no es frecuente, y sería similar al riesgo con codeína. Las dosis, con el tiempo, tienden a ser aumentadas por los adictos, lo que hablaría de un efecto de tolerancia a las sensaciones buscadas.

La depresión respiratoria y las convulsiones se describen con dosis tóxicas. Es frecuente el uso de marihuana para incrementar la potencia de sedación, luego de la primera sensación de euforia y bienestar inducida. El uso de alcohol, como también de hipnóticos, es frecuente e incluye síntomas de confusión, fenómenos delirantes y obnubilación. La marihuana potenciaría los fenómenos alucinatorios, así como el alcohol elevaría el riesgo de depresión respiratoria.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-3. Trastornos relacionados con opiáceos / Dextrometorfano

Dextrometorfano

El dextrometorfano es el isómero codeínico del levofamol. Se ha demostrado su efectividad como antitusivo.

Se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina. Su potencia es similar a la de la codeína. La forma dextrógira está descrita como no analgésica ni adictiva.

En un informe realizado en el país, se señala el uso indebido de dextrometorfano en pacientes con edad promedio de 20 a 58 años, quienes buscarían el rápido incremento de la dosis, lo que indicaría un fenómeno de tolerancia. Entre los síntomas informados se describen: excitación, euforia, insomnio, confusión, etc.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-3. Trastornos relacionados con opiáceos / Aspectos farmacológicos

Aspectos farmacológicos

Sería absolutamente inadmisibles e inhumano que la mala interpretación de los fenómenos de tolerancia, dependencia y abstinencia, en el caso de opiáceos, influyeran en el momento de instrumentar una adecuada estrategia contra el dolor, fundamentalmente en pacientes con enfermedades graves en fase aguda. El tema "opiáceos y adicciones" no podría obviar la validación de su uso racional como terapéutica contra el dolor, ya que la incidencia por consumo demostró que de 30 pacientes tratados por dolor agudo, sólo dos manifestaron dependencia. Estos dos pacientes eran mujeres con historia previa de consumo. Estadísticamente, la capacidad de inducir dependencia por uso racional de opiáceos es baja; el paciente controlado por un médico que se vuelve adicto al ser tratado con analgésicos opiáceos no está descrito con frecuencia en la bibliografía internacional.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-3. Trastornos relacionados con opiáceos / Aspectos neurobiológicos

Aspectos neurobiológicos

En los últimos 15 años se han desarrollado contribuciones que han explicado con mayor detalle las funciones de los opiáceos endógenos, como las beta-endorfinas y los

neuropéptidos opiáceos (encefalinas, endorfinas, lipotrofinas). Se los relaciona con algunas enfermedades mentales, con las adicciones y con la memoria.

Hace unos años se creyó que la naloxona podría ser útil en la deshabitación del paciente adicto y en el mejoramiento de los esquizofrénicos. En relación con los receptores opiáceos, existen tres tipos en el SNC.: PI (μ), K (κ) y δ (delta).

Los receptores U (subtipo 1) estarían relacionados con la analgesia, y su estimulación con el sentimiento de bienestar. El pU (subtipo 2) se vincularía a la depresión respiratoria. Este receptor tiene alta afinidad para la morfina.

El receptor kappa también está relacionado con la analgesia y las sensaciones disfóricas. Los antagonistas opiáceos utilizados en las deshabitaciones carecen de actividad agonista para cualquier receptor.

Los ganglios de la raíz dorsal, el cuerno dorsal de la médula y el tálamo estarían implicados en la función antiálgica de los opiáceos, en tanto que se vincula el locus coeruleus y la amígdala al desarrollo del síndrome de abstinencia y de dependencia física.

Se atribuye a las vías dopaminérgicas la repetición psicológica del acto de incorporación de sustancia adictiva con fines placenteros. Las neuronas dopaminérgicas del área ventral tegmental y el núcleo accumbens están relacionadas con el "centro de gratificación".

Algunos estudios han demostrado que el uso de opiáceos induce cambios en el mecanismo del AMP cíclico, con repercusión en las neuronas blanco. El uso de opiáceos en una sola dosis elevada inhibe las descargas de las neuronas del locus coeruleus, y los antagonistas opiáceos las aumentan. La interrupción abrupta de la administración de opiáceos produciría una inhibición del locus coeruleus, dando lugar al síndrome de abstinencia.

La regulación ascendente que se produce con la administración aguda de opiáceos debería interpretarse como una respuesta compensadora a la inhibición persistente del sistema producida por ellos. El retiro de los opiáceos está relacionado con inhibición de la fosfodiesterasa, que se activaría de forma repentina y aumentaría los estímulos sobre el locus coeruleus. Este aumento de la regulación del AMP cíclico estaría relacionado con el desarrollo de la dependencia. Los cambios en la conexión de la proteína G y los mecanismos intracelulares podrían desempeñar un rol importante en el desarrollo de tolerancia. Se describen tolerancias de morfina de hasta 2 g por vía intravenosa, en un lapso de 2,5 horas, sin que se produzcan cambios significativos en las frecuencias cardíaca y respiratoria, así como tampoco en la presión arterial.

De allí, la importancia del uso de clonidina como agonista inverso alfa-2 para atenuar esta sintomatología de abstinencia.

También se señala una posible vulnerabilidad genética que, por deficiencia metabólica, induciría a la perpetuación de la dependencia.

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-3. Trastornos relacionados con opiáceos / Formas de administración

Formas de administración

Los fármacos opioides analgésicos se ingieren por vía oral. El sulfato de morfina, de liberación controlada, puede perder su cubierta protectora; por ello es una técnica altamente peligrosa, ya que se absorbería sulfato de morfina de manera súbita, con la consiguiente intoxicación aguda.

En relación con el opio, la forma más utilizada es fumarlo.

La heroína se consume por inhalación y en inyección subcutánea o intravenosa. Cuando es combinada con estimulantes, por vía intravenosa, se la conoce como "bola rápida" (speed ball).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-3. Trastornos relacionados con opiáceos / Destoxificación

Destoxificación

Los signos más comunes de intoxicación por opiáceos son anorexia, impulso sexual disminuido, hipoactividad, atención o memoria deteriorada, analgesia, somnolencia, lenguaje farfullante, convulsiones, alucinaciones, náuseas, vómitos, depresión respiratoria, hipotensión, bradicardia, miosis, euforia, sentimientos de bienestar (fase I), sentimientos altamente disfóricos (fase 2).

Los signos de abstinencia están representados por bostezos, diarrea, fiebre, piloerección, insomnio, náuseas, vómitos, deseo compulsivo de droga, sudoración, midriasis, lagrimeo, rinorrea, mialgias, etc.

La administración de dosis tóxicas de agonistas opioides se acompaña de "miosis pronunciadas"; estas pupilas puntiformes son un dato patognomónico.

Cuando existe asfixia se desarrolla, en lugar de miosis, una acentuada midriasis.

La sobredosis con opioides presenta una tríada característica de síntomas: miosis, depresión respiratoria y coma; puede haber también cianosis. Los valores de presión arterial que se mantenían normales disminuyen de forma progresiva. Existe flaccidez muscular y, ocasionalmente, se observan convulsiones. La muerte se produce por insuficiencia respiratoria.

Obviamente, estos síntomas deben ser tratados en una sala de emergencias con ventilación asistida y con utilización de antagonistas opioides, como naloxona.

Existen varios criterios para tratar la intoxicación crónica con opioides. La intensidad del síndrome de abstinencia depende de algunos factores: dosis usada, duración del uso, vulnerabilidad subjetiva, cantidad de uso (continuo, sin vacaciones adictivas), grado de deterioro neuroquímico y tipo de patología subyacente.

Las concentraciones plasmáticas de morfina y de heroína se encuentran francamente disminuidas a las 24 horas de su última toma. Por lo tanto, se las considera drogas de acción corta, en relación con la aparición sintomática de la abstinencia después de la última toma.

La fase crítica se produce entre las 48 y las 72 horas de la última toma. Los efectos de los opiáceos se pueden observar semanas, o aun meses, después de la última ingestión. Hay que diferenciar entre efectos a largo plazo y síntomas de abstinencia de comienzo temprano.

Los síntomas de abstinencia con drogas de acción prolongada, como la metadona o LAAM (alfa-acetil-metadol), podrían aparecer entre 24 y 96 horas después de su última ingesta.

Los síntomas de abstinencia a la meperidina pueden aparecer después de tres horas de la última ingestión, y alcanzar el pico sintomatológico entre ocho y doce horas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-3. Trastornos relacionados con opiáceos / Abordaje farmacológico de la destoxificación por opioides

Abordaje farmacológico de la destoxificación por opioides

Se han ensayado diferentes tipos de abordajes farmacológicos de la destoxificación; sin

embargo, sólo han resultado exitosos el uso del programa de metadona y el esquema de la destoxificación con clonidina, combinado o no con benzodiazepinas y naltrexona.

Pese al furor en la última década de la deshabitación por metadona, actualmente su utilidad está en discusión.

La clonidina no es un opioide ni un antagonista de los opioides; no tiene impedimentos legales para su uso, y actúa atenuando los síntomas de abstinencia por una vía farmacológica diferente de la de los opiáceos, y casi sin riesgos adictivos.

Las dosis varían de 0,3 mg a 2,5 mg por día.

Como antihipertensivo, las dosis oscilan entre 0,15 y 0,90 mg. Los esquemas propuestos para su uso en la destoxificación tienen una duración aproximada de 12 a 15 días, y las dosis se aumentan progresivamente hasta el día 42 o 5º y se mantienen hasta el día 10 u 11; luego se comienzan a retirar a un ritmo de 30 a 50 % por día. Se debe ajustar la dosis de clonidina según la severidad del cuadro, siguiendo un régimen de incremento y decremento que actuaría como pantalla protectora al buscar la cobertura de los síntomas más molestos de la fase aguda.

La tasa de recaídas para los opioides es alta. El uso de antagonistas opioides tiende a disminuir los riesgos de la recidiva, ya que al ocupar el receptor se consigue una atenuación o bloqueo de la acción de los opioides, de los efectos subjetivos y los de dependencia física.

La dosis recomendada de naltrexona es de 50 mg diarios, por vía oral. A diferencia de los norteamericanos, los europeos proponen un año de tratamiento con 350 mg, repartidos en tres tomas semanales, durante los primeros 5-6 meses. Para continuar, 300 mg repartidos en dos tomas durante los meses 62 a 8% dos tomas de 150 mg en los meses 82 y 92, y una toma única los días viernes, de 100 mg, en los meses 92 a 12º.

Este régimen ideal sólo se lleva a cabo en un bajo porcentaje. Los norteamericanos sostienen que muy pocos pacientes sobrepasan los sesenta días de régimen con naltrexona.

La instalación del programa con naltrexona se indica siempre luego del retiro de los opioides. Debido a su antagonismo, puede despertar fuertes síndromes de abstinencia al administrarse de forma conjunta con los opioides. La queja más frecuente es una ligera sensación de debilidad.

El acetilsalicilato de lisina y el citidin fosfato de colina se han usado en la destoxificación, ya que tendrían un efecto estimulador o liberador de opiáceos endógenos, sin afinidad por los receptores opioides debido a su vida corta.

Sin embargo, estos recursos no aparecen citados más que de forma aislada, y habría que esperar mayor información antes de utilizarlos.

También se cita el uso de dextropropoxifeno para el primer paso de destoxificación de morfina, y de hipnóticos y neurolépticos fenotiazínicos como tratamiento sintomático en

este período.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-3. Trastornos relacionados con opiáceos / Aspectos predictivos preventivos y psicofarmacológicos

Aspectos predictivos preventivos y psicofarmacológicos

La depresión ansiosa es la causa más frecuente de comorbilidad que aparece asociada al consumo de opioides

Los antidepresivos bloqueantes de la recaptación de noradrenalina deben ser utilizados con precaución, porque incidirían en la vía noradrenérgica -antes por inhibición (opioide), ahora por estimulación (antidepresivo), en tanto que los antidepresivos de acción sedante han sido de utilidad en la fase de mantenimiento.

Como en todos los abordajes de las patologías adictivas, la combinación de psicofármaco con psicoterapia mejora el porcentaje de prevención de las recaídas y mantiene al paciente durante un tiempo más prolongado en contacto con el equipo tratante. Esto es de gran utilidad, ya que el pronóstico depende de la extensión del tiempo de permanencia de paciente en el tratamiento, y de su duración.

El porcentaje de abandono de los tratamientos por parte de los pacientes usuarios de opioides es muy alto.

Los bloqueantes cálcicos se han mostrado ampliamente satisfactorios en la supresión de síntomas de la privación, pero se encuentran en fase experimental.

El MR-2266 y el U-50488h (agonista opioide) no serían antagonizados por la naltrexona.

El síndrome de las piernas inquietas ("patear el hábito") como también la piloerección y la rigidez (síndrome de "cold turkey" o "pavo frío") están más relacionados con el descenso brusco de las dosis del opioide que con el abordaje farmacológico. La reducción más gradual de la dosis y el uso de clonidina o de BZD reducen esta sintomatología.

La combinación de clonidina, lofexidine y del ácido valproico-de forma similar a la carbamazepina- se ha mostrado satisfactoria para reducir la sintomatología de la abstinencia, en la fase de nuevos abordajes de la destoxificación.

El dextropropoxifeno, propuesto como sustituto de la heroína, no es recomendable en

pacientes ambulatorios por las graves consecuencias respiratorias que podrían presentarse con el uso de alcohol.

La presencia de metabolitos de benzoilecgonina (metabolito de la cocaína) en un paciente, antes del retiro de opioides, es un predictor de mala respuesta al uso de clonidina.

En mujeres embarazadas consumidoras de opioides, el retiro de éstos dentro del primer trimestre del embarazo puede ser peligroso para el feto, ya que podría ocasionar el aborto.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-3. Trastornos relacionados con opiáceos / Tratamiento con buprenorfina

Tratamiento con buprenorfina

La buprenorfina, además de ser un potente analgésico, es de utilidad para la reducción del craving de cocaína, heroína, morfina, crack y nicotina. Es eficaz en la supresión de los síntomas de retiro (withdrawal) y de abstinencia relámpago a los opiáceos. Tiene menor efecto intrínseco como agonista opioide con una alta probabilidad de saturar al receptor.

Esta característica determina la disminución de la dependencia física y la utilización exitosa en la destoxificación a opiáceos mayores.

La dosis de mantenimiento para el paciente adicto a opioides es de 6-8 mg/día (hasta 32 mg/día) y con una duración de la efectividad entre 48-72 hs. Es una buena candidata que competirá en futuro cercano con la metadona.

El esquema antiálgico es de 0.3-0.6 mg por vía sublingual, IM o IV cada 6-8 hs. Los efectos secundarios en general son: sudoración, hipotensión, mareos, vértigos, vómitos, pérdida del apetito.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-3. Trastornos relacionados con opiáceos / Farmacología del paciente oncológico

Farmacología del paciente oncológico

El abordaje farmacológico del paciente oncológico se hará, según la etapa en la cual se encuentre. Los síntomas de depresión y ansiedad, desesperación y perplejidad, son los más frecuentemente observados cuando el paciente se entera de que posee una enfermedad oncológica.

Sin embargo, en otros estadios más avanzados de la enfermedad, los pacientes pueden evidenciar un profundo sufrimiento detrás de las diferentes obsesiones, que si bien muy probablemente actúan en forma defensiva, no dejan de ser un elemento de profunda mortificación.

Los opioides sin duda alguna representan fármacos de inestimable valor terapéutico, no sólo para el tratamiento del dolor, sino también para el bienestar del paciente. Si no hubo riesgo adictivo previo, las posibilidades de dependencia, en estos casos, son muy escasas.

El uso de sulfato de morfina está indicado en pacientes que cursan su enfermedad con dolor. Las dosis se ajustarán de acuerdo con la desaparición del dolor. Si se realiza un buen proceso de psicoeducación, la dosificación diaria será determinada, de manera conjunta, con el paciente. Cuando se les brinda la posibilidad a los pacientes de manejar sus propias dosis, ellos no tienden a realizar abuso de las mismas.

La dosis inicial es de alrededor de 10-30 mg cada 12 hs. Puede ser aumentada a 60 mg cada 12 hs, o a 100 mg cada 12 hs en pacientes que ya hayan desarrollado tolerancia. La dosis máxima es de 200 mg/día.

La morfina tiene interacción con los IMAO, con depresores del SNC, etc.

Las contraindicaciones relativas son: insuficiencia hepática grave, IMAO, alcoholismo, abdomen agudo de causa desconocida, primer trimestre del embarazo.

La morfina es un fármaco potente, cuya intoxicación es una emergencia médica. El lavaje gástrico es útil, hasta la 22 hora de post-ingestión si el paciente conserva la lucidez. En caso de pérdida de conocimiento y paro respiratorio, deberá estar vigilado en una unidad de cuidados intensivos. Se procederá a la intubación y a la administración de antagonistas opiáceos.

Un dato frecuentemente desconocido es que muchas de las formas de morfina se presentan en comprimidos de liberación prolongada. Ello puede producir un micro estado de impregnación o una alta eficacia antiálgica, en las primeras horas, con una declinación de la defensa contra el dolor, que en general sorprende y angustia al paciente.

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-4. Trastornos relacionados con las benzodiazepinas
14-4. Trastornos relacionados con las benzodiazepinas

En una encuesta sobre prescripción de psicofármacos que hemos realizado, se observó que los médicos no psiquiatras prescribieron benzodiazepinas (BZD) en una proporción más elevada.

Las benzodiazepinas tienen una indiscutible importancia en la farmacoterapia de las enfermedades psiquiátricas y no psiquiátricas. Por lo tanto, su elección debe estar determinada por una estrategia terapéutica, bien definida y delimitada, siempre bajo supervisión médica. Los ansiolíticos y los hipnóticos, juntamente con los analgésicos menores, son los fármacos que de forma más frecuente se utilizan como sintomáticos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-4. Trastornos relacionados con las benzodiazepinas / Tolerancia y dependencia
Tolerancia y dependencia

La tolerancia a las BZD y la dependencia de ellas constituyen un aspecto a tener en cuenta en el momento de la indicación. El tiempo de empleo de una BZD debe ser limitado y en dosis bien supervisadas. El riesgo de dependencia es de 1 entre 50.000 pacientes por mes de uso terapéutico.

No se recomienda la administración de BZD por un plazo mayor que ocho semanas. En relación con los hipnóticos, la recomendación se establece en un plazo no mayor que cinco semanas.

El desarrollo de la tolerancia ha sido bien demostrado para los efectos anticonvulsivantes y sedativos, pero es aún controvertido para los efectos ansiolíticos.

La ligadura de las BZD en el complejo GABA-receptor aumenta la actividad GABA (fenómeno de hiperpolarización), con un decrecimiento de la excitabilidad neuronal o incremento de la inhibición del tono del SNC (ver cap. 4, 4-10). Por lo tanto, los efectos están relacionados con el alcance de la ocupación del receptor

Estudios clínicos ponen el acento en diferenciar la dependencia de la adicción a las BZD. Si bien toda adicción implica una dependencia, no toda dependencia implica una adicción.

Clínicamente, para que exista adicción debe acompañarse del fenómeno llamado seeking behavior (conducta inapropiada de búsqueda y uso compulsivo de drogas). Rara vez las BZD producen adicción en pacientes sin historia previa de abuso de sustancias.

Sin embargo, sujetos sin antecedentes familiares ni personales de adicción pueden desarrollar dependencia de las BZD. Esta afirmación debería interpretarse a la luz de las modificaciones neuroquímicas y neurofisiológicas que inducirían las BZD en el SNC.

Mecanismos intrínsecos y extrínsecos sobre la actividad del receptor a las BZD estarían involucrados en el desarrollo del fenómeno de la dependencia. Si bien históricamente este fenómeno ha sido relacionado con la dosis y el tiempo de consumo, en la actualidad se intentan desarrollar otras explicaciones más profundas e inherentes a las modificaciones de los sitios de recepción (receptores).

El descubrimiento de agonistas inversos (RO-4513) es útil para revertir los comportamientos de intoxicación inducidos por etanol en ratas. Esto llevó a pensar la probabilidad de actuar en los sitios específicos de la ligadura de BZD para estudiar el fenómeno de dependencia. Así, por ejemplo, el receptor GABA-A (subtipo alfa, subunidad tipo 6) es relativamente selectivo para los antagonistas de la intoxicación alcohólica.

También la dependencia de las benzodiazepinas ha sido relacionada con una posible regulación descendente, que podría ocurrir durante el tratamiento. Asimismo, se relaciona la larga exposición a las BZD con un decremento de la función gabaérgica.

Esta ocupación crónica podría ocasionar lesiones y secuelas en el receptor, que llevarían invariablemente a relacionarlas con la tolerancia y la dependencia. También se describe un mecanismo llamado variación de receptor, que estaría relacionado con el uso crónico de BZD. Ésta incluiría la variación de las respuestas a los agonistas por los antagonistas

Los nuevos ansiolíticos no-BZD, como imidazopiridinas, ciclopirononas y azapironas, al actuar sobre otras partes del receptor gabaérgico, producirían disminución de los efectos colaterales y de los fenómenos de privación y dependencia.

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-4. Trastornos relacionados con las benzodiazepinas / Retiro de las benzodiazepinas

Fenómeno de supresión

Retiro de las benzodiazepinas

Fenómeno de supresión

Informes de la FDA de Estados Unidos revelan que el síndrome de supresión o abstinencia está asociado a las BZD de acción corta o a su discontinuación abrupta, en particular a las de alta potencia.

Un aspecto importante es que la privación presenta nuevos síntomas, que no se hallaban presentes antes de la enfermedad, debiéndose diferenciarlas del desorden de ansiedad generalizado.

Las BZD de acción corta pueden aumentar el fenómeno de rebote y el síndrome de abstinencia.

Cerca del 60 % de pacientes tratados con BZD durante un tiempo mayor que 6 meses, pero menor que 12, presentaron síndrome de abstinencia según la vida media de las BZD. Es así como se describieron síndromes de inquietud, rebote y nerviosismo "interdosis" para las BZD de acción corta y ultracorta.

Cuando la vida media de las BZD es intermedia o prolongada, los síntomas positivos de abstinencia pueden presentarse días o semanas después de la discontinuación, y algunos de sus efectos podrían extenderse hasta el primero o segundo mes luego de la supresión de las BZD (rara vez observado).

No son comunes las alucinaciones y los síntomas paranoides en el síndrome de abstinencia. Esto se debería a una hipoactividad de la dopamina central, ya que las BZD reducen las descargas de las neuronas dopaminérgicas.

El flumazenil, antagonista benzodiazepínico, se utiliza tanto para corregir la tolerancia y la dependencia como para contrarrestar la intoxicación aguda del receptor GABA-BZD.

Los pacientes que presentan adicción a las BZD asociada a trastornos depresivos tienen mejor respuesta al retiro de las BZD, en la fase de abstinencia, cuando se les administran antidepresivos tricíclicos en dosis superiores a 150 mg por día.

El 45 % de los pacientes abusadores de BZD, con desórdenes de pánico, presentan recaída del pánico cuando se suspenden las BZD. En estos casos, es aconsejable el descenso gradual de las BZD, con dosis bajas de imipramina.

En el caso de abuso de BZD y opioides (véase más adelante), se aconseja comenzar por el retiro de las BZD. Se atribuye mayor importancia a la disminución gradual y en un plazo prolongado que al cambio de una BZD de vida media larga para el retiro de una BZD de

vida media corta, más aún cuando existe comorbilidad asociada al TAS.

Un ejemplo sería si la dosis equivalente de 5 mg de diazepam es de 0,5 mg de alprazolam, esta última debería sustituirse por 10 mg de diazepam en la fase de privación. A su vez, superada la fase aguda y cuando aparezcan síntomas de insomnio, la utilización de L-triptófano estaría indicada. Si el insomnio no es reductible debido a la existencia de depresión ansiosa, pueden intentarse antidepresivos sedantes (mianserina, amitriptilina) por la noche. Se debe tener en cuenta el descenso del umbral convulsivo producido por los antidepresivos. Pueden ser de utilidad, para atenuar los síntomas de ansiedad corporal, la levomepromazina, la prometazina (en dosis bajas), así como los betabloqueantes.

Para la deshabitación del alprazolam ha sido utilizada la carbamazepina, ya que existe controversia acerca del uso del diazepam como sustituto del alprazolam.

La clonidina puede atenuar los síntomas de nerviosismo y agitación provenientes de la desinhibición gabaérgica en el momento del retiro de las BZD. Se debe prestar atención al control de la tensión arterial cuando se administran betabloqueantes.

Como para casi todas las adicciones, la carbamazepina (600-800 mg/d) resulta útil para el control de las recaídas. La asociación con antidepresivos o neurolepticos estará determinada por la patología subyacente al consumo de drogas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-4. Trastornos relacionados con las benzodiazepinas / Técnicas de retiro o supresión

Técnicas de retiro o supresión

Deberán ser tratadas por igual la adicción con síntomas positivos de búsqueda inapropiada como la dependencia a las BZD sin síntomas positivos de adicción.

El abordaje múltiple de equipos entrenados logra éxitos de acuerdo con la personalidad y la psicopatología del enfermo.

El primer 50 % de quita es menos dificultoso que el último 25 % de reducción total. En este grupo, la despoblación del receptor y el descenso gabaérgico en el SNC podrían ser las causas de los síntomas positivos de abstinencia.

Algunos esquemas prevén que el rango de reducción debe ser del 50 % de la dosis total por semana, con un control médico cada siete días si se logra una buena compliance. Otros comienzan con una reducción rápida del 40 % del total consumido en el primer día, y

el 60 % restante a un régimen del 10 % diario, aunque este descenso podría precipitar síntomas positivos de abstinencia.

Cuando se utiliza la sustitución por una BZD de acción prolongada, el esquema prevé dividir las dosis de la BZD en dos tomas diarias administradas en el día n- 1. En el día n2 2 se recomienda un descenso del 30 % seguido por un 5 % cada día posterior. El tiempo total de privación previsto para este esquema es de aproximadamente dos semanas.

Otros esquemas sugieren reducir un 25 % por semana, y cambiar a una BZD de acción prolongada ante el mínimo indicio de aparición de síntomas de abstinencia.

Por último, el que mejor parece resolver el problema de la privación es el esquema de Rickels, de 3 semanas.

La aparición de diaforesis, o alteración de los signos vitales, deberá ser tomada en cuenta para disminuir la velocidad del descenso.

La hiperorexia es un signo grave y un indicador de cuidado médico-psiquiátrico.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes

14-5. Trastornos relacionados con estimulantes

El proceso de trimetilación (cafeína) y de dimetilación (teofilina, teobromina) de las purinas tiene marcado efecto neurobiológico: alteración del AMP cíclico, inhibición de la enzima fosfodiesterasa, bloqueo de los receptores tipo adenosina, aumento del turnover de noradrenalina, dopamina y serotonina, alteración de la fase REM, aumento de la contractilidad cardíaca, etcétera.

Estos estimulantes son usados por los pacientes psiquiátricos de muy diversas formas: como reductores de fatiga, estimulantes y/o vigorizantes.

Un alto porcentaje del insomnio resistente se debe al consumo de cafeína en sus formas y dosis más diversas.

Para antagonizar sus efectos, se utiliza el alcohol como inductor rápido del sueño. Este efecto se consigue sólo por un corto lapso, porque el alcohol funciona como hipnoinductor (fase 1) y como despertador (fase 2).

La intoxicación por cafeína está descrita y puede ocasionar insomnio, nerviosismo, excitación, desasosiego, congestión facial, aumento de la diuresis. Estos síntomas de intoxicación pueden aparecer con dosis bajas, como 250 mg de cafeína (49).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Bebidas que contienen xantinas

Bebidas que contienen xantinas

El consumo diario de xantinas estimado en la población general es alto -170 a 200 mg de cafeína-, si se tiene en cuenta que con 250 mg pueden aparecer síntomas de intoxicación

La nuez moscada doméstica, al ser ingerida, produce efectos de obnubilación con cierto estado crepuscular de la conciencia. En dosis mayores, produce sensaciones de despersonalización y desrealización.

El simple consumo de dos nueces ralladas ya induce efectos subjetivos,

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Éxtasis

Éxtasis

La metilendioxi-metanfetamina es llamada popularmente "droga del amor" o "éxtasis". Fue descubierta por el químico Shuigin en 1964; aunque es un fármaco de síntesis, su principio activo guarda analogía con el de la nuez moscada, que es un derivado dioximetilénico o mescalínico.

Se la empleó en psicoterapia desde fines de los años '60, con resultados discutidos. Sus efectos duran de tres a seis horas, con dosis entre 80 y 160 mg, precedidos a veces por una leve náusea pasajera. Tiene cierta analogía con fármacos psicodélicos (LSD, psilocibina, mescalina). Fue una droga legal en Estados Unidos hasta 1985.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Cocaína

Cocaína

Las hojas del arbusto Erythoxylon Coca fueron usadas por la cultura chibcha, habitante de la actual Colombia.

Estaba tan arraigado el uso de la coca que las distancias entre un lugar y otro se medían en "cocadas", que era el tiempo que tardaba un nativo en masticar una bola de hojas de coca.

En la actualidad, es la droga más difundida y la de mayor consumo mundial. Su presencia revela una de las grandes preocupaciones del siglo XX, en lo que respecta a la problemática política, económica, social y cultural.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Crack

Crack

Es el clorhidrato de cocaína en su forma libre, liberada de los iones cloruros, quedando la cocaína como alcaloide libre, que aparece en el mercado de consumo a partir de 1981.

Se lo obtiene calentando la cocaína a presión hasta el punto de ebullición, de una solución acuosa de clorhidrato de cocaína con aminoácido y bicarbonato sódico, para alcalinizar y precipitar la base libre de la cocaína en forma de pasta. Esta, una vez seca, presenta el aspecto de porcelana, y triturada, parece escamas de jabón; funde a los 98 grados.

Generalmente se presenta en forma de gránulos o perdigones, con un peso de 125 a 300 mg (suficiente para una o dos dosis).

Se fuma pulverizada y mezclada con tabaco (marihuana, PCP o fentamina), en forma de cigarrillos; aunque también se puede fumar en pipa de agua como la base libre tradicional, pero no suele hacerse por ser engorroso y no traer ninguna ventaja adicional. En Estados Unidos se la llama crack en la costa este y rock en la oeste.

Farmacología de la aversión al crack

El uso de fármacos para producir aversión es una técnica empleada hace muchos años para el tratamiento del alcoholismo. Se intenta producir efectos desagradables una vez que se ingiere la sustancia de abuso, que va a generar interacción medicamentosa con la droga productora de aversión.

De esta forma se intenta modificar el comportamiento, a través de generar un reforzamiento negativo con un condicionamiento de aversión para que no se repita el consumo. Se han intentado diferentes esquemas farmacológicos para producir la aversión a diversas sustancias, en especial a la cocaína, pero hasta el momento los resultados no han sido satisfactorios ya que las respuestas obtenidas eran riesgosas.

El flupentixol puede causar efectos neurolépticos en dosis altas y efectos antidepresivos en dosis bajas. El decanoato de flupentixol puede desencadenar un estrés severo y transitorio, movimientos involuntarios, agotamiento muscular, y acatisia en fumadores de crack-cocaína, habiéndose descrito una tendencia a abandonar el hábito.

La acatisia se produce inmediatamente luego del consumo del crack. Los pacientes también se han quejado de síntomas extrapiramidales, disartria, mialgias y contracciones musculares. Tendría eficacia en reducir el uso de cocaína. Esto estará determinado por los efectos antidepresivos y por el bloqueo del receptor D1 que se logra en dosis bajas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Receptores dopaminérgicos. Su importancia en el abuso de cocaína

Receptores dopaminérgicos.

Su importancia en el abuso de cocaína

El núcleo accumbens es un área rica en dopamina. El sistema dopaminérgico es el más implicado en la adicción a la cocaína, aunque no el único. La adenilciclasa actúa como segundo mensajero produciendo la estimulación necesaria que derivará en la activación de terceros mensajeros, proteinoquinasas y calcio (ver cap. 1, 1-1).

La estimulación del receptor D2 no tendría los efectos sobre la adenilciclasa, que sí tiene

el receptor D1. Tanto el D1 como el D2 se van a acoplar a la adenilciclasa por una proteína G transmembranosa. Se ha propuesto que el receptor D2 es un marcador de vulnerabilidad para el consumo de cocaína.

Otros estudios establecen que la disfunción del sistema dopaminérgico está directamente asociada al riesgo de consumo, demostrando que los sujetos que tienen un desbalance en el sistema dopa, son fuertes candidatos a quedar adictizados si ocasionalmente se roban cocaína.

El receptor D1 es acoplado, vía proteína G8 y el receptor D2 vía proteína G8. Existen dos subtipos de receptores D1 conocidos como D1a y D1b. Este último es genéticamente homólogo al D5 y estaría fuertemente implicado al abuso de cocaína, ya que presenta mucha mayor afinidad a la dopamina que el receptor D1a.

El receptor D2 participa de la familia genética de los receptores D3 y D4. Si bien hay una homologación en la secuencia de aminoácidos, la misma se pierde en la porción intracelular de los mismos.

El receptor D4 se encuentra en un área estriatal específica (conocido por su afinidad con la clozapina). El receptor D3 está ubicado en el núcleo accumbens y en áreas adyacentes directamente asociadas a la BRR. En síntesis, se habla del desbalance del sistema dopaminérgico -como promotor del aumento del riesgo y vulnerabilidad al consumo de cocaína-, cuando están comprometidos los receptores D1b y D5 por un lado y del D2 y D3 por el otro. Ellos serían los responsables del craving, abuso y recaídas en el trastorno por consumo de sustancias.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la cocaína

Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la cocaína

La cocaína es un éster del ácido benzoico y una base que contiene nitrógeno. Su nombre químico es benzoil-metil-ecgonina. Con estructuras diferentes, comparte el género con los anestésicos locales (tetracaína, etidocaína, procaína, lidocaína, cocaína). Tiene acción simpaticomimética, aunque en dosis pequeñas es capaz de desarrollar efectos vagales. Su vida media plasmática es de una hora. Tiene importantes acciones pirogénicas, pudiendo aumentar la temperatura del cuerpo, signo que puede anunciar una intoxicación.

La cocaína tiene efectos nocivos sobre todo el organismo, en especial sobre el aparato cardiovascular. Dosis elevadas por vía intravenosa pueden producir la muerte inmediata

por arritmias.

Comparada con las anfetaminas, tiene un comienzo de acción más rápido, pero una duración de acción corta.

Las acciones farmacológicas o tóxicas sobre el SNC dependen de su grado de pureza. En la elaboración clandestina, las sustancias llamadas "de corte" son por lo general impuras y relativamente tóxicas. Además, se usan sustancias aumentadoras de volumen y peso, de aspecto muy parecido al de la cocaína, que contienen elementos químicos similares a los utilizados en las sustancias venenosas.

Las interacciones con otras drogas responden, en general, a la búsqueda de efectos compensadores y/o potenciadores; de esa forma no se deberá pensar en una asociación casual sino causal de las drogas entre sí.

La combinación clásica de marihuana con cocaína (además de ser la puerta de entrada habitual) es en sí misma la búsqueda de efectos potenciadores ansiolíticos y enarecedores de la conciencia. Esto es también válido para los efectos combinados con alcohol.

Es francamente llamativo el modo como los sujetos adictos, buscadores de sustancia, conocen la farmacocinética de manera empírica: combinaciones, cantidad, velocidad de potenciación con que antagonizar, y hasta -en los grupos de alto consumo- las técnicas de bloqueo inmediato para la sobredosis.

La vía de administración modifica la absorción de la droga. La biodisponibilidad es de 20-40 % para la forma oral o intranasal, y de 100 % para la vía intravenosa. La absorción aumenta con la inflamación así como también los efectos sistémicos.

La biodisponibilidad de la cocaína usada en vía oral está disminuida por el primer pasaje del metabolismo hepático. El pico máximo de los efectos subjetivos se alcanza aproximadamente 30 minutos después de la administración nasal, 75 minutos después de la oral y en los primeros 120 segundos con la vía inyectable. No existe correlación entre los niveles en plasma y las dosis administradas, ya que el comportamiento de la droga está afectado farmacodinámicamente por las diferencias individuales del organismo. En cambio, hay relación entre los niveles plasmáticos y los efectos subjetivos.

Los metabolitos de la cocaína son la ecgonina y la benzometilecgonina, de importancia en los tests de control de uso.

Sigue siendo poco claro cuál es el mecanismo del desarrollo de tolerancia, aunque se conoce que están implicados los sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos. El consumo de cocaína tiende a aumentarse, produciendo rápidos cambios nocivos en la personalidad que perduran hasta meses después de la última toma.

Personas cercanas al consumidor de cocaína testimoniaron su alteración de la conducta y los cambios en la personalidad. Estos cambios fueron observados en consumidores grandes, pequeños y hasta en los que la usan los fines de semana con fines recreativos. Es importante considerar que si bien la acción de la cocaína no es prolongada, el nivel de

activación, excitación y estimulación que posee puede generar cambios insospechados en la personalidad.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Determinaciones de laboratorio

Determinaciones de laboratorio

Se puede comprobar el consumo de cocaína, en un consumidor habitual o esporádico, dosando la cocaína y sus productos metabólicos en la orina, por diferentes técnicas, hasta varios días después de haberla ingerido.

- a) Técnicas por radioinmunoensayo (RIA): pueden detectar E-benzoilecgonina de tres a cuatro días después de la ingestión de cocaína.
- b) Técnicas cromatográficas (cromatografía líquida de alta presión): pueden detectar benzoilecgonina de 12 a 24 horas después de la última toma.
- c) Técnicas enzimáticas (EMIT, enzyme multiplied immunoassay technique): pueden detectar cocaína y sus metabolitos de 10 a 20 días después de su último uso..

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Aspectos neurobiológicos de la cocaína

Aspectos neurobiológicos de la cocaína

Muchos aspectos neurobiológicos aparecen modificados por el uso de cocaína. La información acerca de la acción neurobiológica de la cocaína es profusa, confusa y controvertida. Se puede observar, en diferentes publicaciones, que un neurotransmisor o una hormona aparecerá incrementada por la cocaína, y en otra leerse que sus efectos han producido un decremento de aquellas mismas sustancias, que en la primera publicación se señalaban aumentadas.

Efectivamente, estas dos publicaciones podrían ser verdaderas, si bien alguna de las dos parece transmitir una premisa falsa. Sin embargo, las informaciones (ya sean conteos,

dosajes o imágenes) pueden variar antes, durante y después del uso de cocaína. También sus efectos parecen ser dosis dependientes y, a su vez, dependientes del tiempo de exposición.

La cocaína parecería modificar el sueño REM y estar directamente relacionada con la reducción del tiempo total del sueño. Estas modificaciones comenzarían a regularse luego del tercer día del uso de cocaína.

Los relatos de síntomas tales como nerviosismo, movimiento de piernas, pesadillas e inquietud general son frecuentes en los usuarios de estimulantes. Los despertares frecuentes, como la sensación de haber sido apaleado al despertar, también se describen en el consumo de cocaína.

Los pacientes que utilizan anfetaminas y/o cocaína tienen experiencias subjetivas de no necesitar dormir. Muchos han manifestado dormir dos o tres horas por día durante un lapso prolongado de tiempo (más de tres años).

Estas alteraciones del dormir modifican la síntesis y liberación de neurotransmisores y hormonas, que afectan directamente a la vida cerebral normal. Es así como se han observado modificaciones en las determinaciones de la hormona de crecimiento, de la mayoría de los neurotransmisores, de la colecistoquinina, de la TSH y del 5-hidroxiindolacético.

En relación con el consumo de cocaína, aún no existe precisión acerca de cuáles serían los efectos sobre la función tiroidea. Los cuadros de consumo, en la fase aguda, parecerían relacionarse con un síndrome hipertiroideo observado en algunas formas de manía. En la fase de abstinencia, se ha podido observar hipotiroidismo similar al que acompaña a ciertos estados depresivos.

La vía dopaminérgica parece estar afectada por el uso prolongado de cocaína. La depleción de dopamina puede comenzar a recuperarse recién al mes de la última toma.

En estudios experimentales con animales se observó que cuando la vía dopaminérgica -y más específicamente la de los segmentos ventrales que poseen inervación dopaminérgica es destruida por la 6-hidroxidopamina, decrece la ingesta de drogas. Estos datos sugieren que los mecanismos de administración de cocaína están íntimamente relacionados con el normal funcionamiento de esta vía.

Los efectos activos de la cocaína en el cerebro se pueden observar en la inducción del comportamiento rotatorio en las ratas, a las que con anterioridad se les dañó el núcleo estriado con una neurotoxina. No es necesaria una nueva inyección de cocaína para estimular estas conductas rotatorias, ya que éstas tienden a permanecer durante largo tiempo, como una clara evidencia de la alteración cerebral inducida por drogas.

La destrucción del núcleo accumbens produce la atenuación selectiva del consumo de cocaína, pero no así el de otras drogas, como por ejemplo la heroína.

Se han podido relacionar las alteraciones en las determinaciones del ácido homovanílico

(HVA, metabolito de la dopamina) y del metoxifenilglicol (MOPEG, metabolito de la noradrenalina), con el deseo (craving) y con la recaída (relapse) en los consumidores de cocaína.

Se han encontrado valores anormales de HVA y de MOPEG en los momentos de mayor deseo de consumo de cocaína. Algunas investigaciones han confirmado que esta alteración precede a una búsqueda intensa de droga.

La cocaína puede modificar el requerimiento energético de glucosa y total del cerebro. En consumidores crónicos, se han observado disminución de la prolactina e incremento de los niveles plasmáticos de la hormona de crecimiento, luego de la privación.

Existe alteración de las enzimas metilantes sanguíneas, que a veces se puede comprobar en las psicosis tóxicas por cocaína, por la presencia de la dimetilriptamina aumentada.

Por otra parte, la cocaína potencia las respuestas de los órganos con inervación simpática a la noradrenalina, y en menor grado a la adrenalina. Según las dosis, la cocaína podría bloquear la captación de catecolaminas en las terminaciones nerviosas adrenérgicas. Este proceso de recaptación sería el responsable del cese de las acciones de los impulsos adrenérgicos y de las catecolaminas circulantes.

Se ha intentado relacionar la sensibilidad y el número de receptores con la recaída en el consumo de cocaína. Éstos aparecerían hiposensibles y reducidos en su número, en los momentos de máximo consumo. En cambio, en la abstinencia aumentarían su sensibilidad y su número, determinando así la apetencia o aumento del deseo y la necesidad de consumo.

Algunos autores sostienen que la duración y la severidad relativas de la hiperprolactinemia serían predictores que aumentarían el riesgo de recaídas, en el período de abstinencia. Este marcador biológico sería de utilidad como predictor del riesgo de recaídas.

Aparece también la depleción de la vía serotoninérgica. Los bajos niveles de serotonina plasmática o plaquetaria indicarían una disminución en el control de los impulsos, que podría llevar al consumo pero no por vía del deseo.

Se pudo determinar que los altos niveles de nicotina en los momentos de abstinencia actuarían sobre los receptores muscarínicos y dopaminérgicos, compitiendo o inhibiendo la acción de los neurolépticos.

Si se intentase suprimir el consumo de cigarrillos en un adicto, los síntomas de abstinencia podrían compararse a los del alcohol o a los de las BZD, aumentando así el riesgo de recaída en el consumo de cocaína o nicotina. La indicación más adecuada sería retirar la nicotina, luego de haber sido superada la fase aguda de la TFG de privación de cocaína.

En el caso en que la combinación sea cocaína más alcohol, los esquemas de detoxificación indican que debería instalarse al mismo tiempo, pero esto no responde a un criterio biológico, sino a una imposibilidad fáctica de aceptar el consumo de uno u otro,

en el ámbito de una internación.

Los "buscadores de sensaciones" están sobrerrepresentados en los consumidores de cocaína. El hábito alimentario de estos adictos es conocido como junk-food (comida de trastos o basura), refiriéndose a alimentos preparados y envasados de muy bajo poder alimentario.

En la fase de deshabitación propiamente dicha, esta falencia alimentaria debe ser corregida con un esquema nutricional apropiado que incorpore minerales, vitaminas, hidratos de carbono, proteínas, almidón, aminoácidos, etcétera.

Un perfil bioquímico de marcadores biológicos en el adicto mostraría el descenso de feniletilamina, metoxifenilglicol, ácido fenilacético y ácido 5-hidroxiindolacético. Sería también observable un incremento o agotamiento marcado de dopamina, noradrenalina y de sus respectivos metabolitos, según el momento en que se realice el dosaje. Finalmente la presencia de dimetilriptamina, de bufotenina y de o-metil-bufotenina se consideraría un marcador de riesgo.

Se ha descrito la acción panicogénica de la cocaína, en dosis variables, en los consumidores. En especial se observa la inducción de las crisis de pánico. Las crisis que se presentan son generalmente del tipo agorafóbicas y no siempre cesan con el fin del consumo. Este tipo de pacientes responde de manera satisfactoria con antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Criterios diagnósticos y epidemiológicos

Criterios diagnósticos y epidemiológicos

Se ha intentado, sin éxito, trazar una línea asociativa entre el uso de cocaína y su epidemiología. No existiría una fuerte razón para ligar el empleo de cocaína con una o más variables sociodemográficas tales como edad, status social, raza, religión, pertenencia cultural, nivel educativo.

Específicamente, el uso de cocaína aparece asociado a pacientes con trastornos depresivos, bipolares y con síntomas negativos del síndrome esquizofrénico. Algunos estudios revelaron que el 76 y 93 % de los consumidores eran personas que reunían criterios paradiagnósticos psiquiátricos.

A su vez, se pudo establecer que en esta población de pacientes psiquiátricos se encontraron:

- 1) depresivos, quienes valúan favorablemente los efectos eufóricos de la droga;
- 2) bipolares o ciclotímicos, que usan cocaína para regular las fases depresivas o maníacas;
- 3) con déficit de atención, quienes encontraron que la droga aumentaba la atención;
- 4) borderline, quienes usan la droga por prestigio social o para aumentar su autoestima, y
- 5) con personalidad antisocial.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Cocaína y embarazo

Cocaína y embarazo

La exposición prenatal a la cocaína está asociada a diversas alteraciones en el feto, en el recién nacido, y a ulteriores manifestaciones en el desarrollo de la adolescencia y de la vida adulta.

Los hijos de las madres que han consumido cocaína durante el embarazo, demuestran menor capacidad de atención, disfunción mnésica y aumento de la distractibilidad.

Muchos estudios sugieren que la madre adicta tiene alto nivel de abandono y descuido por su hijo. Sin embargo éste sólo se torna manifiesto cuando se lo compara con un grupo control durante los primeros tres meses. Luego de 6, 12 y 18 meses del post-parto, no hay diferencias entre madres normales y adictas.

El aumento de la actitud abandonónica en los tres primeros meses, está más relacionado con la mayor propensión a la depresión puerperal, que con la desidia de la madre adicta por su hijo. Esto tiene implicancias médico-legales, ya que muchas veces la disminución de la atención respecto de su hijo puede interpretarse como que la madre no desea a su hijo, por la desidia provocada por la droga. Estas madres tienen buena respuesta en 13 semanas, luego de n tratamiento farmacológico y psicoterapéutico, si se aborda de manera conjunta la depresión puerperal con el tratamiento anti-craving.

Siempre que las condiciones médicas lo permitan, la elección para el abordaje farmacológico será aquel que mimetice la acción de la N-metil-ergonina (cocaína).

La desimipramina y la nortriptilina son las drogas de primera elección. La dosis útil es muy errática, ya que la cocaína produce el deterioro del hepatocito por afectar el citocromo P450.

Es conveniente utilizar el dosaje plasmático. Se debe considerar la suspensión de la lactación.

La madre embarazada que consume cocaína y su familia deben estar informadas sobre el aumento del riesgo de nacimientos prematuros, la disminución de la talla gestacional, daños en el SNC y el aumento de niños nacidos muertos.

Los neonatos muestran un aumento de la vasoconstricción y disminución de la velocidad de flujo en la arteria cerebral anterior. Para algunos autores la cocaína cambia el crecimiento neural cerebral, el diseño de la formación sináptica, y la arquitectura cerebral del feto. Estos daños neurobiológicos recién podrían ser descubiertos clínicamente entre los 3 y 5 años de edad. Ello significa un importante aumento de la vulnerabilidad a una alteración de la conducta y a un deterioro del desarrollo. También hay casos descritos de síndrome de abstinencia a la cocaína durante la vida fetal.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Diagnóstico por neuroimágenes

Diagnóstico por neuroimágenes

Dado que el adicto considera a la droga como un objeto idealizado, y niega sus aspectos más deteriorantes, los estudios de diagnóstico por imágenes representan una herramienta de inestimable valor demostrativo. La certificación de las lesiones cerebrales pueden ser usadas a nivel psicoterapéutico para el paciente y su familia.

La tomografía cerebral computada (TAC), la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía por emisión de fotones (SPECT), son métodos objetivos y sensibles para medir la actividad de la enfermedad adictiva.

La aparición en la SPECT de zonas de hipoflujo y en la RMN de alguna región con signos atróficos deben alertar al equipo tratante, para realizar un exhaustivo trabajo de psicoeducación. Hay que comunicar al paciente acerca del deterioro actual y de las implicancias para el futuro respecto del envejecimiento prematuro del cerebro.

La conservación de la arquitectura y dimensión de las regiones, específicamente las frontales y órbito-frontales, es un elemento válido para establecer el diagnóstico y el pronóstico del paciente.

Estas técnicas son útiles como criterios diagnósticos y de pronóstico siempre que sea posible realizarlas.

Constituyen una referencia de inestimable valor de comparación, antes, durante y después del tratamiento, para formalizar un criterio pronóstico y un proyecto de vida futuro.

Muchas veces se aprecian signos directos o indirectos de atrofia cerebral y/ o hipoflujos característicos de lesión en regiones temporales, parietales o aun frontales.

Estas lesiones están ligadas generalmente a dos factores: tiempo de exposición y dosis consumida.

La planimetría medida de la atrofia cerebral dio diferentes resultados en los abusadores habituales de cocaína y en los que sufrieron crisis psicóticas o delirios.

Una de estas técnicas más avanzadas es la tomografía por emisión de positrones (PET). La fluorodesoxiglucosa marcada mide el grado de metabolismo cerebral regional y ofrece medidas directas sobre la actividad bioquímica cerebral.

Para la SPECT, la sustancia que se utiliza es el tecnecio inyectada de forma IV. 30 minutos antes del estudio. La cámara y colimador rotan alrededor del cráneo sin el efecto "túnel" conocido de las tomografías.

Cuando se estudian sujetos dentro de la primera semana de privación de cocaína, aparecen altos niveles de metabolismo global en el cerebro, y del metabolismo regional de los ganglios basales y la corteza órbito-frontal. Probablemente, este hipermetabolismo sea una consecuencia de la menor actividad de la dopamina cerebral.

Hay también una significativa relación entre el número de días desde el retiro de la cocaína y el metabolismo de la glucosa en la corteza órbito-frontal y de los ganglios basales. Algunos estudios (con PET) observaron un aumento de la glucosa en la corteza órbito-frontal y los ganglios basales.

La estimulación aguda con cocaína reduciría la tasa de metabolismo de la glucosa cerebral regional y global.

En estudios realizados en ratas con PET se pudo demostrar que los efectos agudos de la cocaína se relacionan con las dosis administradas:

- con 0,5 mg/kg se observan alteraciones en la glucosa restrictivas al córtex prefrontal y núcleo accumbens;
- 1 mg/kg determinó alteraciones en la sustancia nigra y la habénula, y
- 5 mg/kg produjeron cambios en el sistema extrapiramidal.

Las tasas de glucosa se correlacionaron positivamente con la actividad motora en el globus pallidus, sustancia nigra y reticulada y núcleos subtalámicos, y negativamente con la habénula lateral.

Se puede relacionar la actividad metabólica del córtex prefrontal y orbitofrontal con el deseo de cocaína.

Utilizando la SPECT se encontró, en sujetos consumidores de cocaína, un decremento del flujo sanguíneo cerebral, especialmente en el área del córtex prefrontal. A los 10 días de

abstinencia, se seguían observando valores descendidos del flujo sanguíneo cerebral. Se presume que la cocaína produce un espasmo de las arterias cerebrales, debido a la exposición crónica de su acción simpaticomimética. Repetida la SPECT 60 días más tarde, continúa el hipoflujo cerebral.

En consumidores crónicos de cocaína se encontró una disminución de la disponibilidad y recaptación del receptor postsináptico de dopamina en el estriado, cuando se utilizó la PET (marcado con N-metilespiroperidol). Este decremento parecería comenzar a recuperarse, luego de un intervalo de un mes libre de drogas.

Se llama memoria biológica a la información que quedará almacenada, aunque sea mínimamente en un área específica del cerebro, en una proteína especializada. La información puede provenir de un suceso estresante o de una sustancia química externa. Sería comparable a la que se utiliza en inmunología para designar la memoria de un anticuerpo por un antígeno específico, con el cual ya hubo en algún momento una reacción.

Hace poco se pudo explicar químicamente el deseo irrefrenable que surgía en consumidores, cuando volvían a consumir la droga de su preferencia (craving).

Con la PET se pudo demostrar un incremento del metabolismo de la glucosa en la región cortical, en el área límbica, en la parte dorsolateral del córtex prefrontal y en la amígdala, en sujetos normales y adictos expuestos al consumo de cocaína. Se atribuye la instalación del craving de forma inmediata, al aumento de la glucosa en los individuos normales y en los adictos que no lo poseían durante su abstinencia. Estas áreas trabajarían como un red interconectada, integrando aspectos biológicos, emocionales, cognoscitivos y medio ambientales, que conformarían patrones mnésicos-biológicos.

Tanto la SPECT como la PET, no muestran áreas específicas de hipoflujo. Sin embargo, con la PET aparece más frecuentemente hipoactividad en la región frontal y en el hemisferio izquierdo. El hipoflujo estaría más en relación con la sensibilidad idiosincrática del sujeto, que con la frecuencia y/o cantidad de droga consumida por el mismo.

Cada vez que un sujeto consume cocaína, pueden observarse hipoflujos que desaparecer entre 4 y 6 horas. Por reiteración en el consumo se pueden convertir en permanentes.

La SPECT tiene mayor sensibilidad que la PET para demostrar el daño multifocal de los hipoflujos en diferentes regiones cerebrales.

Con la PET, se puede observar un aumento del consumo de la glucosa en áreas corticales y en la región de los ganglios basales, en sujetos que están en la primera semana de abstinencia. Este aumento estaría relacionado con un síndrome de ansiedad por privación, que continuaría con un proceso de hipometabolismo frontal de la misma región, luego de 3 meses de haber iniciado la abstinencia. Existen correlaciones entre la sintomatología depresiva y un marcado hipoflujo frontal.

El craving estaría determinado por una disminución de la liberación de dopamina en el estriado, en contraste con un aumento a la respuesta del metilfenidato en el tálamo.

PSIKOLIBRO

Aunque se comprobó, con cocaína endovenosa, que la droga puede bloquear al sistema de transporte activo de dopamina, provocando una mayor liberación de la misma, con el consiguiente aumento del craving.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Accidentes cerebrovasculares y su relación con el consumo de cocaína asociado a los opioides

Accidentes cerebrovasculares y su relación con el consumo de cocaína asociado a los opioides

El consumo de cocaína, asociado a los trastornos por ansiedad generalizada, representan un incremento del riesgo de accidente cerebrovascular (stroke).

La cocaína produce una poderosa inhibición de la recaptación presináptica de catecolaminas. Ello ocasiona vasoespasmo arteriolar, con el riesgo de isquemias, infartos y hemorragias subaracnoideas cerebrales. Es posible detectar por SPECT, áreas isquémicas o infartadas en forma más precoz que con TAC. El uso frecuente de cocaína reduce el flujo cerebral en alrededor del 30 %.

Se producen efectos cardiotoxicos, por inhibición de la recaptación de noradrenalina a nivel de las fibras simpáticas terminales cardíacas. Con carbono 11-hidroxiefedrina se estableció que la cocaína produce una estimulación crónica catecolaminérgica e inhibe la 6-18f-fluronorepinefrina, modificando el transporte de noreadrenalina intracardíaca.

En el síndrome de abstinencia a opiáceos, participan receptores opioides y dopamínicos. Es de utilidad la buprenorfina en el síndrome de abstinencia a cocaína asociada a opiáceos. El uso de cocaína modifica indirectamente a los receptores opiáceos y, viceversa, el uso de opioides modifica a receptores dopamínicos. Fue significativo encontrar una fuerte correlación entre el binding a los opiáceos y la severidad del craving a cocaína, a los 4 días del consumo.

Si bien la cocaína no provoca generalmente un síndrome de abstinencia tan agudo como el de la heroína, en estudios comparados de forma global se ha verificado que es tres veces más letal.

Es alarmante el aumento de la tasa de mortalidad en las salas de emergencias por causa de la cocaína. La muerte generalmente se produce por hipercalcemia intracitoplasmática y/o por aumento de la contractilidad miocárdica con colapso cardíaco. Gran cantidad de estos decesos se deben al llamado uso recreativo de fin de semana. También se ha

informado de muertes súbitas, después de consumir dosis importantes de crack o cocaína.

La cocaína no produce dismorfia ni síndrome de abstinencia en los neonatos. El recién nacido presenta un 18 % de reducción del peso y de perímetro cefálico (este último asociado al alcohol).

El infante expuesto a la cocaína es delgado, hiperactivo e irritable. Este comportamiento puede deberse a la exposición a la cocaína durante el período de lactancia.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Tratamiento neurofarmacológico del abuso de cocaína

Tratamiento neurofarmacológico del abuso de cocaína

Los trastornos posconsumo más frecuentes de los adictos a la cocaína son:

- alteraciones del sueño,
- disfunciones sexuales, y
- trastornos del ánimo (distimias).

Los trastornos mentales provocados por la cocaína tienen diversas formas de aparición. El trastorno por intoxicación y el síndrome de abstinencia con ideación delirante (rush and crash) están descritos en la bibliografía como trastornos mentales por uso de sustancias, pero su evolución es favorable en el curso de una semana, y generalmente evoluciona con la interrupción del consumo y la toma de algunas medidas terapéuticas ya descritas.

En cambio, una sintomatología que cursa con deformación de la imagen corporal, ideación delirante persecutoria, alucinaciones de bichos que caminan por arriba o debajo de la piel son características de un trastorno llamado delirante por cocaína.

Es necesario abordar este trastorno farmacológicamente, ya que su curso puede durar semanas, meses y hasta sobrepasar el año.

La sexualidad del paciente consumidor de estimulantes (anfetaminas, cocaína, crack) se encuentra en general afectada: de modo grave en consumidores de largo tiempo de exposición y mucho más aún en aquellos que asocian los estimulantes al alcohol.

Los síntomas sexuales que aparecen son falta de deseo sexual o retiro de la libido sexual, dificultades de erección en los hombres.

La primera es, en general, de origen psicológico, pese a lo cual es aconsejable establecer un diagnóstico con consulta especializada. La electromiografía del cuerpo cavernoso y zonas pudendas es necesaria para verificar el estado de la vía de estimulación.

Los métodos de microinyecciones de papaverina local minutos antes de las relaciones sexuales o la utilización de prostaglandinas para las dificultades de la erección se han descrito últimamente.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Antidepresivos

Antidepresivos

El tratamiento del trastorno afectivo posconsumo es uno de los mejores para prevenir recaídas y una forma de demostrarle al adicto que es posible combatir la depresión con drogas éticas de uso médico, y con muy bajo riesgo.

De todos los antidepresivos probados, la desimipramina es el más efectivo. La bioquímica del post-consumo frecuentemente afecta a las vías dopaminérgicas y noradrenérgicas, con sintomatología depresiva concomitante.

La trancilpromina podría mostrarse efectiva en aquellos pacientes que parecen estar paralizados o inhibidos desde la suspensión del consumo.

El trazodone, por su acción serotoninérgica y noradrenérgica, ha sido probado con éxito en trastornos mixtos de depresión y ansiedad, que aparecen cuando el paciente ya ha pasado la etapa de desintoxicación y tiene que enfrentarse con tareas sociales de forma gradual (técnicas de exposición). Se lo administra en dosis bajas a moderadas repartidas 3 o 4 veces por día.

La cloimipramina presenta variados efectos anticolinérgicos, que son expertos en la captación de síntomas. Sin embargo, si es bien tolerada podría ser de utilidad para atenuar los síntomas compulsivos.

El agonista serotoninérgico parcial m-clorofenilpiperazina (m-CPP) tiene un efecto específico en la disminución del craving. El uso de cocaína produce una depleción y supersensibilidad de los receptores 5-HT postsinápticos, asociado al de dopamina y al de los opioides.

Se ha observado la utilidad de los IRSS, como por ejemplo la fluoxetina en dosis bajas (20 mg cada dos días). También podría ser útil en la reinstalación del deseo, probablemente por tener efectos indirectos sobre la libido al actuar como un activante o undesinhibidor del ánimo depresivo posconsumo.

Estudios experimentales permitieron demostrar, que ratas alimentadas con fluoxetina, redujeron la autoadministración de cocaína endovenosa. Clínicamente la fluoxetina inhibe el craving de los sujetos adictos con depresión.

La depresión asociada a la hiperprolactinemia es un predictor de recaídas.

La distimia oscila del 6 al 24 % en sujetos abusadores. El síndrome de abstinencia enmascara la distimia aumentando el índice de recaídas, ya que al no ser tratada, se convierte en un riesgo permanente de aumento del craving.

Se ha propuesto también a la desimipramina para el tratamiento del craving de cocaína, a la doxepina para el de los opioides y a la imipramina para el del alcohol.

En el caso de las perturbaciones del dormir, deben usarse con precaución los hipnóticos benzodiazepínicos, ya que pueden generar adicción con efectos de rebote o paradójicos.

La mianserina (siempre que no exista un bajo umbral epileptógeno) es más recomendable en estos pacientes en dosis entre 30 y 60 mg por noche, sola o asociada a la levomepromazina.

La utilización del L-triptófano puede tener dos objetivos: hipnoinductor y como precursor de la serotonina. La presencia de o-metilbufotenina o dimetilriptamina es un factor de riesgo que deberá ser tenido en cuenta en el momento de instalar la terapéutica psicofarmacológica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Antipsicóticos

Antipsicóticos

La medicación neuroléptica se impone en estos casos. Entre las fenotiazinas alifáticas usadas en dosis bajas, se indica la levomepromazina hasta 100 mg por día, repartida en 4 tomas. Tiene un amplio efecto protector, dada su vida media, que es de 4 a 8 horas. Se

puede combinar con clorpromazina y prometazina, siempre comenzando con dosis bajas, por la neurodesespecificación de la respuesta. Las dosis progresivas permitirán mantener un promedio ajustado a las necesidades individuales. Si el paciente no presenta respuesta, aun a dosis elevadas de antipsicóticos, habrá que realizar una pesquisa informativa toxicológica, ya que podría estar antagonizando o desnaturalizando la respuesta psicofarmacológica de los neurolépticos, con el uso de marihuana o con un consumo elevado de nicotina.

La tioridazina es también efectiva en el manejo del deterioro producido por la cocaína con trastornos paranoides de la personalidad. La cocaína, en general, exacerba esta sintomatología, y la psicoterapia combinada con dosis bajas a moderadas de tioridazina (20 a 150 mg por día repartidas en 3 o 4 tomas diarias) son en general suficientes para tranquilizar al paciente, frente a los estímulos que podrían actuar como precipitantes.

La clozapina redujo el uso de cocaína en animales de experimentación.

Si bien no existen restricciones para el uso de clozapina asociada a la desimipramina, hay que tener en cuenta que el paciente adicto es una paciente transgresivo y que es difícil que cumpla con los controles hematológicos, necesarios par el seguimiento de la clozapina (sólo existe un caso de síncope por esta asociación).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Litio

Litio

Cuando se comparó el litio con desimipramina y placebo, 44 % de los pacientes, a las 6 semanas, mostraron una respuesta a la desimipramina, 27 % al placebo y sólo 19 % al litio.

Además, cuando se encuestó a los pacientes, informaron que reconocían al litio por sus efectos antieufóricos, lo que provocaba un alto rechazo

Cuando el trastorno de abuso de cocaína, está asociado a trastornos maníacos, a historia familiar de trastornos bipolares y ciclotimias, el litio sólo o en combinación con otros psicofármacos puede ser de mayor utilidad.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Agonistas dopaminérgicos

Agonistas dopaminérgicos

El uso de agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, amantadina y L-dopa), se encuentra muy difundido en el tratamiento del abuso de cocaína. Sin embargo los resultados obtenidos muestran que su eficacia es limitada. Se aconseja su uso en combinación con otros psicofármacos (desimipramina).

La dosis recomendada es de 0.625 mg 3 veces/día, durante los 3 primeros días; 1.25 mg 3 veces/día, del 4º al 7º y de 2.5 mg 3 veces/día, del 8º al 10º.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Flupentixol

Flupentixol

El decanoato de flupentixol es un antagonista dopaminérgico en dosis altas; en dosis bajas provoca bloqueo de los receptores presinápticos, produciendo un aumento de la liberación de dopamina.

Se lo considera una alternativa, cuando los demás pasos hayan fracasado, debido a que provoca síntomas de privación importantes cuando se abusa de cocaína nuevamente.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos

relacionados con estimulantes / Amperozide

Amperozide

El amperozide es un antagonista 5-HT₂, que logró disminuir el consumo de cocaína en estudios en animales.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Antipsicóticos sigma

Antipsicóticos sigma

El receptor sigma opiáceo se localiza en el hipocampo y no es sensible a la naloxona. El antipsicótico remoxiprida tiene afinidad por el mismo. Lamentablemente fue dado de baja por producir discrasias sanguíneas. Ha sido reemplazado por el EDM-57445 que también posee similares efectos.

Este fármaco podría representar un recurso de utilidad para el tratamiento de la agitación hiperdopaminérgica en la fase aguda del uso de cocaína. Intenta emular la acción de los antipsicóticos clásicos, pero sin los efectos adversos extrapiramidales conocidos. Los cocainómanos son muy sensibles a los movimientos anormales farmacológicos y al síndrome neuroléptico maligno.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Buprenorfina

Buprenorfina

La buprenorfina se utiliza en la deshabitación a la morfina. Se trata de un agonista parcial opiáceo que disminuye el craving de cocaína en sujetos que han consumido derivados de la heroína.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Anticonvulsivantes

Anticonvulsivantes

La carbamazepina, además de ser útil en la profilaxis de las recaídas, tiene un efecto positivo sobre el ánimo al mejorar el control de los impulsos. Disminuyó el autoconsumo y la búsqueda de cocaína en animales de experimentación.

La carbamazepina puede producir un aumento de la presión sistólica, acortamiento del QT defectos en la conducción y bloqueo bifascicular cardíaco. Si bien la frecuencia de aparición es baja, el paciente adicto a la cocaína, puede estar expuesto a la hipercalcemia intracitoplasmática cardíaca.

No existen datos estadísticamente significativos entre los grupos que recibieron placebo y carbamazepina.

Las dosis recomendadas como anti-craving son altas (no menor a 600 mg/día).

El ácido valproico ha sido ensayado con éxito en sujetos abusadores de cocaína y crack. Se pudo mantener la abstinencia no sólo durante el período de toma, sino 6 semanas posteriores a la discontinuación del mismo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Interacciones medicamentosas

Interacciones medicamentosas

Dadas las frecuentes recaídas de los pacientes adictos que reciben medicación, es conveniente considerar las interacciones farmacológicas y en especial las cardiovasculares durante el uso de antidepresivos (cuadro 9).

La desmipramina en combinación con cocaína aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

El uso de neurolépticos está asociado al aumento de probabilidades de aparición de distonías agudas, dosis dependiente.

Con respecto al parkinsonismo, no ha sido registrado que el uso crónico de cocaína aumente los factores de riesgo en sujetos que reciben neurolépticos por tiempo prolongado.

La disquinesia tardía, que empeoraría en los sujetos abusadores que reciben neurolépticos, mejora con el uso de derivados de la marihuana.

La estimulación de los receptores alfa-2, en presencia de un antagonista alfa-1, como la clozapina, podría producir un rápido decremento de la presión arterial. En un sujeto consumidor, medicado con clozapina, provocó síncope cardíaco. Por tal motivo no se recomienda el uso de clozapina en pacientes esquizofrénicos que abusen de cocaína.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Tolerancia y abstinencia

Tolerancia y abstinencia

No se describen a menudo síndromes de abstinencia fatales como los que se pueden observar en abusadores de opioides y/o sedantes y barbitúricos. Los efectos de la supresión brusca de cocaína pueden incluir irritabilidad, fatiga extrema, hambre, alteraciones de la temperatura, náuseas, retardo psicomotor. Estos efectos pueden tratarse con levomepromazina, bromocriptina o diazepam.

El síndrome de abstinencia podría durar varias semanas y su pico máximo se alcanza entre las 48 y 72 horas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Psicofarmacología de la abstinencia

Psicofarmacología de la abstinencia

El síndrome de abstinencia puede presentarse como un cuadro psicótico. En este caso, el esquema sugerido es utilizar antipsicóticos, como haloperidol, 2 a 5 mg, cuatro veces por día hasta el cese del cuadro. Este esquema utiliza la vía dopaminérgica para antagonizar el cuadro psicótico. El uso de antipsicóticos que actúan por vías alternativas, como la ritanserina, el risperidone, el zuclopentixol, está aún en estudio. Se han usado numerosos fármacos para el tratamiento de la abstinencia: pergolide, feniletilamina, triptófano, trazodone, desimipramina, etc., fundamentalmente para evitar la recaída y disminuir el deseo impulsivo de cocaína.

Básicamente, el tratamiento de la abstinencia de la cocaína es prevenir la recaída (relativamente alta al año), y procurar el alivio o la disminución de los deseos impulsivos y compulsivos de la búsqueda de la droga.

La depleción de la dopamina, con la resultante hipersensibilización del receptor, se ha propuesto como la base del retiro de cocaína.

Además, la depleción de cocaína produciría un decremento de las vesículas presinápticas con la concomitante disminución del turn-over de dopamina, que elevaría el deseo de cocaína. El uso de amantadina, bromocriptina y pergolide (agonistas dopaminérgicos) se propone como base en la superación de estas alteraciones.

La fluoxetina está también indicada en la deshabitación de pacientes cocainómanos y adictos a la metadona.

En relación con la serotonina y el control de los impulsos, se pensó que ésta podría tener una eficacia significativa en la fase de abstinencia. Sin embargo, el temor de producir una acción estimulante (switch) condujo a revisar el concepto. Los IRSS han demostrado una notable eficacia en el tratamiento de la depresión inducida por uso de drogas. Su empleo estaría indicado en el tratamiento de los síndromes depresivos posconsumo que se presentan luego del uso crónico de estimulantes y, en particular, de anfetaminas o derivados más alcohol.

La asociación de 20 mg de fluoxetina con 600 a 800 mg de carbamazepina ha demostrado tener una alta eficacia terapéutica en la fase de mantenimiento del tratamiento por abuso de anfetaminas. En relación con la desimipramina, su uso está propuesto en los programas de recuperación del paciente consumidor de anfetaminas en dosis similares a las utilizadas en los tratamientos antidepresivos.

El litio parece responder como atenuador de la sintomatología eufórica, producida por las anfetaminas.

Se ha comprobado que el uso de precursores y agonistas de la serotonina (L-triptófano, quipacine) disminuye el consumo de cocaína en las ratas.

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Sobredosis de cocaína

Sobredosis de cocaína

La hipertermia puede aparecer con sobredosis de agentes simpaticomiméticos. Se han detectado temperaturas de hasta más de 40 grados para las que no se pueden utilizar aspirinas ni antipiréticos, porque éstos podrían elevarlas aún más. Se deben utilizar métodos exógenos de enfriamiento: mantas hipotérmicas, humedecer regionalmente al paciente con paños de agua a temperatura ambiente, pues no debe ser fría para evitar la vasoconstricción brusca. Se debe mantener al paciente controlado, sin intentar llevarlo bruscamente por debajo de los 38 grados, y considerarlo en todo momento como un enfermo en crisis aguda de cuidados intensivos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Anfetaminas Grupos de riesgo

Anfetaminas

Grupos de riesgo

El uso de estimulantes, similares o derivados de las anfetaminas, ha quedado relegado y está extremadamente restringido. Sin embargo, existen grupos de riesgo que tendrían altas posibilidades de caer en su consumo abusivo. Entre ellos, hombres y mujeres (más frecuentemente mujeres) con sobrepeso, expuestos al consumo de anfetaminas como anorexígeno, para lograr rápida pérdida de peso. Esto no siempre es conocido por el paciente, ya que muchas veces se prescriben anfetaminas encubiertas con otros nombres o disimuladas en la larga lista de otros preparados, magistrales o no.

Este grupo, además del sobrepeso, presenta un trastorno depresivo asociado, y el uso de anfetaminas como estimulante es una tendencia peligrosa y frecuente.

Otro grupo de riesgo, muy poco conocido, es el de los adolescentes que practican deportes de alta competencia. Estos adolescentes, que están sometidos a exigencias de rendimiento, eficacia y tensión psicológica, son inescrupulosamente convidados con anabólicos y/o estimulantes para reducir la fatiga de combate (término médico utilizado por los grupos comando en la guerra de Vietnam). El consumo de los jóvenes universitarios para aumentar supuestamente su rendimiento frente a exigencias de exámenes fue una vieja práctica que condujo a la adicción.

Sin embargo, en la actualidad puede ser el inicio del consumo de sustancias y de desarrollo de trastornos por abuso. El consumo enmascarado debe investigarse al entrevistar a jóvenes que pertenezcan a alguno de estos grupos mencionados.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Alucinógenos

Alucinógenos

Es importante que los equipos terapéuticos que traten este tipo de pacientes puedan ofrecerse como "cuerpo-equipo", para poder contener las sensaciones de fragmentación por las que atraviesan estos enfermos. Éste es el recurso terapéutico más útil en el momento en que sea necesario "apagar" los síntomas de una reacción de pánico por un "mal viaje", o la precipitación de un "viaje espontáneo sin consumo" (flash back).

Los esquemas psicofarmacológicos propuestos para estos pacientes tienen un alcance limitado y una indicación muy circunscrita.

Algo similar a lo que ocurre en los consumidores de opiáceos -como el síndrome del "pavo frío" (cold turkey), en el que es fuertemente antagonizable con acompañamientos terapéuticos y personal de enfermería entrenado- se observa en el tratamiento del que presenta delirios o una reacción de pánico debido a la ingestión de altas dosis de LSD.

La técnica de no dejar solo al paciente en ningún momento, corregir los defectos de las representaciones y de las modalidades de relación con el mundo externo y, fundamentalmente, esforzarse en convencerlo de que no se está volviendo loco y de que sus intenciones cederán en las próximas horas, es parte de lo que el personal entrenado deberá efectuar.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / LSD 25

LSD 25

En 1938, Hoffman y Stoll, investigando extractos del cornezuelo de centeno en los Laboratorios Sandoz, aislaron la dietilamida del ácido lisérgico 25 (del alemán Lyserg Saure Diethylamid y 25, porque fue el vigesimoquinto compuesto aislado en aquella oportunidad).

El 16 de abril de 1943 se descubren sus propiedades alucinógenas, al ingerirlo Hoffman -por accidente- en pequeña cantidad.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Aspectos farmacológicos

Aspectos farmacológicos

Fue usado alrededor de 1960 por algunas corrientes psicoterapéuticas para facilitar las indagaciones inconscientes en las terapias grupales de la época.

La regulación, hasta 1970, era similar a la de la heroína; hoy su uso se encuentra absolutamente restringido.

Los efectos farmacológicos, al margen de los efectos psicodélicos conocidos, incluyen dilatación pupilar, taquicardia, hiperreflexia, temblor, debilidad muscular y aumento de la temperatura corporal.

Con dosis pequeñas entre 15 y 30 mg se consiguen efectos significativos sobre el SNC: sensaciones de despersonalización, alteración de la objetividad, ilusiones visuales, macropsias, micropsias, alucinaciones auditivas (no tan frecuentes), alteraciones sensorio-perceptivas, sensación de bienestar y euforia, etcétera.

La tolerancia a los efectos perceptivos se desarrolla de forma rápida y tiende a

desaparecer luego de 3 a 4 días. Estaría determinada por la regulación descendente de los receptores que interactúan con el ácido lisérgico.

El desarrollo de la tolerancia alcanza altos niveles para los efectos psicológicos y más bajos para los cardiológicos. El uso repetido de ácidos es poco frecuente; en general, los adictos los utilizan como drogas de compañía, con uso intermitente, si bien es cierto que también existen adicciones crónicas a los ácidos.

La tendencia a combinar el LSD con marihuana y estimulantes (cocaína y anfetaminas) es frecuente.

Los efectos psicofarmacológicos buscados por los adictos con los alucinógenos es el "viaje". Éste tiende a ser una conducta adictiva o hábito con una frecuencia de repetición, que varía con consumo interrumpido por semanas o meses.

El LSD posee tolerancia cruzada con mescalina y psilocibina, sin tolerancia cruzada con anfetaminas o marihuana.

El "mal viaje" es una reacción de pánico con alucinaciones egodistónicas, que el sujeto recuerda con desagrado y con miedo.

En general, este tipo de reacciones o "mal viaje" suelen observarse con un consumo muy alto de marihuana y LSD. Generalmente, estas reacciones ocurren en el adicto terminal o en el adicto novato por falta de experiencia.

Es rara la muerte por consumo de LSD; sin embargo, existen casos con sobredosis fatales. El consumo de LSD puede inducir a una reacción psicótica en personas con alta vulnerabilidad bioquímica (teoría de la o-metilbufotenina). El suicidio es frecuente en las reacciones psicóticas agudas o en el "mal viaje".

La inducción a depresiones graves, producidas por consumo de alucinógenos, estaría relacionada con su interacción en el nivel de los receptores serotoninérgicos.

En contraposición con otras drogas, por ejemplo, la cocaína, las reacciones de mal viaje, la capacidad autoagresiva o heteroagresiva y la inducción panicoagénica tienden a reducirse cuando la droga se emplea en grupos.

El éxtasis o MDMA fue una droga que hasta 1980 no se encontraba prohibida y era frecuentemente usada de forma recreativa por estudiantes universitarios. También fue usada en tratamientos psicoterapéuticos, pero declinó su continuación por considerársela altamente adictiva.

La tendencia a producir dependencia física y síndromes de abstinencia es menor que con otras drogas.

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Aspectos neurobiológicos

Aspectos neurobiológicos

El LSD parecería actuar en los receptores 5-HT Su mecanismo de acción sería como agonista o agonista parcial del receptor 5-HT2.

El 5-HT2 posee una estructura molecular de 466 aminoácidos, y tiene efectos sobre la ansiedad, el hambre, el sueño, la sexualidad, la temperatura, etcétera.

Los efectos de la ketanserina, un antagonista 5-HT2, estarían disminuidos con la administración de LSD, ya que éste produciría una disminución de la unión de la ketanserina con el 5-HT2.

La bufotenina es una sustancia psicotóxica y alucinógena. Es frecuente observar reacciones alucinógenas con un comportamiento extraño en los perros "caza-sapos" al caer la tarde en los días de verano. Los perros, por diversión, persiguen a los sapos y les hincan los dientes; así se ponen en contacto con una sustancia tóxica que se encuentra en la dermis y epidermis del sapo (la bufotenina, proveniente del sapo). El hombre de campo describe la reacción del perro que incluye un conjunto de comportamientos extraños como consecuencia del contacto oral con la bufotenina. Ésta no es dosable en sujetos normales, ya que su presencia en general es inferior a 0,5 mg/100 ml.

El paciente consumidor crónico de marihuana podría aumentar estos niveles de bufotenina y/o dimetiltriptamina. Si a ello se le asocia un consumo frecuente de alucinógenos, la aparición de psicosis tóxica adictiva no sería rara. Su gravedad dependerá del tiempo de exposición a las sustancias adictivas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-5. Trastornos relacionados con estimulantes / Aspectos psicofarmacológicos

Aspectos psicofarmacológicos

Los esquemas psicofarmacológicos se basan fundamentalmente en la supresión de toda

sustancia psicoactiva, durante el período de lavado y de desintoxicación:

- a) Profilaxis de los trastornos compulsivos. Se utilizará el diazepam, entre 10 y 20 mg, con tratamiento específico cuando el paciente presente historia convulsiva.
- b) Delirio por intoxicación. Debido al uso de alucinógenos se presenta generalmente con alucinaciones, agitación, ideas de persecución. Las autoagresiones y heteroagresiones son muy frecuentes en estos casos. El paciente debe estar vigilado y ser medicado con haloperidol con dosis de 2 a 10 mg por vía intramuscular. Se deben cerrar o trabar las ventanas si el paciente no está internado. La ideación delirante de ser un pájaro, las percepciones visceroperceptivas y sensoriperceptivas de ser más liviano que el aire, le dan frecuentemente la sensación de poder volar y entonces intenta arrojarse desde grandes alturas.
- c) Síndrome de reacción por "mal viaje" * En general es bien controlado con asistencia cuidada personal y utilización de 10 a 30 mg de diazepam por vía oral. No deberá confundirse el temor del paciente a volverse loco con un síndrome psicótico. El uso de antipsicóticos debe quedar reservado para la asistencia del paciente una vez que se hayan detectado síntomas de reacción psicótica.
- d) "Viaje espontáneo" (flash back). Son sensaciones y percepciones desconcertantes, debidas al estado tóxico, que aparecen de forma espontánea en pacientes que han consumido sustancias adictivas, en especial alucinógenos. Este tipo de reacciones pueden presentarse en pacientes sugestionables, hasta en un 25 %. La reacción básicamente consiste en la aparición abrupta, y sin que medie consumo alguno, de "un viaje". Los contenidos pueden ser placenteros o displacenteros. En general, cuando son displacenteros, el paciente tiende a asustarse mucho. Pueden estar precedidos o activados por un agente estresante del medio ambiente. Se ha descrito que el uso de fenotiazinas podría ayudar a desencadenar este tipo de cuadros. Para el tratamiento de la agitación está indicado el uso de diazepam. Es conveniente verificar estrictamente la supresión del diazepam, luego de la fase aguda.
- e) Abuso de trihexifenidilo. Se produce hasta en un 17 % de los abusadores generales. Con el biperideno, es la medicación anticolinérgica más usada por los adictos. El trihexifenidilo es la medicación más utilizada por los consumidores de alucinógenos (aunque en la actualidad se observa un incremento notable del uso de esta sustancia por los adictos en general). La intoxicación anticolinérgica aguda debe ser considerada una emergencia médica y tratada con colinérgicos.

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-6. Trastornos relacionados con cannabinoides. Marihuana

14-6. Trastornos relacionados con cannabinoides. Marihuana
Marihuana

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-6. Trastornos relacionados con cannabinoides. Marihuana / Aspectos farmacológicos

Aspectos farmacológicos

La marihuana contiene más de 400 compuestos psicoactivos. Además del delta 9-tetrahidrocannabinol (THC) como agente más psicoactivo de esta droga, incluye 60 cannabinoides. Los tres más abundantes incluyen el cannabinal (CBN), el cannabidiol (CBD) y varios isómeros del tetrahidrocannabinol (THC).

Los cannabinoides interactúan con los lípidos de las membranas celulares, producen una alteración en la síntesis de las prostaglandinas y tienen una elevada afinidad por el hígado y el cerebro.

Los cigarrillos de marihuana constituyen la forma más típica de consumo. El porcentaje de la cantidad de tetrahidrocannabinol encontrado en los cigarrillos de marihuana oscila entre 10 y 100 mg.

Puesto que el THC y sus metabolitos son altamente liposolubles, es difícil establecer correlaciones entre los niveles de droga en plasma y sus efectos psicobiológicos. El metabolismo de THC es afectado por la alta liposolubilidad de la droga.

El metabolito más importante es el 11-hidroxi-THC, pero existen más de 20 metabolitos que tienen efectos fisiológicos y psicológicos.

En relación con la absorción y la biodisponibilidad del THC, ambas dependen no sólo de la potencia y la cantidad de droga contenida en un cigarrillo, sino de la técnica y la velocidad utilizada por el fumador, variando ésta entre 2 y 50 %.

La biodisponibilidad del THC oral es de 4 a 12 %, la concentración plasmática máxima se alcanza entre 7 y 10 minutos y los efectos subjetivos máximos, entre los 20 y los 30 minutos.

Una vez alcanzadas las concentraciones máximas, hay dos fases: una de declinación rápida y otra lenta. La vida media de eliminación es de 30 horas, pero la fase terminal de alimentación lenta permite encontrar vestigios de THC en la orina días y hasta semanas después de su ingestión. Estos datos se pudieron corroborar, ya que fumadores de marihuana reprobaban en un 94 % una prueba de sobriedad en la ruta, 90 minutos después de fumar, y el 60 % 150 minutos más tarde.

Estudios en simuladores de vuelo demostraron que la marihuana decrece el juicio adecuado para la resolución de situaciones problema planteadas por los códigos de seguridad aeronáutica. Para estos casos, los efectos adversos se mantienen 24 y 48 horas después del uso de marihuana.

Para antagonizar estos efectos, es común el abuso de pemolina y altas dosis de cafeína, con aumento de las alteraciones en la percepción y la coordinación motriz, ya que la marihuana causa una específica alteración en la detección visual de los estímulos lumínicos y un empobrecimiento en la capacidad de discriminar colores.

Además, este dato debe ser tenido en cuenta en lo que respecta al posible antagonismo descrito del THC con los neurolépticos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-6. Trastornos relacionados con cannabinoides. Marihuana / Tolerancia y dependencia física

Tolerancia y dependencia física

Existe tolerancia desarrollada por el uso repetido del consumo. Informes provenientes de muchos países de Oriente indican que un número regular de usuarios de hachís consume cantidades de THC que produciría efectos tóxicos en la mayoría de los consumidores de Occidente.

El desarrollo de la tolerancia ha sido informado tanto en consumidores recreativos como en consumidores de grandes cantidades.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de

los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-6. Trastornos relacionados con cannabinoides. Marihuana / Riesgos del consumo de marihuana

Riesgos del consumo de marihuana

Estudios citogenéticos han demostrado que el cannabinoide puede inducir la producción de aberraciones genéticas y la supresión de la síntesis macromolecular de ADN y ARN en los cromosomas, alterando así la expresión de los genes

Alteraciones más frecuentes producidas por la marihuana

Trastornos clínicos

- Taquicardia
- Alteraciones en el ECG: onda T, segmento ST, onda F
 - Arritmias
 - Tos y bronquitis crónica
 - Disminución de los niveles de testosterona
- Alteraciones en la cantidad y movilidad de los espermatozoides
 - Estimulación de la hormona luteinizante
 - Embarazos con déficit de peso corporal
- En combinación con alcohol: síndrome fetal alcohólico

Alteraciones genéticas y cambios estructurales

- Ruptura de cromosomas
 - Traslocaciones
- Errores de segmentación
- Retardo del desarrollo fetal
- Hipoxia y alteraciones del metabolismo fetal
 - Inducción de cambios en el ADN y ARN
- Supresión de la síntesis macromolecular de ADN y ARN

El consumo de hachís durante la gestación y la lactancia produce alteraciones en la actividad dopaminérgica en los núcleos estriados y límbicos cerebrales (incrementos del 3,4-dihidroxifenilacético y de la dopamina).

La detección de marihuana metabolizada en la orina de mujeres embarazadas se asocia a los deterioros anatómo-funcionales que aparecen en el neonato, como hipotrofia e hipotonía muscular de los brazos.

Otros autores consideran a la marihuana una droga peligrosa, ya que su consumo puede llevar a la psicosis tóxica con despersonalización, desrealización y a estados cognitivo y

psicomotor alterados.

La combinación de marihuana con dextrometorfano (de uso frecuente en este tipo de adictos) es responsable de la sintomatología que cursa con náuseas, miosis, anorexia, inyección conjuntival y alucinaciones.

Los efectos deletéreos más importantes que provoca la marihuana a largo plazo son pérdida de memoria inmediata, aparición de un tipo de palabra borrosa o arrastrada (posiblemente por déficit neurológico) y alteraciones de la atención (con un marcado déficit cognitivo). En fumadores de más de 30 años de consumo, se observó una sintomatología compatible con las demencias degenerativas de tipo presenil, similar a la de la enfermedad de Alzheimer.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-6. Trastornos relacionados con cannabinoides. Marihuana / Consumo de sustancias psicoactivas en pacientes esquizofrénicos

Consumo de sustancias psicoactivas en pacientes esquizofrénicos

Investigadores han encontrado que el 48 % de los pacientes con sintomatología de tipo esquizofrénico, esquizofreniforme o esquizoafectivo es consumidor de sustancias psicoactivas.

La elección del tipo de droga es, en primer lugar, la marihuana (68 %), en segundo, el alcohol (18 %) y en tercero, la cocaína (14 %).

El informe publicado por Andreasson, en 1989, evaluó dos grupos de soldados conscriptos en Suecia.

Un grupo estaba formado por conscriptos sin antecedentes personales ni familiares de síntomas esquizofrénicos, pero consumidores de cannabis. Los integrantes del segundo grupo tenían antecedentes personales y familiares de esquizofrenia, pero sin antecedentes de consumo de marihuana.

Después de un seguimiento de 15 años este autor encontró que el grupo consumidor había desarrollado sintomatología psicótica, similar a la de la esquizofrenia.

Se refuerza así la hipótesis de que la exposición prolongada al consumo habitual de marihuana, durante un período mayor que 5 años, puede ocasionar síntomas psicóticos, a veces con deterioro irreversible.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-6. Trastornos relacionados con cannabinoides. Marihuana / Vulnerabilidad neuroquímica
Vulnerabilidad neuroquímica

La farmacología de la marihuana es compleja, y difícil la predicción de sus efectos debido a sus 420 metabolitos. Se han identificado hasta ahora 65 cannabinoides; éstos son lípidos solubles que se almacenan en las membranas lipídicas de las células.

La vida media es de aproximadamente 3 a 5 días. Existe un nivel del 50 % de actividad bioquímica durante varios días, después de su ingestión, debido a la retención lipido-soluble y a su continua liberación al flujo sanguíneo.

La marihuana tiene efectos biológicos sutiles, mucho después de los períodos de intoxicación. El uso lleva a una acumulación de metabolitos en órganos con alto contenido lipídico, como el cerebro, con los consiguientes efectos negativos graduales y acumulativos a lo largo del tiempo.

Estos efectos negativos dependen de la vulnerabilidad neuroquímica del paciente para contraer o no síntomas esquizofrénicos.

Algunos investigadores, seguidores de la teoría de la transmetilación, aconsejan el Test de Incubación de la Nicotinamida como predictor diagnóstico de disponibilidad o probabilidad esquizofrénica.

Así, aquellos enfermos que presenten un bajo índice de actividad metilante (menos del 20 %) tendrían menos probabilidad de activación psicótica por el consumo. En cambio, aquellos otros cuya actividad metilante fuese mayor del 30 % tendrían un alto riesgo de activar o exacerbar síntomas psicóticos con el consumo.

Actualmente se está desarrollando una investigación donde se correlacionan la vulnerabilidad y el consumo en pacientes adictos con sintomatología esquizofrénica y sin ella.

El consumo de marihuana aumenta seis veces la probabilidad de contraer esquizofrenia.

Recientemente se han descubierto receptores específicos para los cannabinoides. Están ubicados en la sustancia nigra, la porción reticulada, en el globus pallidus, el hipocampo y

el cerebelo. Probablemente es el cerebelo el que está ligado a los efectos cognitivos y psicomotrices. Reciben el nombre de CB1 y CB2 (descrito en los macrófagos del bazo). Los mismos serían antagonizados por sustancias reversibles, como las amino-alkil-indoles.

Otro ligando competitivo del receptor CB es la anandamida. Está asociado con la coordinación de los movimientos finos y con la inhibición de las -hormonas hipofisarias y de la función de los macrófagos. Es la responsable de los efectos sobre la repetición del consumo. Un dato curioso es que también se ha encontrado anandamida en el chocolate, lo que explicaría la tendencia a la búsqueda de repetición del placer (adicción?).

Existe en las mujeres durante el ciclo menstrual una tendencia a consumir mayor cantidad de chocolates. Al margen de los efectos subjetivos connotados con el placer de "algo dulce", se describe en la anandamida un efecto sedativo y analgésico importante.

La marihuana disminuye la capacidad de aprendizaje y memoria, dificultando el almacenamiento de la información. También se ha descrito decremento en el volumen de las neuronas en la región CA3. Se demostró un 44 % de reducción de la sinapsis y de las dendritas en ratas.

El uso médico se basa en algunas de las características neurofarmacológicas de los cannabinoides. La anandamida está relacionada con las prostaglandinas y con la inhibición del dolor.

Por otra parte se han encontrado sitios de ligadura a cannabinoides en las conexiones axo-axónicas de los terminales dopaminérgicos, que son modulados alostéricamente por los autoreceptores de las neuronas opiáceo-peptidérgicas. Se ha propuesto a la marihuana como un inhibidor profundo y directo que intervendría en la inhibición de la señal dolorosa (filtraría la señal antes de llegar a la médula espinal). Sería beneficiosa para los pacientes con intolerancia a los derivados opiáceos.

Ha sido utilizada con éxito en los siguientes casos para:

1. Aliviar el dolor y la inflamación que produce la artritis con inyecciones en áreas locales.
2. El tratamiento de la hiperalgia crónica de origen diverso.
3. La estimulación del apetito en pacientes que lo requieran.
4. El tratamiento del dolor en pacientes oncológicos.
5. El tratamiento del dolor, la anorexia y las náuseas de los pacientes con SIDA.
6. Las náuseas provocadas por la quimioterapia de los pacientes oncológicos (del 25 al 30 % de los enfermos que reciben quimioterapia no responden a los antieméticos clásicos).

Respecto de la aprobación de su uso médico, dependerá de su efectividad. La dependencia sólo es peligrosa si existe una historia adictiva previa.

Los pacientes con antecedentes de disritmia o epilepsia pueden empeorar cuando cesan el consumo de marihuana. Por tal motivo hay que reducirla lentamente y de ser necesario

utilizar anticonvulsivantes, en forma profiláctica. El fumar marihuana, en combinación con fenobarbital o difenil-hidantoína, fue útil para el control de ataques en jóvenes epilépticos, que no encontraban respuesta con los tratamientos convencionales.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-6. Trastornos relacionados con cannabinoides. Marihuana / Precauciones Psicofarmacológicas en el período de destoxificación

Precauciones Psicofarmacológicas en el período de destoxificación

En esta fase es conveniente considerar algunos diagnósticos diferenciales. En especial, se deben tener en cuenta la reacción de pánico o "mal viaje" y el delirio por "sobredosis".

La reacción de pánico se presenta generalmente en consumidores inexpertos. Se debe al consumo de dosis muy altas en lapsos breves por vía oral o inhalatoria. La apariencia y la sintomatología que presenta el paciente son las correspondientes a las de un brote psicótico. Tiene una duración breve. El personal entrenado debe tranquilizar al paciente indicándole que no ha "enloquecido" y que los síntomas son producidos por la marihuana; que luego de 24 a 48 horas todo pasará.

El delirio por "sobredosis" aparece en adicciones politóxicas, aunque la ingestión de grandes dosis de marihuana lo puede provocar. Es rara su presentación después de fumar marihuana. Los síntomas incluyen desorientación, confusión, embotamiento del sensorio, despersonalización, etc. En este período es importante cuidar al enfermo para que no cometa actos que puedan dañarlo a él o a terceros.

Tanto la exacerbación de los síntomas psicóticos como las psicosis tóxicas agudas y las esquizofrénicas gatilladas por consumo de marihuana requieren un delicado manejo por personal entrenado. Se impone una rápida confirmación diagnóstica para implementar ciertas medidas cautelares y poder realizar un abordaje psicofarmacológico adecuado.

Los factores inespecíficos afectan la respuesta psicofarmacológica. La personalidad, la enfermedad del paciente, la familia, el medio y el desencadenamiento psicótico por el consumo son algunos de ellos.

Es recomendable, siempre que sea posible, realizar un perfil bioquímico de diagnóstico. La bufotenina (marcador de riesgo) aparece con niveles frecuentemente elevados. La feniletilamina (marcador de la depresión) aparece con niveles muy bajos.

Pueden observarse metabolitos de la serie indólica, como la dimetilriptamina y la o-metilbufotenina. Es preferible determinarlas por métodos cuantitativos y no sólo cualitativos. De esta forma, se puede contar con un marcador biológico valedero a lo largo del tiempo. Estas sustancias de origen indólico se pueden asociar a desequilibrios previos que pueden haber sido exacerbados por el consumo.

La utilización de neurolépticos en las psicosis por cannabis aguda está discutida. Pero la tendencia a usarlos surge de la similitud clínica entre los estados de intoxicación por cannabinoides y los síndromes esquizofrénicos, de difícil diagnóstico diferencial en los momentos agudos

En el caso de procesos psicóticos esquizofrénicos, gatillados por el consumo de marihuana, se recomiendan los lineamientos clásicos de la terapéutica antipsicótica.

El uso de marihuana supone una disminución del efecto de los neurolépticos. Los pacientes que abusan de la marihuana y que presentan de forma asociada un trastorno fronterizo de la personalidad suelen manifestar una distimia residual al consumo; responden, en general, de forma favorable a los antidepresivos de tipo IRSS, como la fluoxetina en dosis de 20 mg. En el caso de excitación durante el período de destoxificación o abstinencia, se recomienda la utilización de clonazepam en dosis bajas (1-3 mg), en tomas repartidas durante el día; se puede asociar a un antidepresivo sedante como la mianserina durante la noche (30 mg).

Los llamados "buscadores de síntomas" (symptoms searchers) son aquellos pacientes con síntomas fronterizos y/o esquizofrenia residual, que buscan con la marihuana entrar y salir de los cuadros sintomatológicos confusionales, ya que el consumo y la elección de la droga están en relación con la patología de base.

Finalmente, hay que enfatizar que la acción de la marihuana parece ser muy activa en la interferencia-exacerbación-deterioro-respuesta cruzada y pronóstico del enfermo consumidor.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-7 Trastornos relacionados con el uso del tabaco

14-7 Trastornos relacionados con el uso de tabaco

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-7 Trastornos relacionados con el uso del tabaco / Aspectos neurobiológicos y psicofarmacológicos

Aspectos neurobiológicos y psicofarmacológicos

Es conocido que en la visita a una unidad de internación psiquiátrica crónica la forma habitual de acercamiento de los pacientes es por el pedido de cigarrillos. Las concentraciones ambientales de humo son más importantes que en cualquier otro lugar.

La actitud de los profesionales de la salud mental es no ocuparse del hábito de fumar de los pacientes, salvo en aquellos que presenten riesgo respiratorio y/o cardiovascular.

Las hipótesis de ello son:

- a) subestimación o desconocimiento de la acción del tabaco y del alcaloide de la nicotina sobre el SNC;
- b) actitud indulgente o sobreprotectora hacia personas que no cuentan con otro modo de gratificación inmediata y
- c) dificultad en la implementación de una normativa.

En una muestra de 78 esquizofrénicos, 74 % eran fumadores con un promedio de 28,9 cigarrillos/día. Los fumadores tenían mayores puntuaciones en la escala psiquiátrica BPRS (ver cap. 1, 1-22), tanto en la subescala de síntomas positivos como en la de los negativos, y recibían aproximadamente el doble de la dosis de neurolepticos que los no fumadores.

En lo que hace a trabajos sobre otros trastornos psiquiátricos, también se observan diferencias relevantes entre dependientes y no dependientes del tabaco.

En 1007 jóvenes de 21 a 30 años apareció una correlación entre dependencia a la nicotina con vulnerabilidad psicopatológica a los trastornos del ánimo, ansiedad y abuso de otras sustancias.

Pacientes con antecedentes depresivos tienen menos éxito en sus tentativas por dejar de fumar. En cambio, se ha observado cierta correlación negativa entre el hábito de fumar y la enfermedad de Alzheimer, aunque sin concluir que el tabaco tenga una acción profiláctica respecto de la enfermedad.

Todos estos hallazgos muestran que además de las conocidas significaciones sociales y psicológicas del hábito de fumar y de la dependencia nicotínica, están comprometidos niveles neurobiológicos y moleculares, que deben ser tenidos en cuenta para decidir un tratamiento farmacológico.

Los otros componentes del humo del tabaco como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (3,4-benzopireno, 3,4-benzofluoreno, antraceno, fluoroantreno, pireno 3-metilcolantreno y criseno) no tienen ningún sitio de acción conocido a nivel neuronal. Sin embargo provocan aumento del metabolismo hepático por inducción enzimática, a través del sistema oxidativo del citocromo P450.

De esta forma se acelera el catabolismo de numerosos psicofármacos, que tienen degradación metabólica en el hígado (antidepresivos, benzodiazepinas, neurolepticos, cafeína, etanol, etc.) disminuyendo su concentración plasmática media.

Estos efectos farmacocinéticos son congruentes con las mayores dosis de neurolepticos recibidas por los psicóticos fumadores y con las elevadas tasas de comorbilidad del tabaquismo, asociadas al alcoholismo y al cafeinismo.

La posibilidad de que la alfa-metilacetilcolina (derivada de la acetilcolina), tuviera los mismos receptores que la nicotina, debido a su similitud química, fue desechada. Sin embargo se concluyó que no debían compartir estos receptores, ya que la nicotina es estereoespecífica en estructuras ganglionares, mientras que la alfa-metilacetilcolina no lo es.

La nicotina es un alcaloide que a pH fisiológico se comporta como una base débil. Alrededor de un 31 % no se ioniza y atraviesa fácilmente las membranas celulares en forma de gas, para llegar con rapidez al cerebro.

En ratas la concentración máxima es en el hipotálamo, tálamo, hipocampo (terminales axónicas de las vías colinérgicas, que se inician en los núcleos de la base), mesencéfalo, tallo cerebral y corteza.

La actividad colinérgica de la nicotina se realiza a través de los receptores nicotínicos presinápticos también modula otras vías, aumentando la liberación de noradrenalina, dopamina, serotonina, vasopresina y péptidos de acción central. A nivel periférico produce vasoconstricción por liberación de adrenalina.

La acción más importante es a nivel de las células dopaminérgicas, en la vía nigroestriatal y mesolímbica. Existe una correlación negativa del hábito de fumar en pacientes neuroleptizados, con síntomas parkinsonianos (rigidez) y positiva (disquinesias tardías),

La activación dopaminérgica de los "centros de placer" (BRR), particularmente la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (vía área tegmental ventral), es una vía común con los opiáceos, la anfetamina y la cocaína (ver cap. 14).

El aumento de dopamina en la corteza prefrontal, por acción de la nicotina, podría explicar

el alto consumo de tabaco de los esquizofrénicos con síntomas negativos, que presentan hipometabolismo dopaminérgico en dicha región.

Estimula también receptores noradrenérgicos en el locus coeruleus, lo que justifica la mejoría de las funciones cognitivas.

Se metaboliza principalmente en el hígado, riñones y pulmones. En la orina se puede dosar su principal metabolito, la cotinina, buen marcador del consumo de tabaco por tener una vida media de 17 hs.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-7 Trastornos relacionados con el uso del tabaco / Consumo, riesgos y aspectos epidemiológicos

Consumo, riesgos y aspectos epidemiológicos

En la previsión del gasto médico, los estudios epidemiológicos informan que el tabaquismo representa un problema importante en la reducción de los costos globales.

El riesgo adicional del fumador a contraer enfermedades depende del tipo de patología. La OMS y la Sociedad Americana de Cancerología informan los siguientes cocientes de mortalidad en fumadores, más probables que en un no fumador:

- 11, 1 cáncer de pulmón
- 6,1 bronquitis y enfisema
- 5,4 cáncer de laringe
- 4,1 cáncer de cavidad bucal
- 3,4 cáncer de esófago
- 2,6 enfermedades circulatorias

Un fumador de 1-9 cigarrillos/día con 3-10 años de hábito necesita 10 años de abstinencia para que los valores de incidencia sean similares a los de un no fumador.

La tendencia del consumo tiende a disminuir en la clase media alta y a mantenerse igual y/o aumentar en la población más carenciada. Otro factor epidemiológico de interés es la educación, ya que el porcentaje de fumadores asciende cuanto menor es el nivel educativo, llegando a ser muy elevado en los sujetos que no han terminado la escuela primaria.

Asimismo la incidencia es mayor en negros que en blancos, en hombres que en mujeres. La prevalencia de tabaquismo es de 33 % en hombres y 28 % en mujeres, existiendo una predictibilidad epidemiológica descendente para el año 2000 en ambos grupos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-7 Trastornos relacionados con el uso del tabaco / Tratamiento

Tratamiento

La droga más utilizada en la terapéutica de deshabituación tabáquica es la nicotina, bajo formas no tradicionales como chicles, aerosoles o aplicaciones trasdermales.

Los aspectos neurobiológicos de la nicotina sugerirían que modificando el turn-over de dopamina se pueden esperar cambios favorables. No obstante, no hay hasta el momento investigaciones sobre agentes dopaminérgicos que permitan avalar esta hipótesis.

Existen pruebas satisfactorias para la buspirona, la clonidina, la doxepina, los IRSS (fluoxetina) los IRDS (bupropion) y con el L-triptófano (50 mg/kg/ día, con una dieta hiperhidrocarbonada).

Sin embargo fracasan los antagonistas de la serotonina, como el odansetron.

Finalmente existe un método aversivo con acetato de plata, que se comporta como el disulfiram para el alcohol, produciendo un muy desagradable sabor metálico.

En general estos estudios tienen un seguimiento breve, porque apuntan al síndrome de abstinencia y no permiten mayores predicciones sobre el problema más complejo, que son las recaídas en el largo plazo. Ninguna de estas alternativas presenta un perfil ventajoso con respecto a la deshabituación basada en la administración controlada de nicotina.

El porcentaje de abstinencia, luego de una técnica de desabituación es del 87-90 %. Este perfil de respuesta cae abruptamente al año (quedan 25 % en abstinencia), tendiendo a disminuir más en las reprobaciones posteriores a los 18 y 24 Meses.

Los efectos sobre el SNC, como así también los periféricos, inciden en la recaída. Puede aumentar la frecuencia cardíaca por excitación de los ganglios cardio-simpáticos o por parálisis de los ganglios parasimpáticos.

Sobre los ganglios autónomos del SNC, la respuesta es dosis dependiente: a dosis bajas,

la nicotina es estimulante, aumentando el número de impulsos; en dosis altas produce bloqueo de la transmisión.

Esta variabilidad de respuesta es altamente incidental en el síndrome de abstinencia, ya que tienden a observarse los dos tipos de respuesta: la hiperestimulación y la depresora.

Otro factor de alta incidencia es la modificación del pool de adrenalina, por cesación de los efectos de la nicotina sobre la corteza suprarrenal. El 80 % de los fumadores presentan síndrome de abstinencia, que aparece luego de 2-48 hs. de la cesación, y los efectos del desequilibrio metabólico sólo se conseguirán en un plazo de 2-3 semanas posteriores.

Existen diferentes métodos para dejar de fumar, los cursos semanales grupales tienen en general un perfil de respuesta aceptable y son una opción interesante, ya que son gratuitos.

La recomendación de un método está definida por el tipo de patología y el nivel de respuesta a intentos anteriores.

En relación a lo primero no se indicarán técnicas aversivas a un paciente esquizofrénico, depresivo o ansioso. En cuanto al segundo, el punto es el de partida para la elección del método. Los métodos pueden ser repetidos cuando hallan conseguido algún tipo de respuesta:

- La técnica REGINA es recomendable para fumadores que no pueden alcanzar la abstinencia. Se le pide al paciente que comience una reducción gradual de nicotina. En la primera semana el paciente fumará su marca habitual y ésta será su línea de base para la reducción. En la segunda semana fumará una marca de cigarrillos diferente (con un 30 % menos de nicotina y alquitrán). En las semanas 3 y 4, se le pedirá que continúe con la reducción de ingesta de nicotina (30 y 60 % menos respectivamente). En la cuarta semana debe encontrarse en abstinencia. Es conveniente llevar un autregistro o autoadvertencia, en la cual el fumador anota la cantidad diaria de cigarrillos y registra estrictamente el descenso del consumo de nicotina y alquitrán. El perfil de respuesta de estas técnicas combinadas es relativamente bajo al finalizar la rutina, comparándolo con los grupos de autoayuda. Sin embargo es muy bueno el porcentaje de respuesta a los 12, 18 y 30 meses (50 % de abstinencia).

- La técnica de "retención del humo" consiste en que el sujeto retenga por 30-45 segundos el humo del cigarrillo en la boca, sin llevarlo a sus pulmones, respirando normalmente pero por la nariz.

- La técnica aversiva de fumar rápido, sólo en casos resistentes a todos los demás procedimientos. La misma se desarrolla en un plan de sesiones en la que se le pide al paciente que fume una gran cantidad de cigarrillos en el lapso más breve posible, a repetición, siendo los períodos de 15 minutos con 5 minutos de descanso.

La utilidad de los chicles de nicotina es altamente controversial. Están indicados sólo

cuando el síndrome de abstinencia es un importante factor de abandono de las técnicas mencionadas.

El sistema de parche transdérmico es el de más utilidad, siempre que el paciente se comprometa a dejar de fumar por completo al iniciar el tratamiento.

Los parches liberan 0.7 Mg/CM²/24hs. (existen de 10, 20 y 30 cm'). Para fumadores de 20 cigarrillos/día, se debe comenzar con el parche de 30 cm', durante 4 semanas y continuar con el de 20 y 10 cada 4 semanas.

El parche debe aplicarse sobre la piel durante 20 segundos y cambiarlo cada 24 horas. Se deberá contraindicar en pacientes que tengan enfermedades cutáneas sistémicas, angina de pecho inestable, infarto reciente, arritmias severas, ACV reciente, hipertiroidismo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-8. Trastornos relacionados con inhalantes, sustancias volátiles

14-8. Trastornos relacionados con inhalantes, sustancias volátiles

A partir de 1965 se produce un incremento constante en su utilización. Entre los más destacados se encuentran pegamentos, naftas, thinners, solventes etc., especialmente los que contienen alcohol butílico, tolueno, acetona y bencina.

El consumo de inhalantes se acompaña generalmente por el uso de otras drogas.

Las clases sociales de escasos recursos económicos son más proclives al uso de este tipo de solventes, contenidos en los pegamentos. Son frecuentemente utilizados por los alumnos de grados avanzados de las escuelas primarias de áreas marginales.

Farmacológicamente, estos solventes se comportan como tóxicos debido a su liposolubilidad, con lo que atraviesan fácilmente las membranas celulares y, en especial, las neuronales.

La inhalación de material volátil en una bolsa plástica produce hipoxia, agravada debido a que el tóxico causa lisis del tejido pulmonar y ocasiona neumonitis químicas.

Los hidrocarburos fluorados provocan arritmias cardíacas, debido a que sensibilizan el miocardio a la acción de las catecolaminas; los solventes clorados deprimen la actividad

miocárdica y las cetonas provocan hipertensión pulmonar.

Los solventes de la laca, como por ejemplo el tolueno, pueden ocasionar, además del daño neurológico, lesiones renales.

La desecación de la piel, las anemias aplásticas por depresión medular y las polineuritis son, entre otras, las complicaciones a largo plazo.

Algunos adolescentes en edad escolar primaria afirman que los consumen de forma secreta para poder regresar a la casa y soportar la tensión del ámbito familiar.

El uso de sustancias volátiles conduce de forma rápida al consumo de drogas más adictivas. Las de primera elección son el alcohol, la marihuana y las anfetaminas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-9. Perfil psicodinámico del adicto

14-9. Perfil psicodinámico del adicto

El tratamiento clínico psicopatológico de las adicciones que nos ha dado más resultado se basa en tener en cuenta los siguientes puntos:

- 1) No considerar a la droga como un objeto bueno o malo, sino como "un objeto idealizado" que interactúa en una modalidad psicótica y no psicótica.
- 2) Considerar el tratamiento como un intento de resolución y elaboración del fallido proceso de separación-individuación.
- 3) Ofrecer al paciente un abordaje en equipo que será el depositario fiel de sus aspectos más enfermos.
- 4) Desilusionar gradualmente al paciente, ofreciéndole una estrategia y modalidad transicionales.

Cuesta reconocer que, por lo menos como objeto enloquecedor, la droga le sirve al adicto, ya que al menos por un instante lo aleja de la existencia a veces caótica, depresógena o depresiva que lleva.

Entendemos que el adicto intenta el regreso a una situación de "paraíso perdido", y a través de este objeto enloquecedor hace un intento de regresión, que lo une a una situación que conlleva la recuperación sustitutiva y maníaca de la vida fetal.

Entretanto, este objeto enloquecedor incorporado maníacamente es negado en relación con sus aspectos más espurios. Sólo entonces es reconocido en otra magnitud; es decir, en la representación maníaco-idealizada de objeto poseedor de múltiples beneficios y hacedor de bienes.

Así, una vez más el paciente se siente poseedor de una nueva situación vital conseguida por el consumo, los rituales y la participación en la endogamia de la "sociedad adicta", sin darse cuenta de que la otra cara de este nuevo status o ideal de vida es el ideal de muerte.

En ese momento de alcance supremo no hay dimensión de realidad. Cabe constatar que, desde esta patética situación, el adicto siente que la droga es alguien que no le miente ni tampoco lo defrauda, ya que, si no alcanza con una dosis, consume una mayor. Pero el efecto buscado, con más o menos droga, siempre lo consigue.

El tratamiento de las patologías adictivas debe ser manejado con modernas técnicas de abordaje múltiple (implica un equipo multiaxial), es decir, con "un cuerpo de profesionales reparantes" para un cuerpo deteriorado por un ideal patológico de bienestar y consumo

Este cuerpo de profesionales debe constituirse en el depositario fiel de la parte psicótica, así permitir un camino de desilusión gradual y aparición de objetos transicionales, o dicho en otros términos, el abandono de una modalidad psicótica de procesamiento por un proyecto de vida que permita el acceso trascendente a un destino de libertad.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / 14-10. Correlaciones psiquiátricas, psicodinámicas y de laboratorio de las adicciones

14-10. Correlaciones psiquiátricas, psicodinámicas y de laboratorio de las adicciones

A continuación se intenta, a modo de esquema referencial, entrecruzar algunas variables fenomenológicas, psicodinámicas y bioquímicas de las adicciones.

En el nivel psicodinámico podemos distinguir tres líneas:

- 1) esquizoide (EZ)
- 2) psicopática o sociopática (PSP, SP)
- 3) depresiva unipolar o bipolar (D, UP, BP).

Estas líneas, a su vez, se pueden relacionar con distintas categorías de clasificación psiquiátrica (según el DSM-III-R), con un perfil bioquímico y con una tendencia al consumo de diferentes sustancias.

En la línea esquizoide (EZ) se podría establecer una relación con los trastornos esquizoafectivos, con posibles alteraciones bioquímicas, indólicas y con una tendencia de consumo de cocaína, hachís, marihuana, heroína y LSD.

En la línea psicopática o sociopática (PSP o SP), la relación se podría establecer con trastornos infrasocializados agresivos o no agresivos, con posibles alteraciones bioquímicas en la dopamina y con una tendencia de consumo de anfetaminas, cafeína y cocaína.

En la línea depresiva (D), la relación se liga a trastornos afectivos, con posibles alteraciones bioquímicas de la feniletilamina, noradrenalina y serotonina, y con una tendencia de consumo de alcohol, cocaína, anfetaminas, BZD y marihuana.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / Apéndice **Apéndice**

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / Apéndice / Ordenador clínico. Criterios Ordenador clínico. Criterios

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / Apéndice / Ordenador clínico. Criterios / Examen psicofísico, consumo, agresividad, vigilancia **Examen psicofísico, consumo, agresividad, vigilancia**

A. Examen

A1: Psíquico: buscar causa de confusión, obnubilación, agitación, exaltación psicomotriz, estados posicionales, ideación paranoide, segmentación corporal.

A2: Físico: endocarditis, hepatitis, sinusitis crónica, trastornos respiratorios, tabique nasal lesionado, lesiones por uso intravenoso-subcutáneo.

B. Determinación del consumo

B1: Determinación del momento: continuo, discontinuo, forma (social, grupal, solitaria), sustancia, cantidad, frecuencia, administración (oral, intravenosa).

B2: Realizar prueba de contrastación: escala de mentira, con personas allegadas al paciente. Frecuentemente aparecen discordancias cuando se repite el cuestionario.

B3: Control de laboratorio: sólo se utilizará en casos donde exista duda de la supresión del consumo o cuando sea imposible hacer una prueba de contrastación. Casi todas las sustancias utilizadas como droga son detectables en sangre u orina, método de cromatografía gaseosa o líquida, hasta 48 horas después de su uso.

C. Nivel de agresividad

C1: Autoagresión (endoactuación): se juzgará el historial de los últimos "episodios" (actuación) y se considerará la capacidad de atentar contra sí mismo. Se tendrán en cuenta:

- Intentos de suicidio, accidentes (tipo, forma, lugar, consecuencias).
- Nivel de impulsividad (esta variable influirá decididamente en el pronóstico).
- Tipo de trabajo o forma de percibir ingresos.
- Tipo de pactos que establece consigo mismo o con terceros.

C2: Heteroagresión (exoactuación): se juzgará el historial de los últimos episodios contra terceros o contra sí mismo que incluya además a terceros. Se tendrán en cuenta los mismos ítemes que en el punto anterior más vínculos que establece con terceros y

perfil de personalidad aproximado de personas a las que se vincula.

D. índice de vigilancia

D1: Se recomienda seguir el Test HARD (ver cap. 1, 1-22):

- índice alto: más del 50 % de la figura sumergida.
- índice medio: del 30 % al 50 % de la figura sumergida.
- índice bajo: menos del 30 % de la figura sumergida.

D2: Criterios de internación según índice de vigilancia:

- Con más del 50 %: internación clínica o domiciliaria.

En las comunidades terapéuticas o equipos especializados, se reduce al 30 % el síndrome de "pavo frío" (cold turkey) que se presenta en los casos de supresión de la heroína.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / Apéndice / Esquema multiaxial de las abstinencias y destoxificaciones. Variables cruzadas

Esquema multiaxial de las abstinencias y destoxificaciones. Variables cruzadas

droga
efectos farmacológicos
intoxicación
tratamiento
tolerancia y abstinencia

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / Apéndice / Esquema multiaxial de las abstinencias y destoxificaciones. Variables cruzadas /

Opioides
Opioides

Drogas:

heroína, morfina, metadona, meperidina, oxicodona, pentazocina.

Acción farmacológica

Los opioides actúan sobre el sistema nervioso central y el intestino. Las fenotiazinas empeoran la hipotensión ortostática y la depresión respiratoria causada por los opioides. Las anfetaminas aumentan los efectos euforizantes.

Acción biopsicológica

Efectos orgánicos: depresión respiratoria, constipación, náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, palabra arrastrada; sobredosis; peligro de depresión respiratoria.

Efectos psicológicos: euforia, disforia, sopor, compromiso de atención, sensación de tranquilidad.

Abordaje y farmacoterapia: (A + B)

A: Coma y depresión respiratoria

- Internación
- Ventilación asistida
- Utilización de naloxona
- Abstinencia de opioides
- Control muy intensivo
- Acompañamientos terapéuticos
- Guardia y vigilancia por 96 horas

B: Destoxificación de metadona

- Internación
- Utilización de agonistas alfa adrenérgicos
- Según cuadro uso de clonidina
- Según cuadro asociar clonidina y naltrexona

Tolerancia y abstinencia

Síntomas de abstinencia:

ocurren aproximadamente entre 8-10 horas después de suspender el uso crónico de opioides de acción corta, como heroína y morfina. La intensidad y la abstinencia dependen de la droga específica, la dosis y su ritmo de eliminación.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / Apéndice / Esquema multiaxial de las abstinencias y destoxicaciones. Variables cruzadas / Depresores del sistema nervioso central
Depresores del sistema nervioso central

Drogas:

benzodiazepinas, barbitúricos, meprobamato.

Acción farmacológica

Los barbitúricos e hipnosedantes son depresores del tronco encefálico y centros respiratorios. Altas dosis pueden producir estupor, coma, apnea y muerte. Los agentes de acción corta producen más dependencia y signos de abstinencia.

Acción biopsicológica

Efectos orgánicos

nistagmo, diplopía, estrabismo, ataxia, vértigo, signo de Romberg positivo, incoordinación.

Efectos psicológicos:

dificultad del pensamiento, memoria pobre, palabra arrastrada y lenta, somnolencia, labilidad emocional, combatibilidad, mal humor, desinhibición, exaltación, violencia, paranoia, tendencia al suicidio.

Abordaje farmacoterapia

Caso agudo:

- Internación
- Reemplazo de la droga de abuso por una de acción más prolongada
- Frecuentemente se utiliza fenobarbital
- Se sugiere prueba del pentobarbital
- Acompañantes terapéuticos
- Vigilancia permanente durante 96 horas

Tolerancia y abstinencia

Benzodiazepinas: su uso medio no está recomendado por más de 8 semanas, luego de lo cual pueden sobrevenir efectos indeseables de menor a mayor grado, con riesgo para el paciente y terceros. La abstinencia aguda es una emergencia médica y puede producir delirios, convulsiones y, en casos extremos, muerte (por ejemplo, en el caso de depresores profundos del SNC).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / Apéndice / Esquema multiaxial de las abstinencias y destoxicaciones. Variables cruzadas / Estimulantes del sistema nervioso central
Estimulantes del sistema nervioso central

Drogas:

anfetaminas, cocaína, metilxantinas.

Acción farmacológica

La cocaína produce alteración en los receptores presinápticos. junto con la amfetamina es modificadora de la dopamina (efecto de agotamiento amfetamínico). Actúan como simpaticomiméticos (periféricamente son estimulantes adrenérgicos), determinando así períodos de excitación intensa.

Acción biopsicológica

Efectos orgánicos:

vasoconstricción, frecuencia cardíaca elevada, temperatura alta, dilatación pupilar, cianosis, dolor torácico, mareos, crisis tónico-clónicas, hemorragias, insuficiencia respiratoria, arritmias cardíacas.

Efectos psicológicos:

euforia, irritabilidad, paranoia, alucinaciones táctiles, hormigueo, insomnio, conductas extrañas, impulsividad, trastornos en la represión social, dificultad de comprender la ley, psicosis paranoide (clínicamente indistinguible de la esquizofrenia: delirios persecutorios, alucinaciones auditivas, agresividad, sensación de locura).

PSIKOLIBRO

Abordajefarmacoterapia

Caso agudo:

- Internación institucional o domiciliaria
- Reducir irritabilidad del SNC
- Reducir hiperactividad del simpático
- Reducir síntomas psicóticos
- Haloperidol o clorpromazina
- Anticipación a la conducta impulsiva (tomar recaudos: acompañamientos)

Tolerancia y abstinencia

Tolerancia:

se desarrolla tolerancia a los efectos euforizantes, supresores del apetito, hipertérmicos y cardiovasculares.

Abstinencia:

fatiga, extrema lasitud, apetito voraz, temblores. Los síntomas alcanzan un pico a las 48-72 horas. Puede aparecer ideación suicida.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / Apéndice / Esquema multiaxial de las abstinencias y destoxicaciones. Variables cruzadas / Alucinógenos

Alucinógenos

Drogas:

LSD, mescalina, psilocibina, fenilciclidina.

Acción Farmacológica

Actúan como simpaticomiméticos pero los mecanismos de sus efectos subjetivos aún no han sido dilucidados. La intoxicación puede producirse rápidamente y el sujeto, al cabo de 2-4 horas, se encuentra en una situación de alto riesgo. Los síntomas desaparecen luego de 12 horas.

Acción biopsicológica

Efectos orgánicos:

hipertensión, temperatura alta, pupilas dilatadas, efectos simpaticomiméticos.

Efectos psicológicos:

percepciones sensoriales extrañas, ilusiones visuales, pensamiento alterado, reacciones de pánico, inducción psicótica, agitación, paranoia, pensamiento delirante con riesgo para sí y para los demás. Es un despertador de la esquizofrenia latente en pacientes susceptibles.

Abordajefarmacoterapia

Caso agudo:

- Internación institucional o domiciliaria
- Control exhaustivo con medidas de seguridad extremas
- Acompañamiento terapéutico reorganizador y confrontador pasivo-aliviante
- Tranquilizar al paciente en un ambiente con luz baja y medidas de sedación ambiental
- En pacientes ansiosos, 10-30 mg de diazepam
- En casos extremos medicación antipsicótica

Tolerancia y abstinencia

Los alucinógenos no producen dependencia física o síntomas de abstinencia (si bien todo consumo desarrolla cierto tipo de dependencia físico-psicológica, que se observa en la clínica). Desarrollan tolerancia a los efectos perceptivos y simpaticomiméticos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias adictivas / Apéndice / Esquema multiaxial de las abstinencias y destoxicaciones. Variables cruzadas / Cannabinoides

Cannabinoides

Drogas:

Marihuana, hachís.

Acción farmacológica

Los efectos comienzan a segundos o minutos del consumo. Alcanzan su concentración luego de 30 minutos. El paciente busca el efecto de sedación de marihuana para ponerse down cuando está up y asocia con el alcohol para ponerse up cuando está down.

Acción biopsicológica

Efectos orgánicos:

boca seca, apetito aumentado, enrojecimiento, asma bronquial, disminución de la fertilidad masculina.

Efectos psicológicos:

relajación, euforia, alteración sensorial, confusión, depresión, hipersensibilidad, inquietud, reacción de pánico, reacción de volverse loco o paranoide, delirio, alucinaciones, náuseas, vómitos (suelen sobrevenir luego de varias dosis).

Abordaje farmacoterapia

- Internación domiciliar o institucional
- Rigen medidas similares a las del tratamiento de los alucinógenos

Dependencia y abstinencia

Pueden aparecer síntomas de irritabilidad, insomnio, hipersudoración, náuseas, vómitos, depresión (debido al supuesto efecto IMAO de la marihuana). También puede aparecer la necesidad de la búsqueda de otras sustancias-drogas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes

Psicofarmacología en niños y adolescentes

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-1. Introducción 15-1. Introducción

La psicofarmacoterapia debe formar parte de un plan terapéutico global en el tratamiento de los trastornos mentales de niños y adolescentes, ya que muchos de ellos son debidos a causas de naturaleza psiconeurobiológica.

La psicofarmacología pediátrica es una disciplina clínica relativamente reciente. Si bien el uso de psicofármacos para tratar niños se remonta a 1937, siendo Bradley el primero en comunicar la eficacia de los estimulantes en severos trastornos de conducta, una investigación clínica rigurosa sólo comienza a aparecer en los años 60, y recién a fines de los años 80 comienza a extenderse el tratamiento psicofarmacológico de niños y adolescentes.

La psicofarmacoterapia en niños y adolescentes constituye una de las áreas más controvertidas de la psicofarmacología. Existen muchas razones para ello:

- 1) Las categorías diagnósticas son menos claras que en los adultos. El proceso de maduración y cambio y las distintas etapas del desarrollo condicionan los criterios de normalidad y enfermedad. Por ejemplo, no es patológica la enuresis a los 3-4 años, y

en cambio sí lo es en un niño de 10.

2) Algunos síntomas pueden ser manifestaciones del proceso de maduración o de un trastorno psiquiátrico subyacente. Es importante considerar la situacionalidad de los síntomas infantiles, mucho más evidente que en los adultos, pues el niño puede presentar el trastorno únicamente en una determinada situación -la casa o la escuela- o mostrarse agresivo e inquieto cuando requiere atención sostenida, sin manifestar signo alguno cuando recibe apoyo. Esto tiene por consecuencia que los padres (que son los principales informadores) puedan suministrar datos parciales, por lo que la información deberá provenir en lo posible no sólo de ellos, sino también de maestros y profesores. Muchas veces no hay correlación entre lo aportado por los padres y los maestros, y puede haber discordancias aún entre lo informado por cada uno de los padres.

3) Las dificultades diagnósticas también se manifiestan en la falta de reconocimiento de algunos trastornos, como la depresión, cuya existencia en la niñez se negaba hasta hace poco tiempo. La tasa creciente de suicidios en la población infanto-juvenil recuerda la importancia de este trastorno.

4) El crecimiento y los cambios en el nivel fisiológico, que ocurren desde la primera infancia hasta la adolescencia, son más rápidos y de mayor amplitud que en cualquier otro período de la vida. En razón de estos rápidos cambios psicológicos, conductuales y fisiológicos, es lógico que exista la preocupación de que los psicofármacos puedan alterar los procesos normales del desarrollo.

A pesar de los riesgos potenciales, la utilización juiciosa de los psicofármacos puede proporcionar al clínico un recurso terapéutico para reducir el sufrimiento del niño, permitiéndole afrontar mejor las vicisitudes de su desarrollo.

Niños con trastornos de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), que no puedan alcanzar buen rendimiento escolar; con trastornos por angustia de separación, que se manifiesten en fobia escolar; adolescentes deprimidos que contemplan el suicidio como salida a sus conflictos, pueden, a través de una adecuada intervención psicofarmacológica, continuar con su actividad escolar y mejorar su relación con su entorno social y familiar. Entonces, las crisis adolescentes no engrosarán la estadística de los suicidios

Otro motivo de preocupación al administrar psicofármacos es si se predispone a los pequeños pacientes al abuso o dependencia de drogas. Hasta la fecha no se ha comprobado drogadependencia en niños ni adolescentes que recibieron anfetaminas o metilfenidato, como forma de tratamiento.

Los principios de una buena práctica psicofarmacológica en el tratamiento de niños y adolescentes son similares a los de la práctica en adultos: debe realizarse un cuidadoso diagnóstico y, si el tratamiento psicofarmacológico está indicado, se usarán los fármacos que benefician más al paciente con los mínimos efectos adversos.

Deberá tenerse en cuenta, además, que un mismo síntoma puede ser la manifestación de diferentes trastornos, por lo que deberá ser tratado en función del proceso subyacente. Por ejemplo, un niño puede presentar insomnio en el curso de un proceso psicótico, de una depresión o de un trastorno con hiperactividad y, en cada caso, podrá variar el tratamiento.

Los psicofármacos deben formar parte de un plan terapéutico global desde el inicio del tratamiento, en el que se tomarán en cuenta todos los aspectos de la vida del niño: deberán estar integrados en este plan terapéutico multimodal (que implica la utilización simultánea de la psicoterapia individual, de la terapia familiar, de las intervenciones educativas, y de la medicación), y no debe ser utilizada como una alternativa a todas estas otras intervenciones, de forma aislada, ni recurrir a ella sólo cuando éstas hayan fracasado.

Es importante recordar que la totalidad de los niños y la mayoría de los adolescentes son llevados a la consulta por sus padres y, muchas veces, los motivos no están determinados por la gravedad del cuadro sino por la falta de tolerancia de los padres a la conducta o los problemas de su hijo.

Esta tolerancia está determinada por el equilibrio emocional, por la salud mental y por el grado de conflicto matrimonial de los padres, entre otras cosas. Es por ello que la psicopatología y el tratamiento del niño o del adolescente están relacionados con su vida familiar, y la terapéutica deberá plantearse no sólo para el "paciente-problema" sino también "con los padres y para ellos".

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento psicofarmacológico

15-2. Tratamiento psicofarmacológico

Existen en la actualidad psicofármacos que pueden aliviar al niño y a sus padres de las cargas sintomáticas de numerosos trastornos infantiles.

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento psicofarmacológico / 1) Principios generales

1) Principios generales

Antes de iniciar un tratamiento psicofarmacológico se debe realizar una evaluación cuidadosa del niño y su familia, tomando en cuenta los aspectos psiquiátrico, clínico, social, cognoscitivo y educativo.

La historia clínica exhaustiva deberá incluir antecedentes personales y familiares, especialmente referidos a antecedentes de: trastornos renales, cardiológicos, neurológicos, antecedentes convulsivos, trastornos tiroideos, dietas o medicamentos que interfieran en la regulación del sodio, etc.

Según qué psicofármaco se considere administrar, se deberán solicitar distintos análisis clínicos (hemograma, hepatograma, ionograma, función tiroidea, T3, T4, TSH, función renal, orina de 24 hs, clearance de creatinina, ECG, EEG, TAC, RMN, SPECT), ritmos de sueño y alimentación, peso, altura, frecuencia cardíaca y presión arterial.

La utilización de escalas de evaluación puede facilitar la ponderación de la severidad de los síntomas y de la respuesta al tratamiento.

Es preferible realizar diagnósticos de tipo multiaxial, basados en los manuales del DSM-IV o el ICD-10, teniendo en cuenta los diagnósticos diferenciales y los factores médicos y neurológicos que acompañen al cuadro clínico.

En los casos con problemas de aprendizaje, se deberá efectuar una evaluación psicopedagógica, para incluir un plan educativo acorde con las necesidades y posibilidades del niño. Cuando coexistan varios trastornos, como por ejemplo un trastorno por déficit de atención con hiperactividad con tics (síndrome de Tourette), se dará prioridad a la intervención psicofarmacológica más adecuada: la que actúe sobre los aspectos que más perturban al niño en su vida emocional y social.

Siempre deberá tenerse en cuenta el principio de prima non nocere, y se deberán explicar al niño y a sus padres los posibles efectos adversos que pueda producir, a corto y largo plazo, la medicación prescrita.

Se comienza siempre con dosis bajas del fármaco elegido y se las va elevando muy lentamente hasta alcanzar la dosis útil terapéutica. No hay que olvidar que la mayoría de los fármacos tienen un período de latencia de 2 a 6 semanas para actuar o estabilizarse en el organismo. Este período puede ser interpretado por los padres o el médico administrador como falta de respuesta del organismo y llevar a incrementar innecesariamente las dosis.

Estas consideraciones son importantes y necesarias para establecer una buena alianza terapéutica con el niño y su familia. El logro de una buena respuesta al tratamiento

depende también de las expectativas favorables o desfavorables, conscientes e inconscientes, respecto de la medicación (efecto placebo positivo o negativo) tanto del niño como de sus padres y, en forma más amplia, del entorno escolar y social.

Además de la respuesta al fármaco del niño y su familia, se deberán evaluar posibles repercusiones sobre el aprendizaje, a través de los informes periódicos de los educadores.

Es aconsejable mantener la medicación durante un mínimo de 6 a 12 meses y, en caso de suspenderla, debe hacerse de forma lenta y paulatina. En lo posible se deberá definir con el paciente y la familia, las diferentes etapas del tratamiento y su duración (fase de titulación, fase aguda, fase de mantenimiento, y fase de discontinuación). Esto último es importante sobre todo en las familias que temen que el paciente permanezca "para siempre", con la medicación.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento psicofarmacológico / 2) Consideraciones acerca del desarrollo del cerebro

2) Consideraciones acerca del desarrollo del cerebro

Actualmente existe mucho interés en el estudio de las modificaciones del metabolismo cerebral y cambios neuroquímicos que podrían ser la manifestación de un desarrollo biológico anómalo, en el intento de comprender la patogénesis de ciertos trastornos psiquiátricos de inicio temprano (autismo, conductas de auto-mutilación, trastorno de déficit atencional con hiperactividad y esquizofrenia), en el contexto de vulnerabilidades o características de estadios específicos.

El desarrollo puede definirse como un ordenamiento temporal o una secuencia de estadios biológicos o psicológicos. Tanto la secuencia como el timing de los estadios son importantes para una maduración normal. El estadio se define como un período de tiempo en el cual existen características anatómicas, fisiológicas o relaciones psicológicas que no existen en ningún otro período del desarrollo. Dentro del estadio, existe un estrecho período crítico, una ventana de oportunidad, que es el momento en el que un evento determinado debe ocurrir, del que dependerán subsecuentes eventos madurativos. Una falla en este desarrollo resultaría en un retraso madurativo o en una conducta francamente patológica. El desarrollo del cerebro se produce durante la organogénesis. Los principales precursores de la mayoría de las estructuras cerebrales adultas (lo que luego será el cerebro y la médula espinal), comienzan a diferenciarse alrededor de la tercera semana de gestación.

A continuación se detallan algunos trastornos psiquiátricos de inicio temprano, en los que

se especula que podrían ser la manifestación de alteraciones del desarrollo cerebral. Las observaciones clínicas se han visto apoyadas por la investigación en animales que demuestra que lesiones en áreas específicas del cerebro o manipulaciones específicas del ambiente llevan a conductas resultantes que están determinadas en parte, por la edad del animal en el momento de la lesión.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica

3) Clasificación psicofarmacológica

Los psicofármacos se clasifican en:

- 1) Estimulantes
- 2) Antidepresivos
- 3) Antipsicóticos
- 4) Carbonato de litio
- 5) Ansiolíticos
- 6) Anticonvulsivantes
- 7) Otros medicamentos (beta-bloqueantes, clonidina, guanfacina, naltrexona, fenfluramina)

Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 1) Estimulantes 1) Estimulantes

Los estimulantes constituyen el principal tratamiento psicofarmacológico del trastorno por déficit de la atención con hiperactividad (TDAH); son los psicofármacos más comúnmente prescritos para los niños en los Estados Unidos; según estimaciones recientes alrededor de 750.000 niños los reciben diariamente.

El TDAH afecta al 5 % de la población escolar, (que puede llegar al 30 % en las muestras clínicas), con una alta tasa de persistencia en la adolescencia y edad adulta (15 % al 60 %).

El trastorno es mucho más frecuente en varones que en mujeres, con proporciones varón/mujer que oscilan entre 4:1 y 9:1 (en función de si la población es general o clínica).

Cuadro 5. Características farmacodinámicas y farmacocinéticas en niños y adolescentes (comparativas con las de los adultos)

Un niño con TDAH se caracteriza por presentar un grado de inatención, impulsividad y frecuentemente hiperactividad que es inapropiado para su estadio de desarrollo. Suelen verse afectadas todas las áreas de funcionamiento: desempeño escolar, conducta y capacidad para las relaciones sociales tanto con adultos como con pares. El TDAH muchas veces se asocia no sólo al trastorno negativista-desafiante y al trastorno disocial, sino también a trastornos depresivos y de ansiedad. Los estimulantes pueden mejorar también los síntomas de TDAH en niños y adolescentes con retraso mental y trastornos de desarrollo.

Se ha registrado un incremento de su empleo en la población de las escuelas secundarias. Esto podría deberse al mayor reconocimiento y tratamiento del TDAH en niños y adolescentes.

Se denominan estimulantes por su capacidad de incrementar el nivel de actividad o alerta del SNC. Son fármacos simpaticomiméticos de estructura similar a la de las catecolaminas endógenas.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 1) Estimulantes /
Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas**

*Consideraciones farmacodinámicas
y farmacocinéticas*

Los estimulantes poseen potentes efectos agonistas sobre receptores alfa y beta adrenérgicos:

- actúan como agonistas directos e indirectos,
- a nivel presináptico producen liberación de noradrenalina y dopamina,
- a nivel postsináptico actúan como agonistas directos,
- bloquean la recaptación de noradrenalina y dopamina por el terminal presináptico.

En cuanto al incremento de la liberación de neurotransmisores, los distintos estimulantes actuarían en sitios diferentes a nivel de la neurona presináptica. Por ej. la liberación de dopamina mediada por la D-anfetamina puede ser bloqueada por la α -metiltirosina, pero no por la reserpina, sugiriendo que la dopamina proviene de un pool citoplasmático de síntesis reciente. La liberación de dopamina por el metilfenidato puede ser bloqueada por pretratamiento con reserpina, y sería de origen vesicular.

Un modelo de acción para explicar los efectos de los estimulantes en el TDAH propone que se ejerce a través de la influencia inhibitoria cortical frontal que actúa a su vez sobre las estructuras inferiores (núcleo estriado). La dopamina actuaría en el núcleo accumbens limitando la información que debe ser procesada desde el hipocampo hacia la corteza prefrontal, permitiendo focalizar la atención. La corteza prefrontal no modularía adecuadamente al locus coeruleus por disminución de las catecolaminas (dopamina y noradrenalina). La desinhibición y aumento del "firing" del locus coeruleus se manifiesta en el ingreso excesivo de estímulos rutinarios e irrelevantes, con el consiguiente incremento de la información que debe ser procesada, dificultades para seleccionar estímulos pertinentes y aumento de la distracción. La serotonina también podría estar implicada, pues su actividad está relacionada con el control de las conductas impulsivas y agresivas. Por todo esto, no pueden sostenerse los modelos etiológicos del TDAH que plantean el déficit de un único neurotransmisor (teoría hipodopaminérgica).

En estudios realizados con PET (tomografía por emisión de positrones), en adultos con antecedentes de TDAH, se encontró una disminución del 8.1 % en el metabolismo cerebral de la glucosa en relación a los controles, sobre todo a nivel de la corteza prefrontal y áreas premotoras. Estudios recientes del flujo cerebral muestran que, durante el tratamiento con estimulantes, se incrementan tanto la actividad en el estriado como las conexiones entre la región órbito-frontal y límbica.

La tomografía por emisión de positrones demostró un aumento del metabolismo en las

áreas órbito-frontales bilaterales y en las sensoriomotoras parietales izquierdas, luego de una dosis única de metilfenidato. También se observó la supresión de la actividad en el área temporal izquierda.

En estudios con RMN (resonancia magnética nuclear), se midió el área del cuerpo calloso en 15 niños con TDAH y en 15 niños sin trastornos psiquiátricos, encontrándose que dos de siete áreas anatómicas eran significativamente más pequeñas en los niños con TDAH los autores concluyen que esto implicaría un desarrollo y funcionamiento anormal del lóbulo frontal en el TDAH.

Los estimulantes disponibles son: de acción corta, el metilfenidato y la d-anfetamina, y uno de acción más prolongada, la pemolina de magnesio.

Se deben explicitar algunos mitos o creencias populares, concernientes al tratamiento con estimulantes, ya que éstos:

- 1) No tienen efecto paradójico sedativo
- 2) No causan adicción
- 3) Están indicados y son efectivos después de la pubertad
- 4) No disminuyen el umbral convulsivo

No existen predictores que permitan saber cuál de los tres estimulantes será el más beneficioso para un niño particular.

El metilfenidato es un derivado ciclizado de la anfetamina, sintetizado en 1944, que actúa de manera preponderante sobre la actividad dopaminérgica. Es el más utilizado y el mejor estudiado y es muy efectivo en reducir la hiperactividad motora.

La D-anfetamina es probablemente la que presenta la "peor imagen" y algunas farmacias se niegan a tener stock (por temor a los robos y a su potencial de abuso).

El metilfenidato y la D-anfetamina presentan un inicio de su acción a los 30-60 minutos de administrados y el pico del efecto clínico ocurre entre 1-3 horas.

Por su vida media corta deben administrarse en dosis divididas a lo largo del día, con intervalos de 4 horas. Los horarios convenientes para administrar el metilfenidato y la D-anfetamina son: luego del desayuno, antes de partir para el colegio (8 AM), y luego del almuerzo (12 PM), para asegurar un nivel plasmático adecuado en las horas de escuela.

Algunos niños pueden requerir una dosis adicional a las 4 PM cuando realizan sus tareas, pero puede ocurrir insomnio, por lo que deberán en todo momento evaluarse los costos/beneficios.

En EE.UU. existen presentaciones de liberación lenta con acción prolongada, tanto del metilfenidato como de la D-anfetamina, pero no han aparecido aún en nuestro país.

La pemolina, por su vida media más larga, puede darse en dosis matinal única y tiene

menor efecto rebote al atardecer (aunque algunos niños pueden requerir dos dosis diarias). En contraste con observaciones clínicas previas que sugerían que su acción terapéutica no aparece antes de las 3 a 4 semanas, actualmente la pemolina ha demostrado ser efectiva luego de la primera dosis.

Se ha descrito la aparición de movimientos coreiformes de cara, tronco y extremidades, y movimientos anormales bucolinguales en niños a los que se les habían aumentado las dosis de pemolina de forma rápida.

También se ha observado, en forma poco frecuente, hepatitis inducida por pemolina, por lo que deberán monitorizarse las enzimas hepáticas.

Un importante número de niños puede responder a un estimulante pero no a otro, por lo que luego del fracaso con uno de ellos, deberá intentarse con los otros.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 1) Estimulantes /
Dosificación**

Dosificación

La administración de los estimulantes con o inmediatamente después de las comidas, podría incrementar su absorción, y evitar la disminución del apetito (efecto anorexígeno).

No se ha demostrado la utilidad del dosaje de niveles plasmáticos de los estimulantes, ya que por su vida media tan corta no presentan un verdadero estado estacionario, y su efecto clínico estaría más relacionado con la fase de absorción, cuando la concentración plasmática se eleva rápidamente. El efecto sobre la conducta parece ser proporcional a la tasa de absorción.

La tolerancia a los efectos de los estimulantes sobre la atención, actividad, impulsividad, y relación con los pares no ha sido demostrada y proviene de observaciones realizadas antes de 1983. En estudios recientes de pacientes tratados por más de 6 meses no se evidenció tolerancia. En los casos en que pareciera disminuir el efecto de la medicación, conviene re-evaluar la compliance, (los padres pueden olvidar alguna dosis, perder las prescripciones y ajustar las dosis según su criterio cuando ven que el niño mejora, por temor a que la medicación sea dañina) y también considerar situaciones estresantes que puedan estar ocurriendo en el hogar o en la escuela.

Otro elemento a ser tenido en cuenta es la autoinducción del metabolismo hepático lo que puede requerir un incremento del 10-20 % luego de algunos meses de tratamiento.

También deberán efectuarse correcciones en función del crecimiento del niño y de su aumento de peso, ya que en estudios recientes se observó que cuando se van ajustando las dosis por peso corporal, no disminuyen los efectos terapéuticos (las dosis permanecen constantes por kg/d).

Los efectos en los que sí se observan tolerancia se refieren a la pérdida del efecto supresor del apetito y efectos cardiovasculares (aumento de frecuencia cardíaca y presión arterial), que suelen desaparecer al cabo de algunas semanas.

Algunos estudios iniciales parecían indicar una diferencia en las dosis requeridas para obtener efectos sobre el aprendizaje y la conducta en niños hiperactivos (disociación entre respuesta cognitiva y social). Específicamente, se consideraba que dosis más bajas de 0,3 mg/kg de metilfenidato producirían la máxima mejoría sobre el aprendizaje, mientras que las dosis más altas eran beneficiosas para los trastornos de conducta con detrimento sobre el aprendizaje.

Estudios actuales, por el contrario, han demostrado que las dosis entre 0,3 y 2,0 mg/kg/día mejoran, de forma óptima, tanto el desempeño académico-cognitivo como el conductual.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 1) Estimulantes /
Indicaciones**

Indicaciones

La indicación más importante es el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, en niños y adolescentes (también es eficaz en adultos) con sus trastornos de comorbilidad asociados (trastornos del aprendizaje y del desarrollo).

También se lo ha ensayado en el retraso mental.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /

Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 1) Estimulantes / Efectos adversos

Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes son las alteraciones del sueño (dificultad para conciliar el sueño) y la disminución del apetito (que se controla con cambios en los horarios de administración del fármaco), disforia, irritabilidad y efecto rebote.

La disforia e irritabilidad que ocurren 1-2 horas después de la administración, pueden indicar una dosificación excesiva, pero si ocurren hacia el final del período efectivo (5 a 15 horas después de la última toma), pueden mostrar un fenómeno de discontinuación (retiro). En estos casos puede ser necesario agregar una pequeña dosis a la tarde. El efecto rebote también puede ocurrir interdosis en algunos niños.

Sólo en un 3,6 % de los niños fue necesario suspender el tratamiento por los efectos adversos.

Otros efectos adversos menos frecuentes son: cefaleas, vértigos, irritabilidad, sensibilidad emocional, llanto fácil, molestias abdominales, somnolencia y fatiga y movimientos coreiformes (pemolina).

Los únicos efectos adversos cardiovasculares estudiado de los estimulantes fueron un ligero incremento en el pulso y la presión arterial, sin importancia clínica.

Se ha visto la aparición de psicosis tóxica (con alucinaciones visuales), cuando se los administra en dosis altas de forma rápida, pero ello es muy poco frecuente (fue reportada en 30 casos) y sobre todo con D-anfetamina. Este tipo de psicosis difiere de la exacerbación de los síntomas psicóticos de la esquizofrenia (por lo que debe evaluarse cuidadosamente para descartar un trastorno psicótico previo).

Con pemolina se han descrito reacciones de hipersensibilidad acompañadas de incremento de las enzimas hepáticas por lo que deberá realizarse un hepatograma basal y repetirlo cada 6 meses.

La aparición o exacerbación de tics, luego de la administración de estimulantes es un motivo de preocupación. En el caso de TDAH asociado a tics, se deberá utilizar tratamiento no-estimulante (antidepresivos tricíclicos o clonidina), que se describirá más adelante. En pacientes con epilepsia, se usarán anticonvulsivantes en forma concomitante.

En el largo plazo, los efectos adversos más importantes están asociados con el crecimiento. Algunos niños disminuyen la velocidad de crecimiento al ser tratados con estimulantes, pero en general no influyen en la estatura final y casi todos los casos llegan a los valores pronosticados de acuerdo con la estatura de los padres.

No suele ser necesaria una interrupción de fin de semana o de vacaciones, que genera deterioro en la vida social y familiar del niño. Se desconoce el mecanismo por el cual los

estimulantes retrasan la curva de crecimiento. Las teorías iniciales lo atribuían a una acción supresiva sobre la secreción de hormona de crecimiento y de prolactina pero estudios recientes, tanto con D-anfetamina como con metilfenidato, no demostraron cambios en la secreción de hormona de crecimiento. Las explicaciones aceptadas actualmente se relacionan con la disminución del apetito, que produciría una restricción calórica, aunque no se han estudiado en forma sistemática la ingestión calórica de niños con TDAH, tratados con estimulantes. En algunos casos sin embargo, se deberá considerar una medicación alternativa.

Hay que prestar especial atención a la posibilidad de que ocurra una disminución de la autoestima, burlas de los compañeros, dependencia de los padres y maestros en relación al fármaco, que deberán ser abordados psicoterapéuticamente. Tanto el niño como los adultos deberán ser instruidos acerca de que la medicación le permite al niño realizar lo que desea, pero no lo "obliga" a hacer nada. Los pacientes deberán recibir todo el crédito por sus mejoras y ser ayudados en tomar la adecuada responsabilidad por los problemas que provocan. (puede ser útil el ejemplo de los anteojos).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 1) Estimulantes / Interacción de los estimulantes (Modificado de Wilens y Biederman, 1992)

Interacción de los estimulantes

(Modificado de Wilens y Biederman, 1992)

Medicación	Efectos
Antihipertensivos Anticoagulantes	Aumento del nivel plasmático
IMAO	Potenciación Crisis hipertensivas Disminución del metabolismo de los estimulantes
Antidepresivos Tricíclicos	Potenciación de efectos Aumento de los niveles plasmáticos de los tricíclicos
IRSS	Potenciación de efectos Aumento de los niveles plasmáticos de los estimulantes
Antihistamínicos	Reducción del efecto estimulante
Anticonvulsivantes	Aumento de los niveles plasmáticos de los anticonvulsionantes Disminución de la absorción de los estimulantes
Antiasmáticos	Potenciación de efectos (palpitaciones, taquicardia, vértigo, agitación) Usar aerosol o inhalaciones, no por vía oral

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 1) Estimulantes /
Contraindicaciones**

Contraindicaciones

Están contraindicados en casos de ansiedad intensa, agitación, procesos psicóticos, hipersensibilidad conocida, síndrome de Tourette, tics motores, antecedentes familiares de tics.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 1) Estimulantes /
Toxicidad y sobredosis**

Toxicidad y sobredosis

Los estimulantes son fármacos seguros, con una dosis letal media (LD 50), de 367 mg/kg por vía oral para el metilfenidato, y de 55 mg/kg para la anfetamina.

No se ha comprobado su potencial adictivo en niños y adolescentes con TDAH; la más euforizante es la anfetamina, seguida por el metilfenidato y la pemolina.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 2) Antidepresivos
2) Antidepresivos**

Estudios abiertos y controlados han informado acerca de los efectos beneficiosos de los antidepresivos en niños y adolescentes con TDAH, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), enuresis. Otras condiciones que se pueden beneficiar con el tratamiento con antidepresivos incluyen depresión, ansiedad, tics.

Los antidepresivos pueden clasificarse en cuatro grupos principales: los más estudiados son los tricíclicos (TC), entre éstos, en especial la imipramina, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS), los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) y finalmente un grupo de antidepresivos nuevos como la venlafaxina, el bupropion, la mianserina, la mirtazapina, el trazodone, el nefazodone, la tianeptinao. Sobre estos últimos aún no existe suficiente información sobre su uso, eficacia y toxicidad en niños y adolescentes (ver cap. 6).

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 2) Antidepresivos /**

Consideraciones farmacodinámicas o farmacocinéticas

Consideraciones farmacodinámicas o farmacocinéticas

Algunos estudios sugieren que los antidepresivos tricíclicos serían menos efectivos en niños y adolescentes que en adultos. Ello se atribuye a las diferencias en el medio hormonal del cerebro y a la maduración incompleta de los sistemas de neurotransmisión involucrados en el control del afecto, además de las diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas.

Los fármacos utilizados, en la mayoría de los estudios, son inhibidores puros o que actúan de manera preponderante sobre la recaptación noradrenérgica.

Por ejemplo, la nortriptilina y la desimipramina, los tricíclicos más estudiados, son compuestos relativamente noradrenérgicos puros. En cambio, con respecto a la imipramina y a la amitriptilina, una vez metabolizados sus compuestos originales por vía hepática, quedan más metabolitos con actividad noradrenérgica, siendo la relación final entre la actividad noradrenérgica y serotoninérgica más alta que la que se observa en adultos.

Esta variación es significativa, porque el sistema noradrenérgico no se desarrolla totalmente anatómicamente ni funcionalmente hasta la adultez. En consecuencia, fármacos con acciones adrenérgicas no pueden desarrollar un efecto completo.

En la adolescencia existe un período con altos niveles de cetosteroides, que tienen efectos significativos sobre el sistema noradrenérgico central. En consecuencia, si bien la depresión en niños y adolescentes sería etiológicamente similar a la de los adultos, la respuesta clínica a los antidepresivos es menor, cuando se la compara con la de los adultos.

Los tricíclicos se metabolizan más rápidamente en niños y adolescentes que en adultos. Existe menor unión a las proteínas plasmáticas que en adultos.

La biotransformación hepática de los TC implica mecanismos de oxidación, hidroxilación y dimetilación. En los adultos existe una amplia variación interindividual, hasta 30 veces, en los niveles plasmáticos para una dosis dada. Esto mismo ocurre en los niños, con un 5-10 % aproximadamente de "hidroxiladores lentos", que por lo tanto tienen una vida media muy prolongada.

Siempre es conveniente indicar las tomas de manera fraccionada, varias veces en el día, para evitar las oscilaciones en las concentraciones plasmáticas, como resultado del rápido metabolismo. El control de los niveles plasmáticos puede ayudar a diferenciar los metabolizadores lentos -que tendrán niveles tóxicos con dosis bajas- de los metabolizadores rápidos -que requerirán de mayores dosis para alcanzar un nivel terapéutico eficaz-.

Los niños tienen una mayor capacidad hepática en relación con su talla; por ello

metabolizan más rápidamente los fármacos que utilizan esa vía y requieren de dosis relativas mayores que en los adultos (2-3 mg/kg); en ciertos casos se deberá llegar hasta 5 mg/kg/día.

La vida media de los fármacos es más corta que en los adultos, y requieren de un mayor tiempo de administración para tener efectos terapéuticos. A diferencia de lo observado en los adultos, cuyo tiempo de latencia varía de 2 a 4 semanas, en los niños a veces se ha de esperar hasta 4 o 6 semanas.

En los adultos, debido al mayor volumen del tejido adiposo, los fármacos y sus metabolitos se almacenan durante más tiempo. En cambio los niños están más expuestos a los fenómenos de abstinencia, cuando se discontinúan los antidepresivos de manera abrupta.

Se debe descartar el fenómeno de abstinencia por omisión de alguna dosis, e inclusive cuando se los administra en una sola toma diaria, cuando aparece un cuadro de tipo gripal, con síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor de estómago, malestar general, cefalea, fiebre, decaimiento).

La discontinuación de los antidepresivos tricíclicos se debe hacer de forma gradual, en un período mínimo de 2 semanas.

Por las grandes variaciones interindividuales en la metabolización de los TC, la administración de dosis fijas no es del todo conveniente: en los metabolizadores rápidos no habrá respuesta, y los lentos presentarán toxicidad. Se han realizado tablas que permiten predecir, 24 horas después de la administración de una dosis única, la respuesta a partir del dosaje plasmático del fármaco. El objetivo más importante de estas tablas es prevenir la toxicidad en el niño metabolizador lento (no existe manera de detectarlos previamente).

Se sugiere repartir las dosis de antidepresivos TC en dos a tres tomas diarias, para evitar un pico plasmático elevado: comenzar con 1,0 mg/kg (10 a 25 mg) y ajustar lentamente la posología mediante aumentos de 1 mg/kg cada 4 o 5 días.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 2) Antidepresivos /
Desimipramina y muerte súbita**

Desimipramina y muerte súbita

P S I K O L I B R O

La preocupación acerca de la cardiotoxicidad de los TC se ha incrementado, pues entre 1987 y 1990 ocurrieron muertes súbitas en cuatro niños y adolescentes medicados con desimipramina.

El único caso publicado anteriormente ocurrió en 1974 y se trató de una niña de 6 años que recibió 14.7 mg/kg/día de imipramina. A partir de ahí, la FDA ordenó en los EE.UU., no sobrepasar los 5 mg/kg/día. Sin embargo, los cuatro casos recientes ocurrieron con las dosis y niveles plasmáticos aceptados.

Las características de los cuatro casos fueron los siguientes:

- 1) Un niño de 8 años, con 2.56 mg/kg/día de desimipramina, falleció luego de correr en un día caluroso. El nivel plasmático post-mortem fue de 85 ng/ml. El ECG pre-mortem fue normal. Varios familiares por línea materna habían fallecido súbitamente antes de los treinta años.
- 2) Un niño de 8 años sin anomalías cardíacas conocidas con una dosis de desimipramina no conocida, falleció súbitamente en su casa. El nivel plasmático pre-mortem fue de 10 ng/ml.
- 3) Un niño de 9 años falleció mientras corría. Se desconoce la dosis de desimipramina. El nivel plasmático pre-mortem fue de 120 ng/ml. Su ECG previo fue normal. Su madre había fallecido post-parto por insuficiencia cardíaca congestiva.
- 4) Una niña de 12 años, con 3.1 mg/kg/día de desimipramina fue hallada inconsciente luego de jugar al tenis. Fracasaron los esfuerzos por reanimarla.

En resumen:

- a) todos los casos ocurrieron con desimipramina, el TC con mayor efecto noradrenérgico,
- b) todos los casos ocurrieron con niveles plasmáticos aceptados,
- c) tres casos ocurrieron luego de realizar ejercicios, y
- d) dos casos presentaban antecedentes familiares de muerte súbita y enfermedad cardíaca familiar.

Se ha postulado que un síndrome de QT prolongado podría subyacer a estas muertes. Esto ocurre con antiarrítmicos clase IA y TC. El síndrome de QT prolongado se asocia con torsades de pointes, que es una taquiarritmia ventricular multifocal, que puede desembocar en una fibrilación ventricular. Tanto la desimipramina como el ejercicio, aumentan el tono noradrenérgico y serían la causa de estas muertes. Se encontró que la desimipramina produce un pequeño pero estadísticamente significativo aumento en los intervalos PR, QRS y QT del ECG. No hay estudios en niños y adolescentes de ECG de esfuerzo, que

pueden detectar la prevalencia de arritmias ocultas.

Algunos autores americanos, utilizaron bases de datos epidemiológicos nacionales para analizar la relación entre el número de muertes súbitas por causas desconocidas y el número de prescripciones de desimipramina de los últimos años. La conclusión fue que si bien el factor de riesgo aumentaba de 2 a 3, el rango de muerte súbita seguía siendo bajo (8 a 12/millón de niños/año), por lo que el uso de desimipramina podía considerarse seguro.

En el Centro Médico de la Universidad de Pittsburg, se elaboró una guía para el uso de TC en niños y adolescentes con la recomendación de obtener un ECG basal antes de iniciar el tratamiento con TC para detectar anomalías congénitas de la conducción, y luego repetirlo con cada incremento de dosis, y al llegar al estado estacionario. La dosis máxima no debe exceder los 5 mg/kg/día.

Las dosis habituales se encuentran entre 2,0 y 5,0 mg/kg (1,0-3,0 mg/kg para la nortriptilina). Debido a la letalidad de los TC en sobredosis, los padres deben ser advertidos de guardar la medicación fuera del alcance de los niños.

Los niveles plasmáticos recomendados para la nortriptilina son de 60 a 150 ng/ml, para la imipramina + desimipramina son de 125 a 250 ng/ml y para la desimipramina, entre 150 y 300 ng/ml (con dosis que oscilan entre 2,5 y 5 mg/kg/día).

La clomipramina tiene una vida media larga, 32 horas, para una dosis única de 150 mg. Su principal metabolito, la desmetilclomipramina, que puede llegar a las 69 horas. Recientemente la FDA ha aprobado su uso en niños mayores de 10 años para el tratamiento del TOC, en dosis iniciales de 25 mg/d, hasta un máximo de 3 mg/kg/d.

Los IMAO no suelen utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes por que se requieren restricciones alimentarias que suelen presentar problemas en este grupo etario. Tal vez no se preocupen por no poder comer anchoas, quesos estacionados, vinos chiantis o hígado, pero suelen engullir grandes cantidades de chocolate y pizza. Además suelen utilizar frecuentemente medicamentos de venta libre para la tos y resfríos que contienen simpaticomiméticos.

Estas interacciones pueden inducir graves crisis hipertensivas, que según algunos autores pueden presentarse hasta en un 30 % de los pacientes que recibieron IMAO A-B (por ingesta accidental o intencional).

Sin embargo se han utilizado con éxito en pacientes resistentes que no respondieron a los TC, y en niños y adolescentes con depresiones atípicas (en casos en que tanto el paciente como la familia eran responsables y confiables). Las dosis oscilaron entre 0.54-0 mg/kg, repartidas en 2-3 tomas.

La moclobemida (IMAO A, selectivo y reversible), no ha sido suficientemente estudiada en niños, y podría estar indicada en adolescentes con trastorno distímico. Las dosis utilizadas fueron 150-600 mg/día, repartidas en 2-3 tomas.

Ha habido reportes promisorios acerca de la utilidad del IMAO-B, Ldeprenyl, en TDAH asociado a Tr. de Tourette. La dosis utilizada fue de 15 mg (70-214 ug/kg), repartidos en dos tomas.

Los IMAO nunca deben asociarse a los IRSS pues se han informado de casos fatales por síndromes serotoninérgico.

Los IRSS incluyen la fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram y fluvoxamina. Debido a su perfil farmacológico no presentan efectos cardiotoxicos, tienen menor efecto anticolinérgico, sedativo, producen menor aumento de peso que los TC y son seguros en sobredosis. Presentan diferencias entre sí en cuanto a las características farmacocinéticas, vida media, metabolitos activos, y capacidad de inhibir los citocromos hepáticos (ver cap. 5).

Para los IRSS y los nuevos antidepresivos no se han establecido los márgenes de la posología y su seguridad y eficacia no han sido suficientemente estudiados en niños y adolescentes, por lo que las dosis indicadas deberán considerarse como meras sugerencias basadas en la escasa literatura existente.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 2) Antidepresivos / Indicaciones

Indicaciones

Tr. Depresivo mayor
Depresión atípica
Trastorno bipolar, episodio depresivo
TDAH
Fobia escolar, fobia social
Ansiedad de separación
Trastorno por ansiedad tipo adulto (ataques de pánico, agorafobia)
Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)
Bulimia-anorexia
Trastornos del sueño (narcolepsia, apnea del sueño, parasomnias: terrores nocturnos, sonambulismo, pesadillas)
Síndrome de Tourette

Los efectos adversos, contraindicaciones e interacciones son similares a los de los adultos.

Es necesario acotar que los efectos anticolinérgicos de los TC pueden disminuir la producción de saliva y facilitar la aparición de caries, por lo que se debe recomendar el control odontológico periódico.

En pacientes con alteraciones cardiovasculares o antecedentes familiares de muerte súbita, es necesario un estricto control electrocardiográfico y los que presenten historia de convulsiones, deberá vigilarse su administración, debido a que reducen el umbral convulsivo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 3) Antipsicóticos 3) Antipsicóticos

A diferencia de los adultos, donde la principal indicación de los antipsicóticos es la psicosis, en los niños se los suele indicar, además, en los trastornos no psicóticos.

El mayor conocimiento de las disquinesias tardías y los efectos adversos sobre los procesos cognitivos, así como el advenimiento de nuevos fármacos han ido limitando su prescripción. Son los fármacos de primera elección en la esquizofrenia, el trastorno autista y el síndrome de Tourette. Se utilizan también en niños severamente agresivos y con trastornos de conducta y frecuentemente en pacientes institucionalizados, con retraso mental.

El término psicosis se utiliza generalmente para describir conductas anormales de niños con el juicio de realidad severamente perturbado. Para el diagnóstico de psicosis se requiere la presencia de delirios y alucinaciones (visuales, auditivas, táctiles). Los trastornos psicóticos en niños, al igual que en los adultos, pueden ser funcionales u orgánicos. Las psicosis funcionales comprenden la esquizofrenia y los trastornos relacionados, y las formas psicóticas de los trastornos del ánimo. Las psicosis orgánicas pueden desarrollarse secundariamente a lesiones del SNC, como consecuencia de una enfermedad médica, traumatismo, abuso de sustancias.

Actualmente se los clasifica en antipsicóticos típicos (los clásicos neurolepticos, de baja y alta potencia) y los nuevos antipsicóticos atípicos (clozapina, risperidona y olanzapina) (ver cap. 2).

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 3) Antipsicóticos /
Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas**

*Consideraciones farmacodinámicas
y farmacocinéticas*

Los niños y los adolescentes metabolizan y excretan con más eficiencia los antipsicóticos que los adultos, pues con dosis comparables aparecen menores concentraciones plasmáticas. La vida media de clorpromazina y haloperidol se encontró disminuida en niños, en relación a los adultos. Pero, a pesar de su metabolización más rápida, no se requieren dosis más altas, sino más bajas para alcanzar los mismos efectos terapéuticos.

A pesar de que existen pocos datos disponibles, los datos clínicos demuestran que los niños y adolescentes son más sensibles que los adultos a los efectos terapéuticos y a los efectos adversos. Esta diferencia de respuesta al tratamiento neuroléptico sería del orden farmacodinámico, a nivel del desarrollo del cerebro, pues se encontró que en los niños habría una mayor densidad de receptores dopaminérgicos D1 y D2.

Algunos autores encontraron grandes variaciones en la concentración plasmática de la clorpromazina para una dosis dada y niveles plasmáticos 2 a 3,5 veces más bajos en niños y adolescentes que en adultos para una determinada dosis por kg de peso corporal.

La mejoría clínica en estos niños comenzaba con niveles plasmáticos de clorpromazina de 30 ng/ml; el rango óptimo se encuentra entre los 40 y 80 ng/ml (para los adultos se considera entre 50 y 300 ng/ml). También se observó que los niveles plasmáticos de clorpromazina declinaban a lo largo del tiempo en pacientes tratados con dosis fijas, tal vez por autoinducción enzimática.

En general, no se recomienda en niños y adolescentes la vía intramuscular

o intravenosa. La vía intravenosa puede ser cardiopélica si la inyección es muy rápida y la extravasación puede producir necrosis tisular. La vía intramuscular puede ser muy irritante.

Tampoco se recomiendan los preparados de depósito, pues no se conocen ni su eficacia ni su seguridad en este grupo etario. Podrían estar indicados en adolescentes con poca compliance a los neurolépticos clásicos.

Aunque químicamente los neurolépticos son muy distintos, con dosis equivalentes parecerían tener una respuesta similar; sin embargo, algunos pacientes responden mejor a algunos que a otros.

Los antipsicóticos atípicos como la clozapina, la risperidona y la olanzapina (antagonistas dopamina-serotonina), son más efectivos que los antipsicóticos típicos en el tratamiento de los síntomas negativos, presentan menos efectos adversos y suelen ser eficaces en pacientes resistentes.

La clozapina parece tener numerosas ventajas sobre los neurolépticos clásicos, con una eficacia superior en el tratamiento de los síntomas positivos y negativos, en pacientes con o sin resistencia a otros neurolépticos. Se ha informado entre un 30-60 % de eficacia en esquizofrénicos resistentes al tratamiento. No se han descrito disquinesias tardías, ni galactorrea, amenorrea (no aumenta los niveles de prolactina), bajísima incidencia de efectos extrapiramidales y acatisia, y mejoría en el funcionamiento cognitivo. Existen ya numerosos trabajos que demuestran la eficacia de la clozapina en niños y adolescentes. Deben realizarse controles semanales de glóbulos blancos, pues puede ocurrir agranulocitosis en el 0.5 al 2 % de los pacientes. Citando se superan los 300 mg/día el riesgo de convulsiones llega al 5 % por lo que se deben efectuar EEG de control.

La risperidona no ha sido tan estudiada, porque su aparición es más reciente, pero parece ser muy efectiva. Deben monitorearse las enzimas hepáticas pues se han descrito aumento de peso asociado a anomalías en el hepatograma e hígado graso en dos varones, que se normalizó al suspender el tratamiento y bajar de peso.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 3) Antipsicóticos /
Dosificación**

Dosificación

Los neurolépticos se utilizan en una gran variedad de trastornos y por su amplia aplicación en psiquiatría, frecuentemente se los utiliza incorrectamente, con una única dosificación para todos los trastornos.

En general, las dosis terapéuticas que se requieren para los trastornos no psicóticos son más bajas que para los psicóticos. Por eso es útil plantearse una estrategia que define tres rangos de dosis para distintos trastornos.

En este algoritmo también está implícito el "timing" de la titulación, pues frente a un tr. de Tourette, hay que comenzar con bajas dosis y subir muy lentamente, pues de lo contrario los efectos adversos pueden ser peores que los mismos tics. Por el contrario, en un paciente con una psicosis aguda se debe ir más rápido para evitar un sufrimiento inútil y

resolver pronto los síntomas, para que éstos no se cronifiquen o se vuelvan resistentes por sub-medicación.

Debido a la vida media larga de los neurolépticos se pueden repartir las dosis en una o dos tomas diarias. Al principio, es conveniente dividir las dosis en dos o más tomas para evitar las distonías agudas. Luego se podrá indicar una dosis única por la noche para evitar la sedación diurna.

La mejoría de los síntomas positivos en la esquizofrenia sigue un curso temporal; en las primeras 2 semanas ocurre sedación y los síntomas positivos van disminuyendo gradualmente en 4-6 semanas, pudiendo continuar la mejoría a lo largo del primer año, aunque pueden persistir algunos síntomas positivos y negativos.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 3) Antipsicóticos /
Indicaciones**

Indicaciones

- Trastornos psicóticos (esquizofrenia, psicosis tóxica, síntomas psicóticos en tr. afectivos severos, manía aguda)
- Trastornos no psicóticos
 - Síndrome de Tourette
 - TDAH resistente
 - Agresión y autoagresión e hiperactividad en los trastornos de conducta y en los trastornos del desarrollo con retraso mental
 - Autismo
 - Inestabilidad emocional en trastornos de la personalidad.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 3) Antipsicóticos /
Efectos adversos**

Efectos adversos

En general, se previenen incrementando lentamente las dosis. No deberán administrarse agentes antiparkinsonianos de forma profiláctica, ya que disminuyen las concentraciones plasmáticas de los antipsicóticos. Aproximadamente el 50 % de los niños tratados con neurolépticos desarrollan algún tipo de efectos adversos extrapiramidales.

Las distonías agudas aparecen precozmente, entre horas y 5 días, luego del incremento de dosis del antipsicótico administrado. Los varones presentan mayor riesgo de desarrollarlas. Los síntomas que pueden asustar al paciente, sobre todo si no entiende lo que le está ocurriendo, incluyen: hipertonía muscular, espasmos del cuello (tortícolis), boci y lengua, crisis óculogiras, opistótonos y, suelen responder rápidamente a los anticolinérgicos y antiparkinsonianos como la difenhidramina (25-50 mg) o el biperideno (1-2 mg), administrados oral o intramuscularmente.

Los síntomas parkinsonianos incluyen aquinesia, temblor, inexpresividad facial, signo de la rueda dentada. El período de mayor riesgo es entre los 5 y 30 días de iniciado el tratamiento. Son más frecuentes en mujeres y, a medida que aumenta la edad.

La aquinesia es el enlentecimiento para iniciar movimientos con falta de espontaneidad. Se la considera la forma más severa de parkinsonismo. Se debería a un efecto tóxico de los antipsicóticos, interfiere con la sociabilidad del paciente y a veces parece una "depresión post-psicótica". También es particularmente difícil diferenciarla de los síntomas negativos.

Suelen responder a la medicación antiparkinsoniana, generalmente repartida en 2-3 tomas diarias.

Se debe intentar suspender gradualmente los antiparkinsonianos al cabo de 2-3 meses, para evaluar si persiste la necesidad de su utilización.

Siempre que sea posible, es preferible como primera medida frente a estos efectos adversos, la disminución de la dosis. En un estudio, el 34 % de los niños y los adolescentes (entre 10 y 18 años) presentaron síntomas que desaparecieron al disminuir la dosis.

La acatisia aparece generalmente entre los 5-60 días, en el 1,2 al 11 % de los niños, y su incidencia aumenta después de los 20 años. Es una sensación subjetiva de inquietud motriz, tensión en los miembros inferiores, acompañada de una necesidad urgente e irresistible de moverlos, e incapacidad de permanecer sentado. La acatisia suele estar asociada a disforia, exacerbación de síntomas psicóticos y a veces a ideación y conducta homicida y suicida.

Los pacientes que presentan acatisia son más proclives al abandono del tratamiento. Primero se debe intentar disminuir la dosis (a veces es difícil reconocer la acatisia y se tiende a aumentar las dosis, por confundirse con los síntomas de agitación y ansiedad psicótica). La respuesta a los antiparkinsonianos es variable, y se recomienda el uso de propranolol, un antagonista betaadrenérgico de acción central (1 a 5 mg/kg/d) y de benzodiazepinas de alta potencia, como el clonazepam (0.5 mg/día).

La prevalencia de disquinesia tardía puede ser inducida por la toma o el retiro de neurolépticos. Oscila entre 0 y 51 % según distintos informes, por lo que hay que ser muy cuidadoso en la administración prolongada de neurolépticos. Los síntomas de disquinesia tardía más típicos, incluyen: movimientos involuntarios coreoatetósicos, que afectan la cara, lengua, musculatura perioral, bucal y masticatoria, y cuello y algunas veces también el torso y las extremidades. Ocurren mientras el paciente está recibiendo la medicación y debe distinguirse de la disquinesia de retiro, que ocurre al discontinuar abruptamente la medicación o al disminuir la dosis, que suelen ser benignas y desaparecen al cabo de algunos meses. En algunos casos pueden tardar hasta 3 años en desaparecer.

Pareciera que el riesgo de desarrollar disquinesias tardías irreversibles se incrementa tanto con la dosis acumulada como con la duración del tratamiento. El movimiento vermiforme de la lengua puede ser un signo temprano de disquinesia tardía y la suspensión de la medicación en ese momento puede evitar el desarrollo posterior del síndrome. Para mejorar la sintomatología, se debe disminuir o suspender la medicación antipsicótica, siempre que el cuadro clínico para el que fue utilizada, lo permita. No existe tratamiento adecuado y los antiparkinsonianos empeoran el cuadro. Existen evidencias que la clozapina puede disminuir o eliminar los síntomas de disquinesia tardía, pero reaparecen cuando se la suspende.

En un estudio se comprobó que desarrolló disquinesias tardías el 30 % de niños autistas tratados con haloperidol (20 % mientras lo recibían y 80 % al discontinuarse la medicación). La disquinesia apareció a los 14 días de discontinuada o disminuida la dosis del haloperidol. Los movimientos cesaron espontáneamente a los 7 días y, en algunos casos, duraron hasta 7 meses y medio.

Otro fenómeno asociado a la interrupción de los antipsicóticos es la psicosis de supersensibilidad o exacerbación de los problemas de conducta, de la irritabilidad o de la agresividad en niños y adolescentes no psicóticos que presentan retraso mental.

Ocurren generalmente en las primeras 8 semanas de retirado el neuroléptico. Una forma de reducir estos "síntomas de abstinencia" consiste en disminuir muy lentamente los antipsicóticos a lo largo de varios meses.

También deberá tenerse en cuenta la disminución M umbral convulsivo con los neurolépticos de baja potencia (en especial, con la clorpromazina), en particular en niños con retraso mental.

Se han informado casos de muerte súbita, pero no han sido establecidos con certeza, sobre todo con fenotiazinas de baja potencia.

Con la tioridazina se han encontrado anomalías cardíacas como aumento de la frecuencia cardíaca, trastornos de la repolarización, prolongación de los intervalos PR, QT, de la onda T y depresión del segmento ST. Salvo cuando se trata de niños con enfermedad cardíaca preexistente, estos fenómenos carecen de importancia clínica.

La pimozida también produce cambios en el ECG (en el 25 % de los niños, a la semana del tratamiento): inversión de la onda T, ondas U, prolongación del QT y bradicardia. La dosis no debe exceder de 0,3 mg/kg/d.

No se ha comprobado que los neurolépticos afecten los procesos cognitivos y de aprendizaje, salvo que por la sedación interfieran el estudio.

Los neurolépticos tienen índice terapéutico muy alto (relación entre dosis tóxica y terapéutica). La sobredosis, accidental o voluntaria, no suele ser letal, excepto con la tioridazina y la pimozida, por su cardiotoxicidad.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 4) Carbonato de Litio

4) Carbonato de Litio

A pesar del amplio uso del carbonato de litio en los adultos, existen pocos estudios bien documentados respecto de su empleo en niños y adolescentes. La indicación más importante es en el tratamiento de los trastornos bipolares infanto-juveniles de tipo maníaco, en su forma aguda y/o profiláctica.

También se lo ha usado en el tratamiento y la profilaxis de la depresión mayor (unipolar y bipolar), en los trastornos esquizoafectivos y en los trastornos de conducta con agresividad.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 4) Carbonato de
Litio / Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas**

*Consideraciones farmacodinámicas
y farmacocinéticas*

El carbonato de litio se absorbe rápidamente por vía oral, y los picos plasmáticos se alcanzan entre la primera y tercera hora después de su ingestión. No se une a proteínas plasmáticas y se excreta enteramente por el riñón, sin metabolización. Diversos estudios farmacocinéticos demuestran que el clearance renal es mayor en niños que en adultos, por lo que la vida media del litio es más corta, y se requieren dosis más altas para obtener niveles plasmáticos terapéuticos (ver cap. 7, 7-2).

En los niños la vida media es de aproximadamente 10-18 hs. y tarda 5 a 7 días en alcanzar el estado de equilibrio. Las litemias deberán realizarse al principio en forma semanal (por lo menos, las cuatro primeras semanas), siempre 12 horas después de haber tomado la última dosis.

Cuando los niveles se mantienen constantes, es suficiente con litemias mensuales. Se están investigando métodos para correlacionar la concentración en la saliva para evitar las extracciones sanguíneas repetidas en niños pequeños.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 4) Carbonato de
Litio / Dosificación**

Dosificación

Antes de iniciar el tratamiento con litio, es necesario evaluar la función tiroidea, (solicitando T3, T4, TSH), la función renal (clearance de creatinina), hemograma, ionograma, que deberán repetirse cada 6 meses.

Dado que existen muchas variaciones interindividuales, algunos autores recomiendan la utilización de parámetros farmacocinéticos para mayor seguridad, administrando una dosis única de 600 mg y un dosaje de control a las 24 horas. Esto permite predecir las dosis requeridas para alcanzar un nivel plasmático eficaz, entre 0,6 y 1,2 mEq/ l.

La dosis es de 10-30 mg/kg, ajustada según niveles séricos. Siempre se deberá comenzar con dosis bajas, entre 150 y 300 mg/día. Es conveniente administrar el litio en tres tomas

diarias, con las comidas, para reducir los efectos gastrointestinales, como son las náuseas y los vómitos.

Entre las precauciones a tener en cuenta, se debe advertir que no se deben administrar simultáneamente medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, que algunas adolescentes utilizan durante las menstruaciones, pues pueden producir toxicidad al interferir en la excreción renal del litio, por aumento de la reabsorción tubular, con el consiguiente aumento de los niveles plasmáticos.

A los niños y adolescentes que toman litio se les debe autorizar, por razones médicas, que tomen líquidos a voluntad y que puedan ir al baño durante los horarios de clase todas las veces que lo necesiten, debido a la poliuria y polidipsia que puedan presentar.

El carbonato de litio se deposita en los huesos, pero se ignora si esto tiene algún impacto significativo en niños con crecimiento óseo, pues no se han informado interferencias en el crecimiento. En algunos casos se ha informado hipocalciuria por incremento en la reabsorción renal del calcio. El litio puede producir hiperparatiroidismo con hipercalcemia e hipofosfatemia, por lo que conviene determinar el nivel basal de calcio en sangre. Frente a resultados anormales se deberán determinar también los niveles de hormona paratiroidea.

Con respecto al ejercicio intenso y sudoración profusa (también por fiebre, sauna, o excesivo calor) se deberá evaluar la litemia, pues puede ocurrir deshidratación con pérdida de agua y sal, con el consiguiente aumento de los niveles de litio y riesgo de toxicidad. También se han descrito lo contrario, en atletas, a los que se les administró litio, luego de correr 20 km, presentaron litemias 20 % más bajas que previo a la carrera. Los autores concluyeron que en aquellas condiciones en que se alteran significativamente los electrolitos y el agua corporal se deberá monitorear la litemia.

También debe tenerse en cuenta que, a esta edad, son muy comunes los trastornos gastrointestinales, con vómitos y diarreas, y los procesos febriles, que pueden producir deshidratación, por lo que se debe tener en cuenta el peligro de sobredosificación. Deberá advertirse a los padres que suspendan la medicación en estos casos.

El litio ha sido asociado a la exacerbación del acné, tema preocupante para los adolescentes. A pesar de algunos informes contradictorios, no está comprobado que los niveles plasmáticos del litio aumenten por el agregado de tetraciclinas (frecuentemente utilizadas para el tratamiento del acné), por lo que ambos fármacos pueden asociarse

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 4) Carbonato de**

Litio / Indicaciones

Indicaciones

- Trastorno bipolar 1 (manía y depresión)
- Trastorno bipolar 11 (hipomanía y depresión)
- Depresión mayor resistente
- Impulsividad, agresividad, conductas explosivas
- Trastornos esquizoafectivos
- Esquizofrenia resistente
- Niños con alteraciones inespecíficas de la conducta (hijos de padres con trastorno bipolar con buena respuesta al litio)

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 5) Ansiolíticos 5) Ansiolíticos

La ansiedad se encuentra presente en una gran variedad de trastornos: ansiedad de separación, ataques de pánico, fobia social, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo, etc.

Existe poca información sobre la eficacia y seguridad de los ansiolíticos en la población pediátrica y en general se utilizan los mismos criterios que en los adultos. Dentro del grupo de agentes ansiolíticos podemos encontrar las benzodiazepinas (BZD), los antihistamínicos (AH) y los derivados de las azapironas, como la buspirona. Como presentan un buen margen de seguridad y mínimas interacciones con otras drogas se los utilizan en trastornos con agitación e insomnio.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /

Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 5) Ansiolíticos / Benzodiazepinas Benzodiazepinas

Las BZD deben ser utilizadas con mucha cautela en esta población por sus efectos sobre los procesos cognitivos y su potencial adictivo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 5) Ansiolíticos / Benzodiazepinas / Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas

El recién nacido posee un hígado inmaduro y su capacidad para hidroxilar, demetilar y de conjugación glucurónida es muy limitada antes de los 5 meses. Durante la infancia y la pubertad, por el contrario, la actividad enzimática es mayor, por lo que a veces se requieren administraciones más frecuentes.

Las BZD, en los niños, alcanzan su pico plasmático 15 a 30 minutos luego de su administración y, por ser lipófilas, llegan de forma rápida al cerebro. Muchas BZD tienen metabolitos activos, lo que prolonga la duración de su acción.

La clasificación de las BZD clínicamente más útil es la que contempla dos dimensiones, por la potencia en la saturación del receptor gabaérgico (alta y baja) y por la vida media, de su duración de acción (prolongada, intermedia, corta y ultracorta) (ver cap. 4, 4-10).

La vida media contempla los parámetros farmacocinéticos, pues indica la duración de su acción, sus efectos adversos y los riesgos del fenómeno de abstinencia.

Las BZD de acción prolongada pueden ser útiles cuando también existe ansiedad diurna, junto con el trastorno del sueño. En cambio, si se quiere evitar la sedación diurna, es conveniente utilizar las BZD de vida media más corta o ultracorta (más efectivas en el insomnio de conciliación). No suelen ser útiles durante el día, pues por su vida media corta son necesarias dosis más frecuentes.

Las BZD de alta potencia, alprazolam y clonazepam, son las más utilizadas para los trastornos de ansiedad en adultos. Sin embargo, se han descrito en adultos, pero no en niños, fenómenos de abuso y de ansiedad rebote (fenómenos interdosis) con el alprazolam, tal vez por su corta vida media y la desaparición del efecto ansiolítico. También se deberá disminuir muy lentamente la dosis, para evitar estos fenómenos.

En los adolescentes debe tenerse cuidado con el uso concomitante del alcohol, por la potenciación de sus efectos sobre el sistema nervioso central y la disminución de la capacidad de alerta y reflejos. Asimismo se deberá advertir sobre los riesgos de conducir vehículos o manejar máquinas complejas.

Otro efecto adverso que ha de tenerse en cuenta es la desinhibición de la conducta. Esta reacción paradójica se caracteriza por excitación aguda, irritabilidad, ansiedad intensa, alucinaciones, agresividad, reacciones de rabia, insomnio, euforia e incoordinación. Dado que muchos trastornos infantiles se caracterizan por presentarla, se corre el riesgo de empeorar el cuadro clínico.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 5) Ansiolíticos /
Benzodiazepinas / Dosificación**

Dosificación

El tratamiento con BZD deberá iniciarse con una única dosis diaria e ir incrementando lentamente cada 3 a 4 días, hasta lograr la mínima dosis de mantenimiento. Luego, es conveniente esperar una semana para evaluar los efectos ansiolíticos y adversos.

Los incrementos posteriores se harán también semanalmente. La medicación para los trastornos de sueño se deberá mantener durante períodos cortos (1 a 2 meses), y para los trastornos por ansiedad, durante 4 a 6 meses.

Cuando se deban suspender las BZD, las dosis se disminuirán muy lentamente (25 % cada semana).

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 5) Ansiolíticos /
Benzodiazepinas / Indicaciones**

Indicaciones

Trastorno por angustia de separación, por ansiedad generalizada
Agorafobia, fobia social, ataques de pánico

Trastorno obsesivo-compulsivo
Trastornos del sueño
Insomnio
Terrores nocturnos, pesadillas
Trastorno por estrés post-traumático
Episodios psicóticos agudos
Síndrome de Tourette

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 5) Ansiolíticos /
Antihistamínicos**

Antihistamínicos

Los antihistamínicos se prescriben de forma habitual a niños pequeños con insomnio, ansiedad nocturna y a los que se despiertan por la noche, ya que tienen efectos sedativos

No se conoce bien el mecanismo de acción preciso de su efecto sedativo, pero podría deberse a sus propiedades anticolinérgicas.

Los antihistamínicos más populares son la hidroxicina, la difenhidramina y han sido utilizados por más de 45 años, por su alto margen de seguridad.

La difenhidramina tiene una vida media corta (4 a 6 horas) y no prolonga la duración total del sueño. Los demás antihistamínicos tienen la desventaja de que su efecto sedativo se prolonga también durante el día.

Otra desventaja de estos fármacos es que suelen desarrollar tolerancia para el efecto sedativo, por lo que sólo serían útiles durante períodos breves o utilizados de forma intermitente.

La dosis habitual administrada como hipnótico por la noche es de 1 mg/ kg para la difenhidramina, en una sola toma nocturna. Los niños toleran dosis más altas que los adultos, y como ansiolítico se prescribe en dosis de 1 a 5 mg/kg/día, repartidas en tres o cuatro tomas, 1 o 2 cucharaditas de té 3-4 veces por día. Cada cucharadita de té equivale a 5 ml.

La dosis habitual de hidroxicina es de 2-2,5 mg/kg/día; la dosis máxima diaria es de 50 mg/d para niños menores de 6 años y hasta 100 mg/d en mayores de 6 años, repartida en tres o cuatro tomas. Los efectos adversos incluyen sedación, que puede interferir en el aprendizaje, y en caso de sobredosis, delirio, alucinaciones, excitación, convulsiones y

muerte. Sus efectos anticolinérgicos también pueden empeorar el asma. Debe evitarse en adolescentes, por el riesgo potencial del abuso (efecto delirante).

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 5) Ansiolíticos /
Buspirona**

Dentro de los ansiolíticos atípicos se encuentra la buspirona. Hay muy pocos estudios realizados en niños y adolescentes, por lo que las dosis e indicaciones de este fármaco no están bien establecidas. Parecería no tener los efectos adversos de las BZD, pero sus efectos terapéuticos suelen manifestarse a las 3-4 semanas. No debe asociarse al tratamiento con IMAO, porque se han observado episodios de hipertensión arterial.

Extrapolando su uso a los adultos, podría ser de utilidad en los casos de ansiedad excesiva y fobias, en dosis de 0,2 a 0,6 mg/kg, repartidas en tres tomas.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 6)
Anticonvulsivantes**
6) Anticonvulsivantes

Los anticonvulsivantes están indicados en los trastornos convulsivos; fuera de éstos no existen por el momento indicaciones claras de su uso, a pesar de lo cual son ampliamente utilizados en la práctica clínica, para el tratamiento de diversos trastornos psiquiátricos de niños y adolescentes. Los más utilizados son la carbamazepina, el ácido valproico y los valproatos (cuadro 15).

Son muy eficaces en el tratamiento de las conductas agresivas o impulsivas, siendo a veces posible disminuir o suspender los antipsicóticos. Su efecto antiagresivo podría deberse, como en el caso del litio, a su capacidad de aumentar la serotonina.

Los anticonvulsivantes han demostrado su utilidad en los adultos en el tratamiento del trastorno bipolar (ciclizadores rápidos) y como alternativa al tratamiento con carbonato de litio. Actualmente se realizan estudios para demostrar su efectividad, en niños y adolescentes, en indicaciones similares a las de los adultos (ver cap. 7, 7-13).

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 6)
Anticonvulsivantes / Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas**
*Consideraciones farmacodinámicas
y farmacocinéticas*

La carbamazepina tiene una farmacocinética lineal, o sea que los incrementos en las dosificaciones aumentan los niveles plasmáticos. Pero, como produce autoinducción enzimática, luego de las primeras 6 semanas de tratamiento, su vida media se acorta y los niveles plasmáticos disminuyen, por lo que a veces se necesitan ajustes de dosis. Su vida media es de 13 a 17 hs..

La inducción enzimática afecta el clearance de otros fármacos que se administren simultáneamente con la carbamazepina (neurolepticos, anticonceptivos, ácido valproico, clonazepam), requiriéndose incrementos en los dosajes.

El nivel plasmático para los trastornos convulsivos en adultos es de 4-12 ug/ ml, pero existen amplias variaciones individuales y no se conocen los rangos para los trastornos psiquiátricos.

La dosis habitual es de 10 a 20 mg/kg/día, repartidos en 2-3 tomas diarias. Se recomienda comenzar con dosis bajas, 100 mg/día repartidos en dos tomas, e ir incrementando de a 100 mg por semana para minimizar los efectos adversos. Se utilizan entre 200 y 600 mg/día en niños prepúberes. En los adolescentes la dosis inicial es de 200 mg repartidos en dos tomas incrementando lentamente hasta una dosis máxima de 1200 mg.

Su efecto terapéutico aparece entre los primeros días a las dos semanas. A corto plazo puede producir somnolencia, mareos, visión borrosa, pero en general los pacientes desarrollan tolerancia a estos efectos, que además pueden evitarse cuando las dosis se incrementan lentamente. Los rash cutáneos y urticaria, constituyen el efecto adverso más común en los niños (10-15 %) y el motivo de la suspensión del fármaco.

Otros efectos adversos menos frecuentes pero graves son la hepatotoxicidad y las discrasias sanguíneas, anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia. Se calcula que el riesgo de desarrollar discrasias sanguíneas es muy bajo: en la población general no tratada, la agranulocitosis ocurre en 6 por millón y la anemia aplásica en 2 por millón, que se eleva 5 a 8 veces con carbamazepina (anemia aplásica: 1 en 125.000 pacientes y neutropenia en el 2-3 % de los pacientes).

Se informaron seis casos (varones entre 10 y 16 años) que estaban participando de un protocolo para evaluar el tratamiento con carbamazepina en niños y adolescentes con trastornos de conducta y agresividad, que presentaron reacciones adversas neurológicas y conductuales (severo cuadro maniaco, hipomanía, incremento de la irritabilidad, impulsividad, agresividad y empeoramiento de la conducta). Se postula que los síntomas podrían corresponder a una manía o hipomanía que no había sido diagnosticada.

La carbamazepina puede producir síndrome inadecuado de secreción de hormona antidiurética (SIHA), que se manifiesta por retención de agua e hiponatremia asociados a letargia, debilidad, cefalea, náusea y edemas.

Un nuevo compuesto, la oxcarbazepina, no presentaría los efectos alérgicos y de autoinducción enzimática.

El ácido valproico y los valproatos, tienen una vida media de 8 a 16 horas en adultos y de 5 a 14 hs. en niños. Los niveles terapéuticos para los trastornos convulsivos son de 50-100 ug/ml. No se conocen los rangos de dosificación, ni niveles plasmáticos para uso psiquiátrico en niños y adolescentes. La dosis inicial es de 5 a 15 mg/kg/día, que se puede incrementar hasta 60 mg/kg/día, repartidos en tres tomas. En niños menores de 2 años, con epilepsia, se han descrito hepatotoxicidad fatal, asociado a otros anticonvulsivantes.

Produce inhibición enzimática hepática, incrementando su propio nivel plasmático y de otros fármacos que utilizan la misma vía metabólica.

Antes de iniciar el tratamiento con anticonvulsivantes deben realizarse hemograma (recuento de glóbulos blancos y de plaquetas), hepatograma y electrocardiograma (que deberán repetirse cada 3-6 meses).

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 6)
Anticonvulsivantes / Indicaciones**

- Epilepsia
- Neuralgia del trigémino
- Enfermedad bipolar I y 11 (con resistencia o intolerancia al carbonato de litio,

cicladorestrápidos)

- Conductas agresivas e impulsivas
- Trastorno límite de la personalidad
- Trastorno esquizoafectivo
- Labilidad emocional
- Trastorno explosivo intermitente

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 7) Otros
medicamentos
7) Otros medicamentos**

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 7) Otros
medicamentos / Clonidina**

Clonidina

En los últimos años ha despertado interés el uso en psicofarmacología del antihipertensivo clonidina. Actúa como un agonista alfa-2 adrenérgico. Estimula los autorreceptores presinápticos, inhibe la liberación de noradrenalina, aumenta el turn-over de dopamina y disminuye la serotonina plasmática.

Su principal efecto psicoactivo es la sedación. En algunos casos también puede producir hipotensión, sequedad de la boca, depresión y confusión, Por este motivo estaría contraindicada en pacientes con antecedentes de patología cardiovascular y con sintomatología depresiva o antecedentes familiares de depresión.

La dosis debe disminuirse lentamente para evitar la hipertensión de rebote.

Tiene una vida media corta, de alrededor de 4 a 6 horas en niños y de 8 a 12 horas en adolescentes.

Las dosis habituales son de 3 a 10 ug/kg, alcanzadas lentamente a lo largo de varias semanas (0, 125 a 0,3 mg/día). En los niños se recomienda comenzar con medio comprimido de 0,1 mg (aproximadamente 1 a 2 ug/kg), administrado de noche para evitar la sedación e ir incrementando de a medio comprimido por semana, hasta un máximo de

0,3 mg/d, repartidos en 3 a 4 tomas diarias.

La clonidina se considera un fármaco de primera elección en los trastornos de Tourette y por tics. Puede ser una buena alternativa en aquellos trastornos (con agresividad y/o conductas de autoinjuria), en los que se usaban antipsicóticos, por sus escasos efectos adversos, o en combinación con los neurolépticos, en dosis más bajas para ambos.

También puede resultar de utilidad en el TDAH, en los que los estimulantes están contraindicados (por ejemplo, por la presencia de tics). Algunas veces es necesario un período de 4 a 6 meses para obtener los máximos beneficios en los síntomas conductuales.

La guanfacina (Tenex, EE.UU.) es un fármaco antihipertensivo de acción central que se ha comenzado a utilizar con las mismas indicaciones que la clonidina. Se trata de un agonista alfa-2 adrenérgico selectivo (en contraste con la clonidina, que es menos selectiva e inhibe los subtipos alfa-2a, alfa-2b y alfa-2c). La dosis inicial es de 0,5 mg en una toma nocturna, con incrementos de 0,5 mg cada 3-4 días repartidas en 3-4 tomas diarias. El rango de dosis fue de 0,75 a 3,0 mg/día (promedio 1,5 mg).

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 7) Otros
medicamentos / Clonidina / Indicaciones**
Indicaciones

Sus indicaciones se basan en su habilidad de reducir el arousal disminuyendo el firing del locus coeruleus:

- TDAH
- Síndrome de Tourette
- Síndromes de abstinencia
- Conductas agresivas de autoinjuria
- Trastornos afectivos
- Trastorno obsesivo-compulsivo
- Trastornos por ansiedad
- Disquinesia tardía

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento**

**psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 7) Otros
medicamentos / Beta-bloqueantes**

Beta-bloqueantes

El propranolol es un antagonista beta-adrenérgico no selectivo con acción periférica y central (actúa sobre los receptores beta-1 en corazón y cerebro, y sobre los receptores beta-2 en bronquios, vasos sanguíneos y aparato gastrointestinal).

El pico plasmático se obtiene entre la hora y hora y media. La vida media es corta, de 2 a 9 horas (promedio 4 horas). Gran parte se une a proteínas plasmáticas y se metaboliza totalmente antes de excretarse por orina.

Aunque el propranolol aparece como un agente promisorio en el tratamiento de conductas agresivas y violentas, se carece hasta el momento de información suficiente sobre su eficacia y seguridad en niños y adolescentes.

Los efectos adversos que pueden llegar a limitar su uso son bradicardia e hipotensión, así como aumento de la resistencia del árbol respiratorio, por lo que están contraindicados en los asmáticos y en algunos pacientes cardíacos.

Debe ser utilizado con precaución en diabéticos, pues puede incrementar la acción hipoglucemiante de la insulina y enmascarar una taquicardia que podría advertir la existencia de hipoglucemia.

Deben controlarse su administración conjuntamente con un cardiólogo y monitorearse el ECG, la presión arterial y la frecuencia cardíaca (deberá mantenerse por encima de valores de 90/60 mm Hg y de 60/minuto, respectivamente). De suspenderse, será de manera gradual, pues puede producir hipertensión de rebote (11 S).

Otros efectos adversos poco frecuentes incluyen depresión con insomnio, somnolencia, fatiga y debilidad, por lo que no debe indicarse en niños y adolescentes con síntomas depresivos. También se han observado alucinaciones, pesadillas y sueños vívidos.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 7) Otros
medicamentos / Beta-bloqueantes / Indicaciones**

Indicaciones

- Acatisia por psicofármacos (neurolépticos o IRSS)

- Temblor (inducido por litio)
- Trastornos por ansiedad con importantes componentes somáticos (ataques de pánico, agorafobia, fobia social, ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático)
- Agresión y autoagresión en los trastornos de conducta y en los trastornos generalizados del desarrollo con retraso mental y TDAH
- Síndrome de Tourette
- Esquizofrenia
- Trastorno explosivo intermitente

Las dosis habituales varían entre 1 a 5 mg/kg/día. La dosis efectiva para niños y adolescentes no ha sido establecida, pero probablemente el rango de dosis es de 40 y 320 mg/día. Debe iniciarse el tratamiento con 10-20 mg dos a tres veces por día (30-60 mg/d), incrementando la dosis de 10 a 20 mg cada 37 días.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 7) Otros medicamentos / Fenfluramina

Fenfluramina

El clorhidrato defenfluramina fue una amina simpaticomimética originalmente utilizada en el tratamiento de la obesidad, que disminuye las concentraciones sanguíneas y cerebrales de la serotonina, cuya comercialización fue discontinuada, por haberse comprobado la aparición de hipertensión pulmonar en los adultos.

En el 30 a 40 % de los niños con autismo se han encontrado niveles séricos elevados de serotonina, y también se han correlacionado positivamente los niveles de serotonina con la severidad del retraso mental en niños con retraso mental idiopático. Por este motivo, han sido numerosas las investigaciones, en especial recientes, sobre la utilidad de la fenfluramina en niños autistas, en los que tienen CI superior a 40 y agitación intensa.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 7) Otros medicamentos / Naltrexona

Naltrexona

La naltrexona es un antagonista opiáceo utilizado en la deshabitación alcohólica de los adultos. Estaría indicada, en un subgrupo de niños autistas que presentan niveles elevados de endorfinas, con retraso mental y/o con conductas autoagresivas.

Habría dos hipótesis que implican aumentos del sistema opiáceo:

- 1) Estos pacientes tendrían un umbral al dolor anormalmente elevado y, en consecuencia, una alta probabilidad de autoagredirse seriamente como mecanismo de autoestimulación.
- 2) La autoagresión podría estar reforzada, pues llevaría a un aumento en la liberación de endorfinas. Los antagonistas opiáceos disminuirían el umbral al dolor, con lo que las autoinjurias serían más dolorosas y minimizarían los efectos euforizantes de las endorfinas liberadas, anulando el refuerzo positivo de las conductas autoagresivas.

Se han utilizado dosis de 0,5 a 2,0 mg/kg/día en el tratamiento de la autoagresión, pero no existen aún estudios suficientes. Los efectos adversos más comunes fueron: dificultad en el sueño, ansiedad, nerviosismo, náuseas, dolor estomacal y cefaleas. En el 70 % se observó sedación. Está contraindicada en pacientes con abstinencia opiácea aguda, hepatitis o insuficiencia hepática, con analgésicos opiáceos y en la dependencia de opiáceos.

Algunos estudios doble-ciego, controlados con placebo, han mostrado escasa eficacia en el tratamiento de los síntomas cognitivos y sociales del autismo y estaría contraindicado en el síndrome de Rett.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento psicofarmacológico / 3) Clasificación psicofarmacológica / 7) Otros medicamentos / Análogo de la hormona antidiurética: desmopresina

P S I K O L I B R O

*Análogo de la hormona antidiurética:
desmopresina*

El análogo sintético de la hormona antidiurética desmopresina (DDAVP) (Desmopresin), posee una potencia antidiurética mayor que la hormona, casi sin actividad sobre el músculo liso.

Se está utilizando en la enuresis funcional. Se presenta como solución intranasal en spray con dosificadores para su aplicación (rhinyles) y en comprimidos de 0.2 mg. La dosis diaria es de 0.1 a 0.2 ml (20-40 ug/kg), en una toma nocturna. Tiene un efecto de la supresión de la producción de orina durante 7-10 hs. sin el efecto presor de la hormona antidiurética pura. Los efectos adversos son mínimos, siendo los más comunes náuseas, cefaleas, hipotensión y calambres musculares. Ha sido demostrada su utilidad y seguridad en el largo plazo.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 4) Consideraciones farmacodinámicas y
farmacocinéticas específicas**

*4) Consideraciones farmacodinámicas
y farmacocinéticas específicas*

- a) Absorción
- b) Distribución
- c) Metabolismo
- d) Excreción

Se clasifica a las etapas infanto juveniles en cuatro periodos, según sus características fisiológicas, y los mecanismos que intervienen en la biotransformación de los fármacos.

- 1) Período neonatal: que incluye los prematuros y recién nacidos a término, hasta el primer mes,
- 2) Período infantil: de 1 a 12 meses,
- 3) Período de la niñez: de 1 a 12 años, y

- 4) Período de la adolescencia: de 13 a 18 años.

La farmacocinética de los psicofármacos cambia a medida que aumenta la edad, de acuerdo con el desarrollo de las funciones fisiológicas.

Algunos mecanismos metabólicos todavía no están desarrollados en el prematuro y el recién nacido. Por lo tanto, pueden producirse acumulaciones tóxicas de los fármacos si la conversión de las dosis se efectúa teniendo en cuenta solamente el peso corporal y las dosis utilizadas en los adultos.

La respuesta a los fármacos durante las primeras semanas de vida varía ostensiblemente, y recién a partir del primer año comienza a asemejarse a la de los adultos.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 4) Consideraciones farmacodinámicas y
farmacocinéticas específicas / a) Absorción**

a) Absorción

Los principales factores que influyen en la absorción gastrointestinal son la difusión pH-dependiente y el tiempo de vaciamiento estomacal. Luego el fármaco entra a la circulación portal y llega al hígado donde se produce el metabolismo de primer paso.

No existe mucha información acerca de cómo influye la edad en la absorción de los psicofármacos, aunque existen algunas consideraciones teóricas. Se sabe por ejemplo que en los niños el contenido estomacal tiende a ser menos ácido que en los adultos, por lo que las drogas débilmente ácidas están más ionizadas, y por consiguiente su absorción es más lenta ya que se absorbe la fracción no ionizada. Este proceso podría afectar teóricamente a los anticonvulsivantes, antidepresivos y anfetaminas.

Los niños tienen menor flora intestinal y menos diversificada. Como las fenotiazinas se pueden absorber y metabolizar en la pared intestinal, esto podría explicar por qué algunos niños son resistentes a estos fármacos o requieren mayores dosis orales.

A pesar de estas consideraciones teóricas, no existen evidencias clínicas de que la absorción se encuentre reducida en niños. Por el contrario, algunos reportes anecdóticos sugieren que la absorción puede ser más rápida en niños que en adultos, lo que no sería deseable, ya que si bien esto no afecta la concentración plasmática estacionaria final, la toxicidad de algunas drogas puede estar en función de un alto pico plasmático. Un alto pico plasmático, debido a una rápida absorción podría explicar la cardiotoxicidad de algunos fármacos.

En líneas generales, se puede concluir que en la práctica no existen diferencias notables en la absorción intestinal de niños y adultos.

Las enfermedades del tracto gastrointestinal, típicas de la infancia, pueden alterar la absorción de fármacos administrados por vía oral. La absorción por vía intramuscular suele ser errática y estar disminuida, al contrario de la vía subcutánea, que suele ser más rápida y extensa que en los adultos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento psicofarmacológico / 4) Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas específicas / b) Distribución

b) Distribución

Luego de su absorción, los fármacos se distribuyen en el espacio intravascular y varios espacios extravasculares.

Los dos factores más importantes que afectan este proceso y que se modifican con la edad, son los depósitos grasos y la proporción entre el agua corporal total y el agua extracelular.

La relación entre la cantidad de droga absorbida (D), la concentración plasmática (Cp) y el volumen de distribución (Vd), puede resumirse en la siguiente ecuación: $C_p = D/V_d$. Se desprende que a mayor Vd, menor Cp.

Hasta el primer año, la composición corporal difiere sustancialmente de la del adulto. La proporción de agua corporal (total y extracelular) es mayor en el recién nacido; por ej. representa el 85 % del peso corporal en un prematuro, alcanza el 70 % en un nacido a término y desciende progresivamente hasta alcanzar valores similares a los del adulto a los 12 meses (aproximadamente el 60 % del peso total). En forma similar, también disminuye la proporción de agua extracelular, de 40-50 % del peso corporal en un recién nacido, hasta 15-20 % a la edad de 10-15 años. Por consiguiente, las drogas que se distribuyen primariamente en el agua corporal, como el litio, presentan una menor concentración plasmática en la población pediátrica que en los adultos.

También varía el tejido subcutáneo, que es más voluminoso hasta los 9 meses y desciende progresivamente hasta los 6 años, para aumentar de nuevo en la adolescencia. Las drogas altamente lipofílicas, como los neurolépticos y los antidepresivos, son afectadas por la cantidad de tejido adiposo. Pero al contrario de lo que podría suponerse (a menor tejido adiposo, mayor concentración plasmática de drogas lipofílicas), estas drogas pueden presentar menores concentraciones plasmáticas de las esperadas, debido a otros mecanismos, como el incremento en el metabolismo hepático.

La biodisponibilidad de los fármacos depende de su unión con las proteínas plasmáticas, siendo la porción no unida a proteínas la que puede atravesar la barrera hematoencefálica. Aunque la unión a proteínas se encuentra disminuida en niños pequeños, esto no parece tener significación clínica en niños mayores y en adolescentes, siendo comparable a la de los adultos. Sin embargo, algunos procesos febriles, o la administración de antibióticos (muy comunes en la infancia), pueden incrementar la cantidad de proteínas circulantes, siendo conveniente monitorear cuidadosamente los niveles plasmáticos y los efectos adversos durante esos períodos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento psicofarmacológico / 4) Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas específicas / c) Metabolismo

c) Metabolismo

La capacidad de los recién nacidos para metabolizar los fármacos es baja, aunque está en función de la integridad de los sistemas enzimáticos específicos para cada vía metabólica. Durante el primer año de vida se desarrollan, de manera gradual, los diferentes sistemas enzimáticos; el período perinatal es el más sensible a los efectos deletéreos de fármacos y compuestos (por ejemplo, bilirrubina) que se eliminan por biotransformación hepática.

La mayoría de los psicofármacos sufren una extensa biotransformación hepática; en la fase 1, las reacciones metabólicas de hidroxilación, oxidación e hidrólisis los convierten en metabolitos menos activos y menos tóxicos. En la fase 2, estos metabolitos son conjugados con ácido glucurónico y excretados por orina. Algunos fármacos como el lorazepam pasan directamente a la fase 2 lo que puede realizarse en cualquier órgano y no depende de la suficiencia hepática.

Algunas drogas, como el fenobarbital, la carbamazepina, la fenitoína, el alcohol, y el cigarrillo son inductores de las enzimas microsomales hepáticas, y por lo tanto, reducen la concentración plasmática de otras drogas que utilizan esa vía metabólica. Por el contrario, la fluoxetina, la paroxetina, fluvoxamina, cimetidina, el ácido valproico pueden inhibir las enzimas hepáticas, resultando en un nivel plasmático más elevado y potencialmente tóxico de otras drogas administradas simultáneamente.

En niños se requieren dosis relativamente mayores que en adultos para la mayoría de los psicofármacos, lo que se explica por un incremento de la capacidad de metabolización hepática. En general, las vías metabólicas funcionan a bajo nivel en el período perinatal, maduran alrededor de los 6 meses, aumentan entre 1-5 años y declinan gradualmente a los valores adultos alrededor de los 15 años. El tamaño relativo del hígado en relación al peso corporal también es mayor en los niños que en los adultos.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-2. Tratamiento
psicofarmacológico / 4) Consideraciones farmacodinámicas y
farmacocinéticas específicas / d) Excreción**

El riñón es el principal órgano para la excreción de drogas. Tres mecanismos están implicados: la filtración glomerular, la secreción tubular y la reabsorción. La función renal de los recién nacidos está disminuida, y alcanza valores semejantes a los del adulto sólo a los 6-12 meses de vida y no tendrían tanta significación los cambios producidos por la edad, aunque algunos autores consideran que a efectos prácticos el clearance renal de algunos fármacos como el litio estaría ligeramente aumentado. Los psicofármacos, que se excretan en proporciones elevadas por vía renal, deben administrarse con suma precaución en niños de meses.

En general, y a efectos prácticos, se presume que a partir del primer año de vida los niños y los adolescentes requieren dosis más altas de psicofármacos por unidad de peso corporal que los adultos, para alcanzar niveles plasmáticos y eficacia terapéutica similares. Ello se explica fundamentalmente, como dijimos, por el mayor metabolismo hepático y el aumento de la filtración renal.

Estas características disminuyen gradualmente durante la infancia. Puede ocurrir un cambio abrupto en la pubertad, y llegar a los niveles del adulto en la adolescencia media tardía. Por esto se debe estar muy alerta a los posibles cambios farmacocinéticos durante la pubertad, y ajustar las dosis. Si en un niño que entra en la adolescencia aparece un cambio en la respuesta terapéutica a un fármaco, es conveniente solicitar el dosaje plasmático.

Existen, además, cambios farmacodinámicos (mecanismo fármaco-efector) producidos por la maduración de las vías neurológicas y sus funciones, y cambios farmacocinéticos causados por cambios madurativos en la distribución, el metabolismo y la excreción.

Hay algunas evidencias de que, en la niñez, los sistemas catecolaminérgicos (noradrenalina, adrenalina y dopamina) no estarían desarrollados de manera plena, desde el punto de vista anatómico y funcional.

La prevalencia relativamente alta del TDAH en niños y la mejoría espontánea, en algunos casos, con el paso del tiempo podrían reflejar cambios madurativos en la función catecolaminérgica.

El hecho de que los niños respondan a la medicación estimulante sin excitación o euforia, respecto de lo anímico, con el agregado de que la manía es rara en esta edad, podría explicarse por la inmadurez de los sistemas catecolaminérgicos y considerado como el resultado de factores farmacodinámicos relacionados con el desarrollo.

Existe una clara relación entre la concentración plasmática y la respuesta clínica a la imipramina en sujetos prepúberes y en adultos con depresión endógena, pero no en adolescentes. Ello se debería al incremento de los niveles de hormonas sexuales, que tendría un efecto negativo sobre la acción antidepresiva de la imipramina. Los IMAO podrían ser particularmente útiles en adolescentes deprimidos que no respondiesen satisfactoriamente a los tricíclicos.

Algunos autores han encontrado que los niños tendrían una mayor densidad de receptores dopaminérgicos D1 y D2 que los adultos, lo que explicaría por qué son sensibles a menores dosis de neurolepticos (a pesar de que por su farmacocinética, la vida media y la concentración plasmática están disminuidas).

Finalmente, existen variaciones farmacocinéticas no sólo entre grupos etarios sino también entre individuos de la misma edad. Por razones genéticas no del todo explicadas, algunas personas pueden ser muy sensibles a una medicación dada (metabolizadores lentos, 5 a 10 % de la población), mientras que otras pueden ser relativamente resistentes o no respondedores (metabolizadores rápidos).

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría
de la infancia y la adolescencia**
***15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y
la adolescencia***

El fármaco actuaría como un agente catalizador que hace que otros aspectos del tratamiento tengan mejor resultado y no como un tratamiento que se incluye cuando fracasan todos los demás. El psiquiatra infanto-juvenil, frente a la decisión de intervenir farmacológicamente, debe buscar los signos y síntomas de aquellos trastornos en los que se puede esperar que haya una respuesta a los psicofármacos.

En esta sección revisaremos los trastornos psicopatológicos y psiquiátricos más comunes en la niñez y la adolescencia, sobre los que existe información acerca de los beneficios

terapéuticos de la intervención psicofarmacológica. Las categorías diagnósticas y los criterios específicos se discutirán según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV), ya que la mayoría de los trabajos sobre farmacoterapia en niños y adolescentes de la década pasada están basados en los criterios mencionados.

Es necesario tener las expectativas apropiadas en lo que respecta a los beneficios de la medicación. En las presentaciones clínicas complicadas, no puede esperarse que la intervención farmacológica resuelva todos los problemas del paciente. Por ej. frente a un niño deprimido, con un padre maltratador, la medicación al mejorar el ánimo le permitirá al paciente enfrentar mejor la situación.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Trastornos generalizados del desarrollo *Trastornos generalizados del desarrollo*

Los trastornos generalizados del desarrollo son un grupo de categorías psiquiátricas en las que las habilidades sociales, del desarrollo del lenguaje y repertorios de conductas o bien no se desarrollan apropiadamente o se pierden en la temprana infancia.

En general los trastornos afectan múltiples áreas del desarrollo, se manifiestan tempranamente y causan disfunción persistente. Estos trastornos se caracterizan por déficit graves y alteraciones generalizadas en múltiples áreas del desarrollo, que incluyen alteraciones de la interacción social, anomalías de la comunicación y la presencia de comportamientos, intereses y actividades estereotipados.

El autismo infantil o trastorno autista es el más conocido de este grupo, fue descrito en 1943 por Leo Kanner, pero recién en 1980, en el DSM-III, fue reconocido como una entidad clínica diferente, pues anteriormente los niños con cualquier trastorno generalizado del desarrollo se clasificaban como teniendo una esquizofrenia "infantil".

En el DSM-IV se han incluido además del trastorno autista, el trastorno de Rett, el trastorno desintegrativo infantil, el trastorno de Asperger y el trastorno generalizado del desarrollo no especificado.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /

Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Trastornos generalizados del desarrollo / Trastorno autista **Trastorno autista**

Mientras que Kanner, de la Universidad de Johns Hopkins (Baltimore, EE.UU.), delimitaba en 1943 un cuadro clínico caracterizado por un "trastorno autista innato del contacto afectivo, y como error congénito del proceso de integración social", Asperger, un pediatra de Viena, describía, en 1944, un cuadro de "psicopatía autística" con alteraciones en su sociabilidad, que no llegaba a tener las características peculiares del autismo de Kanner.

Persiste cierta confusión acerca de si el trastorno autista es una manifestación temprana de la esquizofrenia, o una enfermedad diferente, pero actualmente se considera que son dos trastornos distintos, no relacionados entre sí, y que sólo el 1 % de los pacientes con autismo desarrollan también esquizofrenia.

Las características diagnósticas incluyen:

- 1) Una alteración cualitativa de la interacción social
- 2) Una alteración cualitativa de la comunicación
- 3) Patrones de comportamiento, intereses y actividades restringidos, repetitivos y estereotipados
- 4) Retraso o funcionamiento anormal en por lo menos una de las siguientes áreas, que aparece antes de los 3 años:
 - a) interacción social;
 - b) lenguaje utilizado en la comunicación social;
 - c) juego simbólico o imaginativo.

Los niños autistas presentan alteraciones para relacionarse con las personas y con los objetos. No establecen vínculos afectivos significativos, rehúyen el contacto físico y el ocular. Manipulan los objetos de forma estereotipada, y la alteración de la rutina (cambio del entorno, por ejemplo, mover un vaso) puede desencadenar una crisis de ansiedad. Suelen sentir interés por objetos duros, mecánicos y una gran atracción por objetos giratorios. El lenguaje y la comunicación están sumamente alterados y, en algunos casos, no llegan a establecerse. Son frecuentes las ecolalias. Se puede diferenciar el lenguaje del niño con retraso mental -que suele tener lenguaje pobre pero útil para la comunicación- del niño autista -que carece de intencionalidad social-.

Actualmente se investiga la modulación sensorial en el autista, que puede presentar desde hiperactividad o respuesta exagerada a la estimulación sensorial -como hiporreactividad o falta de respuesta- hasta ignorar la información visual y auditiva -actúan como si fueran sordos- teóricamente significativa, personas, objetos, paisajes. Las conductas motrices

alteradas suelen interpretarse como un mecanismo de autoestimulación sensorial peculiar: movimientos estereotipados de manos y dedos, labios, lengua, giro corporal, etc. Frecuentemente el autismo coexiste con retraso mental (en el 75%) y con epilepsia (en un 25 %), sobre todo en niños con CI por debajo de 50.

Se considera que ocurre en 2 a 5 por 10.000 niños, (si se considera el retraso mental severo con algunas características autísticas, la prevalencia llega al 20 por 10.000). Hay una predominancia de varones de 3-4/1, pero las niñas suelen presentar cuadros más severos. A pesar de estudios tempranos que parecían sugerir que era más común en clases altas, los estudios actuales indican que no se correlaciona con el nivel socio-económico.

Los factores genéticos y biológicos parecen predominar. No existen evidencias de que los factores psicológicos o la actitud parental causen el trastorno autista, sin embargo algunos niños pueden responder a estresores psicosociales, como el nacimiento de un hermano o una mudanza pueden exacerbar los síntomas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Trastornos generalizados del desarrollo / Trastorno autista / Factores genéticos:

Factores genéticos:

En dos grandes estudios de gemelos, la concordancia fue de 36 y 96 % para los monocigotos y de 0 y 27 % para los dicigotos. Aproximadamente el 2-4 % de los hermanos de niños con autismo, presentan el trastorno, lo que es una proporción 50 veces mayor que en la población general. También se ha observado que los miembros no autísticos de la familia presentan problemas cognitivos y de lenguaje similares pero menos severos que los autistas. El síndrome de X frágil está asociado en un 5 %.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Trastornos generalizados del desarrollo / Trastorno autista / Factores biológicos:

Factores biológicos:

Hay una asociación importante con rubéola congénita, fenilcetonuria, esclerosis tuberosa. Alrededor del 25 % presentan convulsiones en algún momento de la vida, especialmente durante la adolescencia y alrededor del 20-25 % de los autistas presentan ensanchamiento ventricular en TC. Puede haber anomalías EEG en el 10 al 83 % y si bien ningún hallazgo es específico para el autismo, habría fracaso en la lateralización normal (muchos niños siguen siendo ambidextros en edades en que normalmente ya se ha establecido la dominancia de un hemisferio). Estudios recientes mostraron en RMN,

hipoplasia de los lóbulos VI y VII del vermis cerebeloso y otras anomalías corticales como polimicrogiria, que podrían reflejar una migración celular anormal en los 6 primeros meses de gestación. El lóbulo temporal se considera como una región crítica del cerebro que podría estar alterado en el trastorno autista. Esto se basa en informes de síndromes tipo autista que aparecen en personas con lesiones en el lóbulo temporal. Las lesiones del lóbulo temporal en animales produce pérdida de comportamientos sociales, inquietud, conductas motoras repetitivas y un repertorio limitado de conductas.

También se han descrito factores inmunológicos, como cierta incompatibilidad madre-hijo (algunos niños autistas tienen linfocitos que reaccionan con anticuerpos maternos). En un 40 % existen anticuerpos a receptores serotoninérgicos 1A. En el período neonatal los niños autistas tienen alta incidencia de enfermedades respiratorias y anemia.

Entre los hallazgos bioquímicos, al menos 1/3 de los pacientes autistas presentan niveles plasmáticos de serotonina. En otros se encuentra un incremento de ácido homovanílico en LCR, asociado con incremento de estereotipias y aislamiento.

El trastorno autista tiene un curso continuo. En niños y adolescentes son frecuentes los progresos evolutivos en algunas áreas. Algunos sujetos se deterioran comportamentalmente durante la adolescencia, mientras que otros mejoran.

Los predictores de buena evolución en el largo plazo, son un CI mayor de 70, y presencia de lenguaje comunicativo. Tal vez entre un 2-15 % alcanza un nivel de funcionamiento adaptativo que les permite vivir y trabajar autónomamente en su vida adulta. Un tercio de los casos alcanza algún grado de independencia parcial. Los adultos autistas que funcionan a un nivel superior continúan teniendo problemas en la interacción social y en la comunicación, junto con intereses y actividades claramente restringidos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Trastornos generalizados del desarrollo / Trastorno de Rett

Trastorno de Rett

En 1965 Andreas Rett identificó el síndrome en 22 niñas que aparentemente tuvieron un desarrollo normal hasta los 6 meses seguido de un deterioro en el desarrollo.

Se caracteriza por:

- 1) un desarrollo prenatal y perinatal aparentemente normal.
- 2) desarrollo psicomotor aparentemente normal durante los primeros 5 meses después

del nacimiento,

- 3) circunferencia craneal normal en el nacimiento,
- 4) desaceleración del crecimiento craneal entre 5 y 48 meses de edad,
- 5) pérdida de habilidades manuales intencionales previamente adquiridas entre los 5 y 30 meses, con el subsiguiente desarrollo de movimientos manuales estereotipados,
- 6) pérdida de implicación social en el inicio del trastorno,
- 7) mala coordinación de la marcha y de los movimientos del tronco,
- 8) desarrollo del lenguaje expresivo y receptivo gravemente afectado con retraso psicomotor grave.

La prevalencia no se conoce, pues los datos disponibles se limitan principalmente a series de casos, pero se calcula en 6-7 por 100.000 niñas.

No se conoce la etiología, pero el curso progresivamente deteriorante luego de un período normal, es compatible con un trastorno metabólico. En algunas pacientes se encontró hiperamonemia. El trastorno de Rett sólo se ha observado en niñas y hay concordancia completa en las gemelas monocigotas.

Es progresivo. Suele haber respiración irregular, con episodios de hiperventilación, apnea durante el día que se normalizan durante el sueño. También presentan escoliosis, y al principio hipotonicidad muscular que luego progresa a espasticidad y rigidez. Luego de 10 años de evolución la mayoría de las pacientes están en silla de ruedas, y prácticamente sin ningún lenguaje remanente. Todas las habilidades de socialización y comunicación permanecen a un nivel de desarrollo de menos de un año.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría
de la infancia y la adolescencia / Trastornos generalizados del desarrollo /
Trastorno desintegrativo infantil
Trastorno desintegrativo infantil**

También se lo conoce como síndrome de Heller o psicosis desintegrativa y fue descrito en 1908, como un deterioro a lo largo de algunos meses, del funcionamiento intelectual, social y del lenguaje, en niños previamente normales. Luego del deterioro los niños se asemejan a los autistas.

Las características del diagnóstico incluyen un desarrollo normal hasta por lo menos los primeros 2 años, seguidos por una pérdida de habilidades previamente adquiridas antes de los 10 años, en por lo menos dos de las siguientes áreas:

- 1) lenguaje expresivo o receptivo
- 2) habilidades sociales o comportamiento adaptativo
- 3) control intestinal o vesical
- 4) juego
- 5) habilidades motoras

Los datos epidemiológicos son limitados, pero se calcula que es mucho menos frecuente que el autismo, 1 caso por 100.000, con un predominio de varones. En la mayoría de los casos el inicio se produce a los 3-4 años de edad, pudiendo ser insidioso o súbito. Habitualmente la pérdida de habilidades alcanza un cierto nivel tras el que puede producirse alguna mejoría limitada. El trastorno experimenta un curso continuo, y las deficiencias sociales, comunicativas y comportamentales permanecen relativamente constantes a lo largo de la vida.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría
de la infancia y la adolescencia / Trastornos generalizados del desarrollo /
Trastorno de Asperger
Trastorno de Asperger**

Fue descrito en 1944 por Hans Asperger, que lo denominó psicopatía autística. Se parece al autismo, sólo que no hay un retraso significativo en el lenguaje (se utilizan palabras simples a los 2 años y frases comunicativas a los 3 años), ni se observan retrasos significativos del desarrollo cognitivo ni de habilidades de autoayuda propias de la edad, comportamiento adaptativo y curiosidad acerca del ambiente. Existe una alteración grave y persistente de la interacción social y desarrollo de patrones de comportamiento, intereses, actividades restrictivas y repetitivas.

El curso y el pronóstico es variable, y la mejor evolución parece estar asociada a un CI normal. Los sujetos presentan problemas relacionados con la empatía y la modulación de la interacción social. Los intereses permanecen circunscriptos (por ej. fascinación por los horarios de trenes). El trastorno sigue un curso continuo y se prolonga durante toda la vida.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría
de la infancia y la adolescencia / Selección del tratamiento de los trastornos
generalizados del desarrollo**

*Selección del tratamiento de los trastornos
generalizados del desarrollo*

Prácticamente todas los psicofármacos han sido utilizados para mejorar los déficit del desarrollo y las dificultades conductuales asociadas al autismo. Desgraciadamente no existen fármacos que modifiquen las características centrales sociales y lingüísticas del trastorno autista. Por lo tanto no deben crearse expectativas de curar el trastorno, y ningún psicofármaco puede reemplazar un programa que incluya los aspectos educacionales, psicoterapéuticos, conductuales, vocacionales y recreativos.

El tratamiento de estos pacientes debe incluir una educación en centros especializados y con la participación de la familia, que permita promover el desarrollo cognitivo, lingüístico y social, y reducir las estereotipias y la rigidez. Es fundamental la psicoterapia de los padres, como apoyo emocional y para enseñarles las técnicas de educación de sus hijos. Para el síndrome de Rett puede ser útil la fisioterapia, que mejora la disfunción muscular

Por otra parte, a diferencia de otros trastornos, como los trastornos del ánimo, TOC, esquizofrenia, en que los psicofármacos fueron estudiados inicialmente en pacientes adultos y al ser similares los cuadros en niños y adolescentes, se extrapolaron los tratamientos, para los trastornos del desarrollo no existen estas guías.

Los tratamientos psicofarmacológicos priorizan el predominio de los síntomas de hiperactividad, de las compulsiones o de la agresividad.

Con excepción del trastorno de Rett, el tratamiento psicofarmacológico para estos trastornos es el mismo y se orienta hacia los síntomas o hacia algún otro trastorno del Eje I que complique el cuadro, y puede variar más entre individuos con un diagnóstico específico que según los diferentes trastornos del desarrollo.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría
de la infancia y la adolescencia / Retraso mental**

Retraso mental

En el DSM-IV, el retraso mental se codifica en el eje 2. Si el retraso mental está asociado a otro trastorno mental (por ej. trastorno autista), éste se codifica en el Eje I. Si el retraso mental se asocia a enfermedad médica (por ej. síndrome de Down), la enfermedad se codifica en el eje 3.

La característica esencial del retraso mental es una capacidad intelectual general significativamente inferior al promedio: un CI aproximadamente de 70 o inferior en un test de CI administrado individualmente, que se acompaña de limitaciones significativas de la actividad adaptativa propia de por lo menos dos de las siguientes áreas de habilidades: comunicación, cuidado de sí mismo, vida doméstica, habilidades sociales/interpersonales, utilización de recursos comunitarios, autocontrol, habilidades académicas funcionales, trabajo, ocio, salud y seguridad. Su inicio debe ser anterior a los 18 años de edad. Estudios actuales sugieren una tasa de prevalencia del 1 al 3 %, con una predominancia de varones en todos los niveles del retraso mental: 1.5/ L Existen cuatro niveles de intensidad, según el coeficiente intelectual:

Retraso mental leve: CI entre 50-55 y 70 (85 %)

Retraso mental moderado: CI entre 35-40 y 50-55 (10 %)

Retraso mental grave: CI entre 20-25 y 35-40 (34 %)

Retraso mental profundo: CI inferior a 20-25 (1-2 %)

En la mayoría de los retrasos leves, las causas son idiopáticas, asociadas con desventajas psicosociales y socioculturales. En los retrasos moderados, severos y profundos, se han encontrado más de 200 síndromes biológicos.

Factores cromosómicos se identifican en el 10 % de los pacientes institucionalizados, siendo el síndrome de Down el más común y en segundo lugar el síndrome de cromosoma X frágil y luego la fenilcetonuria (1 en cada 10.000 a 15.000 nacimientos).

El síndrome del cromosoma X frágil, por su manera de heredarse, puede pasar de generación a generación en forma agravada (163). Existen 3 variantes en el ADN en la parte frágil del locus X:

1) un fragmento de bases en el locus X normal de hombres y en el X activo de las mujeres, sin evidencia clínica;

2) un fragmento en forma de "premutación" que no presenta la forma grave de la enfermedad,)

3) un fragmento en forma de "mutante" que aparece en los hombres con los trastornos típicos de conducta, con un alto porcentaje de Xq27,3 frágil en el cariotipo. La repetición anormal que codifica al aminoácido arginina produce una metilación anormal del DNA y, en consecuencia, una síntesis proteica alterada. El FMR-1 (fragile X mental

retardation gen) se encuentra próximo al loci de la glucosa-6-fosfato y de los genes de los pigmentos rojo y verde de la visión.

Los síntomas incluyen déficit sociales y cognitivos, conductas autodestructivas, hiperactividad, déficit de la atención, alteraciones de la memoria anterógrada, visuo-espacial, aritmética, etc. Se manifiesta a lo largo del tiempo disminución del cociente intelectual.

El cuadro ocurre en 1 de cada 1000 hombres y 1 de cada 2000 mujeres. No son afectados por el síndrome el 20 % de los hombres y el 45 % de las mujeres que presentan el X frágil. Los hombres, con la mutación completa, presentan retardo mental en sus diversas formas, en tanto que las mujeres tienen mayores alteraciones cognitivas.

Hay factores prenatales: enfermedad materna (diabetes, toxemia); infección materna que pasa al feto: rubéola, citomegalovirus, toxoplasmosis, sífilis, HIV, herpes; tóxicos: cocaína, plomo, alcohol, narcóticos, anticonvulsivantes.

Factores perinatales: prematuridad extrema, incompatibilidad sanguínea, traumatismo cerebral, accidente cerebrovascular.

Adquiridos en la infancia: infección cerebral: meningitis, encefalitis; traumatismo de cráneo, tumor cerebral, hipotiroidismo, intoxicación con plomo, desnutrición severa.

Aproximadamente entre un tercio a dos tercios de los niños con retraso mental presentan un "diagnóstico dual", con un diagnóstico psiquiátrico adicional, que se correlaciona con el grado de retraso mental: a mayor retraso, mayor riesgo para otros trastornos mentales. Alrededor del 10 al 20% presentan un TDAH, y también pica, tartamudeo, autismo y otros trastornos del desarrollo, y trastornos del lenguaje y el habla, conductas auto-agresivas y estereotipias perseverativas. Pueden presentar depresión con baja autoestima, esquizofrenia (2-3 %), que a veces son de difícil diagnóstico por los déficit cognitivos y del lenguaje.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría
de la infancia y la adolescencia / Selección del tratamiento del retraso mental**
Selección del tratamiento del retraso mental

No existe, por el momento, ninguna intervención psicofarmacológica que mejore la función intelectual del retraso mental, pero por la gran asociación con otros trastornos psiquiátricos (de 4 a 6 veces mayor que en la población general) pueden beneficiarse con el uso de psicofármacos.

La psicofarmacoterapia de los pacientes con retraso mental se focaliza en las conductas agresivas y autoagresivas. Los trastornos asociados, en general tienden a tratarse igual que en pacientes sin retraso mental.

Los neurolépticos son los fármacos utilizados con más frecuencia -a veces excesivamente-, pues se ha observado que en las instituciones en las cuales se les brinda a estos pacientes una adecuada estimulación ambiental, un trato afectuoso y oportunidades educativas, disminuye la cantidad de medicación administrada; por lo tanto, siempre deberá combinarse el tratamiento farmacológico y el psicosocial. La aparición de los antipsicóticos (clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, etcétera), ha abierto una nueva esperanza terapéutica, para poder controlar la impulsividad y agresividad de niños con retraso mental, pese a que aún faltan estudios comparativos en esta edad (ver cap. 3 3-7). A continuación se describen los tratamientos utilizados en los síndromes conductuales más frecuentes entre los pacientes con retraso mental.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría
de la infancia y la adolescencia / Selección del tratamiento del retraso mental /
Trastorno de Déficit Atencional con Hiperactividad:**
Trastorno de Déficit Atencional con Hiperactividad:

En los últimos años se han realizado estudios doble-ciego con estimulantes en pacientes con retraso mental y TDAH

En los 7 estudios realizados que incluyeron a más de 100 pacientes, se utilizó metilfenidato (0.4 a 0.8 mg/kg/dosis, 2 veces por día), y se redujeron la hiperactividad, impulsividad, y mejoró la atención y la concentración en la tarea, en el 67 al 75 % de los pacientes con retraso mental leve. Algunos estudios (pero no todos) mostraron mejoría en la memoria de corto plazo y en la atención selectiva (165, 166, 167, 168).

Los neurolépticos aunque no son tan eficaces, también reducen la hiperactividad (tioridazina 1.7 mg/kg/día) (166).

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría**

de la infancia y la adolescencia / Selección del tratamiento del retraso mental /

Trastornos del ánimo:

Trastornos del ánimo:

hay pocos estudios con antidepresivos en pacientes con retraso mental y depresión, pero se han utilizado imipramina, fluoxetina, amoxapina, con mejoría en el ánimo, la socialización, la concentración, el sueño, el llanto y las conductas auto-agresivas.

En pacientes bipolares se utilizó litio, carbamazepina y ácido valproico, con mejoría en el ánimo y en el sueño y reducción de la irritabilidad y de las conductas auto-agresivas. En numerosos estudios abiertos y en un estudio dobleciego, el litio fue muy efectivo pero en un estudio reciente, el 67% de los pacientes presentaron efectos adversos: temblor, tr. gastrointestinales, irritación dermatológica y sedación. Con el ácido valproico y la carbamazepina hay que controlar que no se produzca hiponatremia y toxicidad conductual (irritabilidad, excitación).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /

Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Selección del tratamiento del retraso mental / Esquizofrenia:

Esquizofrenia:

se observa en el 1-2 % de los pacientes con retraso mental, y se ha utilizado la tioridazina con buenos resultados. En dos hermanos con catatonía se utilizó lorazepam (34 mg/día).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /

Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Selección del tratamiento del retraso mental / Conducta destructiva:

Conducta destructiva:

Auto-injuria: es un problema frecuente y grave, en pacientes con retraso mental, sobre todo en aquellos que presentan un severo deterioro neurológico y cognitivo. Se estima que afecta el 1-6,5 % de los que viven en la comunidad y el 10-20 % de los que residen en instituciones. La conducta de auto-injuria está determinada por factores biológicos y ambientales. Los factores biológicos han focalizado los sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos y de opioides endógenos. Se ha implicado supersensibilidad de los receptores D1. Esta hipersensibilidad podría deberse a una menor exposición a la dopamina en fases tempranas de la vida. Por ej. el síndrome de Lesch-Nyhan, que presenta importantes conductas de auto-injuria, se ha asociado con una deficiencia central de dopamina. Estudios animales parecen avalar esta hipótesis. Las ratas y monos con

depleción de las neuronas dopaminérgicas durante el período neonatal presentan conductas de auto-injuria cuando se administra agonistas D1 o D1/D2, y estas conductas se bloquean con antagonistas D1 o D1/132. Esto implicaría que el uso de los neurolépticos sería beneficioso, lo que ha sido avalado por varios estudios abiertos y controlados. La tioridazina parece presentar los mejores resultados. Sin embargo, en pacientes con retraso mental se ha informado de un 15 a 35 % de disquinesias tardías por exposición a neurolépticos. También se han observado síndrome neuroléptico maligno (con una mortalidad del 21%, tal vez por retraso en el reconocimiento del síndrome), efectos adversos extrapiramidales (31 %) y acatisia (4 a 13 %) (178,179,180).

La disfunción del sistema opioide también ha sido implicada en la etiología de las conductas de auto-injuria. Una hipótesis sería que tendrían niveles elevados de opioides endógenos, con un umbral elevado al dolor y auto-injuria secundaria. También se ha sugerido que por el contrario, algunos pacientes tendrían niveles bajos de endorfinas, y se involucrarían en las conductas de auto-injuria para elevar los niveles y percibir una respuesta placentera. En los pacientes con retraso mental, se han encontrado tanto niveles bajos como altos de opioides endógenos en sangre y LCR. Numerosos estudios han examinado la eficacia de la naltrexona (1 mg/kg/día) en reducir las conductas de auto-injuria.

La disfunción del sistema serotoninérgico también ha sido implicada y podría actuar en forma directa o a través del sistema opioide. Varios estudios abiertos han examinado los efectos clínicos de los IRSS (fluoxetina 20 a 80 mg/día), con buenos resultados, sobre todo cuando coexisten conductas compulsivas o estereotipadas. Si estos datos se confirman, algunas formas de conductas de auto-injuria podrían ser manifestaciones de un tr. obsesivo-compulsivo ampliado.

Conducta destructiva:

Agresión: es una conducta muy frecuente, sobre todo en los pacientes con retraso mental que están institucionalizados (30 a 50 %). Como muchas veces ocurre concomitantemente con las conductas de autoinjuria, se postulan los mismos factores biológicos (sistemas serotoninérgicos, dopaminérgicos y noradrenérgicos). En numerosos estudios se han utilizado el haloperidol, la tioridazina y la risperidona, con disminución de la agresividad, hostilidad, irritabilidad, hiperactividad, conductas de auto-injuria y autismo. También se ha comprobado la eficacia del litio, aún en pacientes sin trastornos del ánimo, tal vez a través de mecanismos serotoninérgicos. También con los IRSS se han reportado buenos resultados. El sistema noradrenérgico podría estar implicado sobre todo en los casos de ansiedad y activación. Hay estudios muy alentadores con propanolol y clonidina. También con anticonvulsivantes -(carbamazepina y ácido valproico).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /

Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría

de la infancia y la adolescencia / Selección del tratamiento del retraso mental /

Patrones de conducta estereotipada y perseverativas:

Patrones de conducta estereotipada y perseverativas:

se ha estimado que entre el 34 y 67 % de los pacientes con retraso mental institucionalizados presentan alguna forma de estereotipia. En algunos casos se debe a un trastorno asociado (autismo, tr. obsesivo-compulsivo) y en otros sería una forma de autoestimulación placentera o de aislamiento social. Algunas veces estas conductas son tan intensas y frecuentes que impiden la realización de actividades adaptativas. Para su tratamiento se han utilizado neurolépticos, naltrexona, IRSS y han demostrado ser eficaces en la supresión de las estereotipias

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /

Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

Still describió este cuadro por primera vez en 1902, al observar a una serie de niños que presentaban actividad motora excesiva y pobre control de los impulsos. Desde entonces esta afección ha recibido numerosos nombres: lesión cerebral mínima, disfunción cerebral mínima, etc., pero no se ha podido constatar la relación entre los síntomas típicos del trastorno y la afectación cerebral. Actualmente, la denominación describe su sintomatología esencial, que consiste en falta de atención, impulsividad e hiperactividad

En Estados Unidos constituye uno de los principales problemas de la salud pública, no sólo para el niño, la familia y la escuela, sino también por la propensión a sufrir accidentes y otros trastornos psiquiátricos durante la infancia, la adolescencia y la vida adulta, como conductas antisociales, alcoholismo, drogadicción y síndromes depresivos

El TDAH aparece generalmente antes de los 4 años, pero muchas veces no se identifica hasta que el niño entra en la escuela y puede persistir en la adolescencia e, incluso, en la edad adulta (aproximadamente un tercio de los niños continúan con algunos síntomas durante la edad adulta).

La característica esencial del trastorno por déficit atencional con hiperactividad es un patrón persistente de desatención y/o hiperactividad impulsividad, que es más frecuente y grave que el observado habitualmente en sujetos de un nivel de desarrollo similar. El trastorno debe estar presente por lo menos durante 6 meses, producir deterioro en la actividad social, académica o laboral y ocurrir antes de los 7 años. Se han introducido una

serie de cambios respecto al DSM-III-R, en la nueva edición y de acuerdo con el DSM-IV, el diagnóstico se realiza mediante la confirmación de numerosos síntomas de desatención (6 o más), o de hiperactividad-impulsividad (6 o más) o de ambos. De esta manera, en un niño pueden predominar los síntomas de desatención o los síntomas de hiperactividad-impulsividad, o presentar síntomas tanto de uno como del otro, con lo que se forman tres subtipos:

- tipo con predominio de déficit de atención,
- tipo con predominio hiperactivo-impulsivo,
- tipo combinado, que es la presentación más frecuente.

Además los síntomas deben estar presentes en por lo menos dos situaciones (escuela, hogar, trabajo, situaciones sociales). En general los pacientes no despliegan el mismo nivel de disfunción en todas partes, y habitualmente los síntomas empeoran en las situaciones que exigen una atención o un esfuerzo sostenidos o que carecen de atractivo o novedad intrínsecos (escuchar al maestro en clase, hacer los deberes, escuchar o leer textos largos). Los signos del trastorno pueden ser mínimos o nulos cuando la persona se halla en una situación nueva, dedicada a actividades especialmente interesantes, en una situación de relación personal de uno a uno (con el terapeuta) o mientras experimenta gratificaciones frecuentes por el comportamiento adecuado. Los síntomas tienden a producirse con más frecuencia en situaciones de grupo.

En general, estos niños son rechazados por los adultos (padres, maestros) y por sus compañeros, por lo que arrastran una historia de fracaso escolar, social, familiar y laboral. La sintomatología asociada incluye baja autoestima, labilidad emocional, baja tolerancia a la frustración y temperamento irascible. También se observa enuresis y encopresis funcional.

Suele asociarse al síndrome de Tourette. Puede haber también signos neurológicos "menores" y disfunciones perceptivo-motoras.

Se estima que es del 3 a 5 % en los niños de edad escolar. Los datos de su prevalencia en la adolescencia y la vida adulta son imprecisos. Es más frecuente en varones, con una relación 5/1 y es más común en los primogénitos. Los padres de estos niños presentan una incidencia incrementada de hiperactividad, sociopatía y abuso de alcohol.

No se conocen las causas del trastorno y la mayoría de los niños no presentan evidencias de daño estructural grosero en el sistema nervioso central. Además niños con desórdenes neurológicos conocidos no suelen presentar TDAH. Los factores que podrían contribuir serían genéticos, exposición prenatal a tóxicos, prematuridad.

Se ha sugerido también que los colorantes, aditivos, preservativos de comidas y el azúcar podrían ser la causa del trastorno, pero no existen evidencias científicas de esto.

Factores genéticos:

hay mayor concordancia en gemelos monocigotos que dicigotos. Además los hermanos de los pacientes con TDAH presentan el doble de riesgo que la población general (un hermano puede tener síntomas a predominio de desatención y el otro a predominio de hiperactividad).

Daño cerebral:

se especula que algunos niños podrían recibir un sutil daño en el sistema nervioso central durante el período fetal y perinatal, causado por efectos circulatorios, tóxicos, metabólicos o estrés, o injuria cerebral durante la infancia temprana, por infección, inflamación o traumatismo. Se observan frecuentemente signos neurológicos leves y asociación con trastornos del aprendizaje. Las TC no han mostrado hallazgos consistentes. En algunos pacientes, el PET ha mostrado disminución del flujo y metabolismo cerebrales en áreas del lóbulo frontal. Una teoría sugiere que el lóbulo frontal de los niños con TDAH no cumpliría adecuadamente sus funciones inhibitorias sobre las estructuras inferiores, que estarían desinhibidas.

Factores neurofisiológicos:

algunos niños podrían tener un retraso madurativo en el crecimiento cerebral, y pueden manifestar síntomas de TDAH que podrían ser transitorios. Un correlato fisiológico es la presencia de patrones EEG anormales inespecíficos, que están desorganizados y que son característicos de niños pequeños y que pueden normalizarse con el tiempo.

Factores psicosociales

en las instituciones se observa frecuentemente niños con hiperactividad y poca atención, que pueden resultar de una privación emocional prolongada y que se normalizan cuando estos factores se modifican, por ej. por adopción. Situaciones estresantes, disrupciones familiares pueden contribuir al inicio y perpetuación de los síntomas del TDAH

La mayor parte de los padres observan por primera vez la actividad motora excesiva cuando sus hijos son pequeños, coincidiendo frecuentemente con el desarrollo de la locomoción independiente. Sin embargo, puesto que muchos niños pequeños sobreactivos no llegan a desarrollar el TDAH, es preciso ser cauteloso al establecer el diagnóstico en los primeros años de vida. El curso es muy variable. Los síntomas pueden persistir en la adolescencia o en la vida adulta. Pero en la mayoría de los pacientes la remisión es parcial y quedan vulnerables a presentar trastornos del ánimo, y trastorno de personalidad antisocial (25 %). En alrededor del 50 %, los síntomas persisten en la vida adulta. Suele disminuir la hiperactividad pero persiste la impulsividad y la propensión a los accidentes. En los niños cuyos síntomas persisten en la adolescencia hay mayor riesgo de trastornos por conductas perturbadoras y abuso de sustancias.

Para evaluar los tratamientos del TDAH es conveniente utilizar escalas que miden, a través de puntajes, las diferencias sintomáticas a lo largo del tiempo. En general, se considera que un decremento del 20 % respecto de la evaluación pretratamiento es índice de respuesta clínica positiva.

La escala de atención para niños escolares, evaluada por los maestros, es una de las más utilizadas, y analiza dos factores: desatención e hiperactividad.

Un puntaje total de 15 sobre los 10 ítems, se ha utilizado en numerosas investigaciones, y se considera hiperactivos a los niños con un puntaje de 15 o más puntos. Una disminución de 5 puntos generalmente indica que la medicación está siendo efectiva.

Escala de evaluación de la atención para niños escolares (Child Attention Problems [CAP] Rating Scale, Edlbrok, 1986)

La siguiente es una lista de ítems que describe a los alumnos. Por cada ítem que los describe, actualmente o de la última semana, marque si para cada uno es

Falso (0),
Algunas Veces Verdadero (1) o
Muchas Veces Verdadero (2).

Por favor, marque todos los ítems lo mejor que pueda, aun aquellos que no parecen aplicarse a su alumno.

- 1) No puede terminar las actividades que empieza
- 2) No puede concentrarse ni prestar atención por mucho tiempo
- 3) No puede permanecer quieto, intranquilo, o demasiado activo
- 4) Molesto
- 5) Ensueño diurno o se pierde en sus pensamientos
- 6) Impulsivo o actúa sin pensar
- 7) Dificultad en seguir instrucciones
- 8) Habla fuera de su turno
- 9) Trabaja en forma desordenada
- 10) Desatento, fácilmente se distrae
- 11) Habla demasiado
- 12) No cumple las tareas asignadas

Por favor, siéntase con libertad para escribir cualquier comentario acerca del trabajo o conducta de su alumno en la última semana.

Puntajes

Total (0-24): suma los puntajes de todos los ítemes

Subtotales (0-14):

- Desatención (0-14): suma de los puntajes de los ítemes 1, 2, 5, 7, 9, 10, 12.
- Hiperactividad (0-14): suma de los puntajes de los ítemes 3, 4, 6, 8, 11.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Selección del tratamiento del trastorno por déficit de atención

Selección del tratamiento del trastorno por déficit de atención

Se han detectado niveles bajos de dopamina y serotonina en el LCR de niños con TDAH, pero no puede aceptarse en la actualidad la teoría hipodopaminérgica (como ningún otro modelo etiológico que implique el déficit de un único neurotransmisor), pues los niños con TDAH no empeoran con neurolépticos (bloqueantes dopaminérgicos) ni mejoran con agonistas como la L-dopa. De todas maneras, la alteración de las funciones dopaminérgicas y noradrenérgicas es necesaria para la eficacia clínica de los estimulantes y los antidepresivos.

Más allá de estos factores biológicos, debe recordarse que la mayoría de estos niños crecen en el seno de familias con alteraciones mentales, donde es frecuente el alcoholismo, los trastornos de la conducta y la personalidad antisocial de los padres.

Por todo esto el tratamiento debe ser psicofarmacológico y psicosocial. Es imprescindible incluir el tratamiento de los padres para que puedan proporcionar experiencias positivas que mejoren la autoestima de estos niños. También debe trabajarse con la escuela, con los maestros y con el niño, ayudándolo en la planificación y el autocontrol en la realización de las tareas. Ningún tratamiento psicofarmacológico puede reducir las influencias negativas de la familia y del entorno. En cambio, sí puede mejorar algunos síntomas perturbadores que harán que el niño sea más aceptado por sus padres, maestros y compañeros de escuela.

Hay dos grandes grupos de medicaciones que se prescriben para pacientes con TDAH:

- tratamiento con estimulantes, y
- tratamiento con medicaciones no estimulantes.

El tratamiento psicofarmacológico de primera elección en el TDAH es la medicación estimulante; el metifenidato es el más recomendado y utilizado. En Estados Unidos se usa en el 93 %, seguido por la pemolina (4 %) y la dextroanfetamina (3 %). Estos tres fármacos son efectivos sobre los síntomas conductuales y cognitivos tanto en niños como en

adolescentes y adultos con TDAH. Si un paciente no responde a uno de ellos, deberán probarse los otros. Los estimulantes no sirven para todos los niños, por lo que, en estos casos, se deberá pensar en otras medicaciones alternativas.

Por otro lado, la presencia de movimientos musculares involuntarios (tics) y síndrome de Tourette en el niño o familiares con antecedentes de este trastorno, generalmente contraindica el uso de estimulantes..

No existen criterios firmemente establecidos sobre cuánto tiempo es necesario mantener el uso de estimulantes. El 20 % de los niños tratados puede suspenderlo al cabo de un año. En muchos casos es necesario continuarlo a largo plazo, y evaluar la evolución del tratamiento cada 6 a 12 meses a través de las escalas para TDAH.

Es conveniente suspender la medicación los fines de semana -sobre todo en los niños cuyos síntomas se manifiestan predominantemente en la escuela- o durante las vacaciones de verano. Pero se la debe volver a dar 1 o 2 semanas antes del comienzo de clases y continuar 1 a 2 meses más para que el niño se adapte a sus nuevos maestros y compañeros. Entonces ha de evaluarse nuevamente la necesidad o no de continuar con la medicación.

En la siguiente lista se resumen las razones para prescribir una medicación no estimulante en pacientes con diagnóstico de TDAH:

1. Escasa mejoría de los síntomas con estimulantes (sólo luego de fracasar con el segundo y tercer estimulante).
2. Incapacidad para tolerar efectos adversos, como la disminución del apetito o los trastornos del sueño.
3. Incapacidad para tolerar la farmacocinética de los estimulantes, con necesidad de varias tomas.
4. Desarrollo de tolerancia a los efectos terapéuticos de los estimulantes.
5. Preocupación especial por la inhibición del crecimiento (peso, estatura o ambos) por estimulantes.
6. Presencia de historia familiar de tics o tr. de Tourette.
7. Presencia de esquizofrenia, tr. borderline de la personalidad, tr. generalizado del desarrollo.
8. Riesgo inaceptable de abuso de estimulantes por parte del paciente o un familiar.
9. Presencia de un componente significativo de depresión.

10. Presencia de síntomas significativos de ansiedad.
11. Presencia de retraso mental significativo (CI < 45 o edad mental menor a 4.5 años).
12. Usado en combinación con un estimulante, para aumentar una respuesta parcial.

Las medicaciones no estimulantes son los antidepresivos (tricíclicos, IRSS, bupropion), clonidina, guanfacina y neurolépticos.

Los antidepresivos tricíclicos son los fármacos de segunda elección en el TDAH. Los más estudiados son la desimipramina y la imipramina, pero también se ha informado sobre la eficacia de la clorimipramina, amitriptilina y nortriptilina. Similarmente como ocurre con los estimulantes, los pacientes que no responden a un antidepresivo pueden tener una buena respuesta con otro. Un estudio encontró en un grupo de 44 pacientes, que 31 (70 %), que no había respondido a la desimipramina, tuvo respuesta positiva a la nortriptilina. (189). Las ventajas en el uso de los tricíclicos serían:

- 1) la duración de su acción es más larga, por lo que es suficiente una dosis diaria única (puede administrárselos en la casa),
- 2) no son fármacos que provoquen adicción o dependencia (sobre todo en adolescentes donde el riesgo aumenta),
- 3) no producen insomnio ni efecto rebote, y
- 4) pueden dosarse los niveles plasmáticos para adecuar la posología.

También estarían indicados cuando hay un componente significativo de síntomas de ansiedad o depresión, o historia familiar de trastornos del ánimo.

La desimipramina es la más utilizada por sus menores efectos anticolinérgicos. En los estudios realizados se administró 1 a 2 mg/kg/día, con buenos resultados y buena tolerancia. En algunos casos hubo que llegar hasta 5 mg/kg/día. Se puede dividir las dosis diarias en tres tomas (a la mañana, al volver de la escuela y antes de dormirse), en los niños. En los adolescentes se puede dar una dosis única.

Sin embargo, esta medicación tiene sus riesgos; deben realizarse controles ECG periódicos y no debe administrarse en caso de que exista alguna evidencia de enfermedad cardiovascular o historia familiar de muerte súbita (ver más arriba: desimipramina y muerte súbita).

El bupropión, en dosis entre 50 y 150 mg/día, resultó efectivo en pacientes que no habían respondido a otras medicaciones, sobre todo si había un trastorno de conducta asociado. El bupropión exacerbaría los tics, por lo que no está indicado en este grupo de pacientes.

Cada vez con mayor frecuencia se prescriben los IRSS en lugar de los antidepresivos tricíclicos, fundamentalmente por su perfil más seguro, menor riesgo de cardiotoxicidad y letalidad en sobredosis. Los resultados iniciales en los estudios abiertos, indican buena respuesta en el 60 % de los pacientes. También se utilizó la fluoxetina (2,5-5 a 20 mg) asociada al metilfenidato, en pacientes con TDAH y comorbilidad con uno o varios trastornos: distimia, tr. negativista desafiante, tr. de ansiedad, y tr. de conducta, que no habían respondido al metilfenidato solo. El 94 % mejoró significativamente en escalas de atención, ánimo y conducta, con mejoría en la hiperactividad, impulsividad, ansiedad, problemas de aprendizaje y conducta, concentración, depresión, irritabilidad y oposicionismo. Los chicos más afectados mostraron los mejores resultados .

Los agonistas alfa-adrenérgicos, como la clonidina y la guanfacina, se están utilizando como alternativa de tratamiento, sobre todo cuando prevalecen la hiperactividad, impulsividad, desinhibición, con asociación de trastornos de conducta y oposicionismo. También son útiles en pacientes con tics o trastorno de Tourette asociado al TDAH. No están indicados cuando hay depresión o historia familiar de trastornos del ánimo.

Los neurolépticos sólo se utilizan en pacientes que no responden a otras medicaciones. La tioridazina ha sido estudiada con buenos resultados en un subgrupo de pacientes con TDAH y retraso mental.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Trastornos de ansiedad

Trastornos de ansiedad

De acuerdo con estudios epidemiológicos, los trastornos de ansiedad se encuentran entre los trastornos de mayor prevalencia en la población infanto-juvenil.

Con el advenimiento del DSM-IV hubo cambios en la clasificación de los trastornos de ansiedad en niños y adolescentes, y desaparecieron la ansiedad de evitación (quedó incluida en la fobia social) y la ansiedad excesiva (quedó incluida en la ansiedad generalizada).

Dentro de los trastornos de ansiedad podemos incluir por un lado el trastorno de ansiedad por separación (que es el único que aparece en el capítulo de trastornos de inicio en la infancia, la niñez o la adolescencia), y por el otro lado, el resto de los trastornos de

ansiedad, que si bien pueden aparecer en la infancia, o en cualquier etapa de la vida, el DSM-IV los ubica como de inicio preferentemente en la edad adulta: fobias y los trastornos por estrés postraumático, obsesivo-compulsivo, ansiedad generalizada y pánico.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría
de la infancia y la adolescencia / Trastornos de ansiedad / Trastornos de
ansiedad por separación
Trastornos de ansiedad por separación**

En el trastorno de ansiedad por separación (TAS) aparecen síntomas cognitivos, afectivos, somáticos o conductuales en respuesta a la separación real o fantaseada de las figuras a quienes el niño está vinculado. En el DSM-IV se requiere la presencia de tres o más criterios para efectuar el diagnóstico (S).

La angustia de separación podría ser el equivalente infantil de la agorafobia de los adultos. Aparece cuando el niño tiene que separarse de sus padres (sobre todo la madre), o de personas con quienes ha establecido vinculación afectiva, y debe alejarse de su ambiente familiar. Cuando el niño prevé que se producirá la separación, experimenta una ansiedad que puede llegar al pánico. Frecuentemente presenta molestias físicas como gastralgias, cefaleas, náuseas y vómitos. Los síntomas cardiovasculares, como palpitaciones, vértigos y lipotimias, son más raros en los niños pequeños, aunque pueden presentarse con más frecuencia durante la adolescencia.

A menudo el niño teme que ocurran desgracias irreparables a él o a sus familiares: accidentes, secuestros, asesinatos, enfermedades y todo tipo de preocupaciones relacionadas con la muerte. Suele presentar trastornos del sueño y puede insistir en que alguien permanezca con él hasta que se duerma. Además, sufre pesadillas cuyo contenido está relacionado con sus miedos. Puede negarse a ir de visita a casa de amigos de su edad, de campamento o a la escuela (por lo que a veces este trastorno se denomina "fobia a la escuela", que también puede deberse a dificultades en la propia escuela, depresión o psicosis). Si bien el ausentismo escolar puede tener varias etiologías, en el DSM-IV, la fobia escolar se vincula con el trastorno de ansiedad por separación, ya que muchas veces forma parte de este trastorno. No todos los niños con ausentismo escolar tienen TAS, ni todos los niños con TAS presentan fobia escolar

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría
de la infancia y la adolescencia / Trastornos de ansiedad
Trastornos de ansiedad**

Fobias

Las fobias simples son muy comunes en la infancia y la adolescencia, salvo la agorafobia, que es un trastorno típicamente del adulto (no suele ocurrir antes de los 18 años) . Casi cualquier fobia puede iniciarse en los primeros años de la vida.

Algunos tipos de miedos son comunes en algún estadio del desarrollo y no se consideran fobias salvo que provoquen un deterioro persistente en el funcionamiento.

Aproximadamente el 10 % de los niños y el 2-3 % de los adolescentes presentan miedos significativos, aunque muchos no consultan.

Existen muchas teorías para explicar las fobias, y los distintos factores podrían operar con distinta intensidad en los diferentes pacientes: factores genéticos, psicodinámicos (Freud), de condicionamiento (Watson), modelado o "contagio" de adultos miedosos, fisiológicos (excesiva reactividad simpática, Kagan).

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría
de la infancia y la adolescencia / Trastornos por estrés postraumático
Trastornos por estrés postraumático**

Si bien los criterios del DSM-IV son los mismos para las diferentes edades, los síntomas en los niños incluyen: temor a separarse de los padres, temor a experiencias nuevas, distorsiones perceptuales (sentido del tiempo, visuales, auditivas, táctiles, olfativas). En los niños la reexperimentación de los sucesos traumáticos suele ocurrir como pesadillas, terrores nocturnos o en dramatizaciones (sin que el niño establezca la conexión con el evento), más que como flashbacks. Aún niños menores de 3 años que no pueden describir verbalmente los hechos, demuestran tener memoria de lo acontecido en los sueños y juegos. Pueden presentar trastornos del sueño, cefaleas, dolor abdominal. También son comunes la regresión y la culpa, que por el pensamiento mágico típico de esa edad, contribuye a la creencia de que provocaron el hecho traumático a través del pensamiento.

Pueden persistir la ansiedad y la depresión. La dificultad en concentrarse puede interferir con la actividad escolar. Muchos niños desarrollan pesimismo y desesperanza respecto del

futuro. Hasta 4-5 años después del hecho traumático pueden persistir los miedos, los trastornos del sueño y juego (199).

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría
de la infancia y la adolescencia / Trastornos por estrés postraumático /
Trastorno por pánico
Trastorno por pánico**

Se manifiesta con los mismos síntomas que en los adultos, pero la inmadurez cognitiva suele impedir la aparición de algunas ideas características en los adultos, como el temor a volverse loco, a morirse o a descontrolarse.

En un estudio controlado se encontró que sólo los hijos de padres con pánico o depresión presentaban el trastorno, lo que sugiere factores genéticos o de identificación. Los niños excesivamente tímidos y con gran reactividad simpática, tienen mayor riesgo de pánico.

Se han informado algunos casos que inicialmente consultaron al pediatra por síntomas primariamente somáticos; fueron diagnosticados como síndromes de hiperventilación y luego, por su posterior evolución y respuesta al tratamiento, fueron considerados como ataques de pánico no reconocidos.

Algunas experiencias clínicas sugieren que ciertos adolescentes diagnosticados como asmáticos en ausencia de síntomas claros podrían sufrir en realidad de ataques de pánico o ansiedad generalizada. También en ciertos casos de abuso de marihuana podría existir un trastorno de pánico "enmascarado".

La ansiedad de evitación y ansiedad excesiva que incluía el temor y la evitación que se manifiestan en el contacto con personas desconocidas o extraños, que pueden llegar a interferir en la vida social y la relación con los compañeros de la misma edad, ha quedado incluida en el trastorno de ansiedad generalizada del DSM-IV.

La ansiedad anticipatoria por lo que va a suceder se da en el 95 % de los casos. En los adolescentes también suele verse una preocupación ansiosa por haber actuado correctamente en el pasado y necesitan reafirmarse constantemente sobre su propio rendimiento, temen no ser aceptados en equipos deportivos o instituciones académicas, y son muy "perfeccionistas" en las tareas escolares, las relaciones interpersonales, las prácticas deportivas, etc. En algunos casos, aparecen equivalentes somáticos de la ansiedad: el niño se queja de obstrucción en la garganta, malestar gastrointestinal, cefaleas, dificultades respiratorias, náuseas, vértigos y de "estar nervioso". Son frecuentes los trastornos del sueño y se muestra siempre tenso.

El inicio del trastorno puede ser brusco o gradual, con exacerbaciones relacionadas con

situaciones estresantes. Puede prolongarse hasta la vida adulta, es igualmente frecuente en ambos sexos, y las madres de estos niños suelen presentar también trastornos por ansiedad.

Es frecuente que todos estos cuadros estén asociados y aun superpuestos.

Actualmente se considera que los trastornos por ansiedad en la infancia y adolescencia (al igual que en los adultos) responden a múltiples factores: genéticos o por situaciones estresantes (separación de los padres, nacimiento de hermanos, enfermedades de la madre o del niño, etc.). Los estudios retrospectivos de adultos con ataques de pánico demuestran la existencia de fobia escolar y/o ansiedad por separación en el 25 al 50 % de los casos. Los hijos de pacientes depresivos o con trastornos por ansiedad presentan una alta frecuencia de ansiedad por separación, que llega a alrededor del 50 %. Otros estudios demuestran que los padres de los niños con fobia escolar y ansiedad de separación presentaron tasas elevadas de ansiedad por separación en su infancia.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría
de la infancia y la adolescencia / Selección del tratamiento de los trastornos
de ansiedad**

*Selección del tratamiento de los trastornos de
ansiedad*

El tratamiento de los trastornos por ansiedad requiere la confluencia de múltiples estrategias terapéuticas. Por ejemplo, en la ansiedad de separación con fobia escolar suele ser necesaria la interrupción de la escolaridad hasta que se establezca una buena relación entre el terapeuta y el niño, por lo que el terapeuta debe trabajar en estrecha colaboración no sólo con el niño sino con la familia y la escuela. Además de la terapia individual del paciente, también debe abordarse la patología familiar, que es bastante frecuente, con terapia familiar, sobre todo cuando la ansiedad o depresión de los padres aumenta la dificultad de separación del niño o las exigencias excesivas presionan a un niño hiperperfeccionista.

Con respecto al lugar de la psicofarmacología en el tratamiento de estos trastornos, no existen evaluaciones sistemáticas y los estudios no resultan concluyentes, por lo que la medicación no suele ser el tratamiento de primera elección, y podría ser útil su agregado, luego de 3-4 semanas en que las intervenciones psicosociales no fueron efectivas, y

siempre dentro de un programa global que incluya las psicoterapias antes mencionadas.

Es posible que los niños y los adolescentes con ansiedad respondan a los mismos fármacos que los adultos: antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas, IRSS, buspirona, beta-bloqueantes, IMAO (ver cap. 4, 4-10).

La mayoría de los datos han sido extrapolados de estudios realizados en estos últimos. No existen aún suficientes investigaciones respecto de la población infanto-juvenil ni estudios comparativos entre los distintos tipos de tratamiento como para llegar a conclusiones claras.

Los primeros estudios de eficacia focalizaban primariamente la fobia escolar asociada con ansiedad. Estos estudios, que datan de 1971, utilizaron imipramina vs. placebo, en dosis de 100 a 200 mg/día, durante 6 semanas. El 81% de los que recibieron imipramina, vs. el 47% de los que recibieron placebo volvieron al colegio. Además los niños con imipramina mostraron mejoría de la ansiedad y de los síntomas somáticos.

Cuando fueron replicados estos estudios en 1992, no se encontró diferencias significativas entre placebo e imipramina.

Actualmente hay numerosos estudios en marcha para entender mejor la acción de los tricíclicos en el tratamiento de ansiedad asociada a rechazo escolar. Algunos autores recomiendan no sobrepasar los 125 mg/día de imipramina. En niños de 6-8 años se recomienda comenzar con 10 mg a la noche, y en niños mayores con 25 mg. Se incrementará 10-50 mg por semana, según la edad del niño. En la ansiedad de separación puede ser suficiente 25-50 mg/día y en la fobia escolar se requieren como mínimo 75 mg/día. La respuesta se observa en 6-8 semanas, debe continuarse el tratamiento por otras 8 semanas y luego discontinuarse lentamente.

Se han reportado muchos casos de ataques de pánico en niños y adolescentes que respondieron favorablemente a la desimipramina y a la imipramina (ver cap. 8, 8-4).

La existencia de comorbilidad podría ser un predictor de indicación de antidepresivos, cuando se acompañan de sintomatología depresiva y cuando coexiste con un TDAH (algunos estudios sugieren que cuando el TDAH se acompaña de altos niveles de ansiedad, los estimulantes no serían tan efectivos como los antidepresivos tricíclicos). No estarían indicados en adolescentes, con historia de impulsividad, abuso de sustancias e intentos de suicidio previos, por los riesgos que presentan los tricíclicos en sobredosis.

Las benzodiazepinas más utilizadas son el alprazolam y el clonazepam. El alprazolam se utilizó en dosis de 0.5 a 3.5 mg/día en niños de 8 a 16 años, con ansiedad generalizada. El clonazepam ha sido estudiado en el tratamiento del pánico en dosis de 0.5 a 3.0 mg/día con desaparición de los ataques espontáneos de pánico y la ansiedad anticipatoria.

La fluoxetina se está utilizando en el tratamiento de la ansiedad. Un estudio reciente informó una mejoría en el 80 % de los pacientes con variados trastornos de ansiedad (fobia social, tr. ansiedad de separación, ansiedad generalizada). La dosis promedio fue de 25.7 mg/día durante 6-8 semanas.

Como fármacos de segunda elección también pueden utilizarse la buspirona, el propranolol y los antihistamínicos. La buspirona parece ser una alternativa interesante por sus escasos efectos adversos, amplio margen de seguridad y bajo potencial de riesgo de abuso.

No se han establecido la farmacocinética ni las dosis en niños y adolescentes de la buspirona, aunque por extrapolación de los estudios en adultos podría ser útil en la fobia social y en la ansiedad excesiva.

Se ha utilizado el propranolol, en 11 chicos con tr. por estrés postraumático, en dosis que se incrementaron gradualmente desde 0.8 mg/kg/ día hasta 2.5 mg/kg/día, durante 2 semanas, con mejoría de la ansiedad e hiperarousal.

Los antihistamínicos, difenhidramina e hidroxicina, se han utilizado en la ansiedad generalizada, con dosis iniciales de 10-25 mg/día, incrementando lentamente hasta un máximo de 5 mg/kg/día con buenos resultados.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Trastorno obsesivo - compulsivo *Trastorno obsesivo - compulsivo*

Se caracteriza por obsesiones o compulsiones repetidas, suficientemente graves como para producir un intenso malestar, gran pérdida de tiempo o interferencia significativa en las actividades sociales y las relaciones con los demás. En un estudio realizado en el Instituto de Salud Mental de los Estados Unidos en que se evaluaron niños, se informó que los síntomas más comunes eran los siguientes.

Obsesiones

- Gérmenes y contaminantes 40 %
- Miedo a dañar o ser dañado 24 %
- Escrupulosidad 13 %
- Pensamientos prohibidos 4 %

Compulsiones

Lavado excesivo 85 %
Repeticiones de rituales 51 %
Chequeo 46 %
Tocar 20 %
Contar 18 %
Ordenar 17 %
Acumular 11 %

Clínicamente, el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) de los niños y los adolescentes es muy parecido al de los adultos. Hasta hace poco se creía que era un trastorno bastante raro tanto en niños como en adultos, pero actualmente se estima su prevalencia en 2 a 3 %. Entre un tercio y la mitad de los pacientes adultos con TOC refieren que la sintomatología se inició en la infancia o la adolescencia (entre los 10 y 23 años).

Aparentemente, el trastorno aparece con igual frecuencia en ambos sexos, y se han observado ciertas evidencias que implicarían su naturaleza familiar. En un estudio realizado se halló que aproximadamente el 20 % de los niños y adolescentes con TOC tenía un pariente de primer grado con el trastorno (9 % de las madres y 25 % de los padres). La alta prevalencia familiar implicaría que la vulnerabilidad genética juega un rol importante. También la asociación con el síndrome de Tourette es alta y para algunos autores serían expresiones alternativas del mismo gen, con un modo de herencia autosómico dominante con penetrancia variable y expresividad influida por el sexo.

El TOC parece ser un trastorno neuroconductual. Numerosos daños en el SNC han sido asociados con el TOC, incluyendo traumatismo de cráneo, epilepsia, y tumores cerebrales. También ocurre con mayor frecuencia en patologías de los ganglios de la base, como el síndrome de Tourette, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson post-encefálica.

Los varones con TOC tienden a ser más bajos que los controles normales, lo que evidenciaría una disfunción neuroendocrina sutil. Los varones suelen tener un inicio prepuberal del TOC (y también de los tics), mientras que en las niñas el inicio es puberal. Como dato interesante, el tratamiento antiandrógeno disminuyó los síntomas del TOC en estudios abiertos, pero la mejoría no se mantuvo.

En otro grupo de niños con TOC, algunos autores propusieron que la corea de Sydenham, que es una inflamación autoinmune de los ganglios basales, gatillada por una infección bacteriana estreptocócica, proporcionaría un modelo de TOC mediado por anticuerpos antineuronales. Los anticuerpos antineuronales (que se forman contra el antígeno de la pared celular del estreptococo A beta-hemolítico, y presenta una reacción cruzada con el tejido neuronal del caudado), aumentan en paralelo con los síntomas obsesivo-compulsivos y el agrandamiento del caudado en la RMN. Cuando se realiza tratamiento con penicilina o plasmaféresis, disminuyen los anticuerpos simultáneamente con los síntomas obsesivo-compulsivos. Por esto se sugiere dosar los anticuerpos en un niño con inicio brusco o exacerbación de sus síntomas obsesivo-compulsivos.

En los niños el trastorno puede empezar a los 3-5 años, pero muchas veces se retrasa el

diagnóstico, porque debido a la naturaleza extraña y sin sentido de los síntomas y conducta realizan un gran esfuerzo para ocultarlos. Tratan de inhibirlos y controlarlos en situaciones sociales y en la escuela, y sólo los realizan en la intimidad del hogar. Salvo en los casos muy severos, los maestros, los amigos y los parientes suelen ignorar el problema del niño, y a veces pueden pasar varios meses o años antes que los padres lo adviertan, cuando ya el niño se ve sobrepasado por sus síntomas. Finalmente, toda la familia suele involucrarse en el trastorno; por ejemplo, un niño con rituales para vestirse o de lavado puede pasar horas en el baño cada mañana y provocar que él y su familia lleguen tarde a la escuela y al trabajo. Lo mismo puede ocurrir con los rituales para comer, mientras que los temores a la contaminación pueden llegar a hacer recocer las comidas y a evitar comer afuera, sea en un restaurante o de visita. Todo esto origina una gran tensión e irritabilidad en el medio familiar.

Se asocia con frecuencia a otros. En un estudio con 70 niños, sólo el 26 % presentaban TOC como único diagnóstico. Los diagnósticos de comorbilidad más comunes fueron: los tics (30 %), la depresión (26 %), trastornos del aprendizaje (24 %), fobia simple (17 %), tr. de ansiedad generalizada (16 %), trastorno negativista desafiante (11 %), TDAH (10%), trastorno disocial (7 %), ansiedad de separación (6 %), abuso de alcohol (4 %), enuresis (4 %), encopresis (3 %).

Los pacientes también suelen presentar evitación fóbica de situaciones relacionadas con el contenido de las obsesiones, tales como la suciedad o la contaminación.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría: de la infancia y la adolescencia / Selección del tratamiento del trastorno obsesivo - compulsivo

*Selección del tratamiento del trastorno obsesivo -
compulsivo*

Los tratamientos más utilizados han sido las terapias conductistas y, recientemente, los antidepresivos que inhiben la recaptación de serotonina (IRS). Algunos estudios sugieren que la combinación de ambos tratamientos podría ser el tratamiento de elección, recomendándose un abordaje multimodal que incluya también la terapia familiar (ver cap. 9).

La domipramina es la mejor estudiada en la población pediátrica. El primer estudio doble-ciego controlado con placebo de 10 semanas (5 semanas de medicación activa), realizado en niños en el año 1985, mostró una mejoría en el 75 % de los pacientes.

En 1989, luego de un estudio multicéntrico de 8 semanas, la FDA aprobó el uso de

clomipramina en niños y adolescentes con TOC Se encontraron los siguientes hallazgos:

- 1) poca o nula respuesta al placebo,
- 2) los efectos clínicos se observan a las tres semanas con una meseta a las 10 semanas, y
- 3) la clomipramina reduce en un 40 % los síntomas, medidos en la escala de YBOC.

La dosis recomendada es de 3-5 mg/kg, sin exceder los 200 mg/día, repartidos en dos o tres tomas. Se comienza con 25 mg hasta llegar a 100 mg durante las dos primeras semanas, y luego se continúa en las semanas siguientes hasta llegar a un máximo de 200 mg/d. En pacientes con ataques de pánico se deberá comenzar con dosis más bajas y subir la dosis con más lentitud.

Existen en la actualidad numerosos estudios con los IRSS, que como grupo son efectivos en el tratamiento de TOC, aunque aparentemente no tanto como la clomipramina. La efectividad fue del 50-70 %. Los IRSS están asociados a leves efectos adversos, menor riesgo de sobredosis, mayor cumplimiento del tratamiento y menores recaídas luego de la discontinuación del fármaco (ver cap. 6, 6-11)

En los primeros estudios con fluoxetina se utilizaron dosis de 20 mg/día, pero dosis bajas, de 2.5 mg/día han demostrado ser efectivas en niños.

A veces se necesita esperar 8-12 semanas para obtener la respuesta terapéutica. En los respondedores parciales, se puede agregar otra medicación como potenciación: clonazepam, haloperidol, pimozida (sobre todo si coexisten tics o personalidad esquizotípica). Sin embargo, más que una segunda medicación muchos niños mejoran con el agregado de intervenciones psicopedagógicas o psicológicas.

Algunos autores observaron que la presencia de signos neurológicos leves, ausencia de lateralización cerebral normal, pobre coordinación viso-espacial, se correlacionaban con menor respuesta al tratamiento farmacológico.

Se ha informado que el uso de fluoxetina podría estar asociado a la emergencia de ideación y conducta suicidas en algunos pacientes. En un estudio, 6 de 42 adolescentes que recibían fluoxetina debido a su TOC presentaron intensas preocupaciones suicidas, pero es difícil evaluar estos datos, pues todos estos pacientes (salvo dos) habían presentado depresión e ideación o conductas suicidas previas, por lo que no habría mayor riesgo suicida que el que existe con cualquier medicación antidepresiva.

No se conoce aún el tiempo que es necesario mantener los antidepresivos, pues se han informado recaídas después de su interrupción, pero se aconseja entre 6 meses y 1 año, y disminuir muy lentamente; y es probable que en algunos casos se requiera un tratamiento crónico. El TOC está considerado como uno de los trastornos con peor pronóstico y de los más crónicos, y muchas veces continúa en la edad adulta.

En el más amplio seguimiento a largo plazo, se encontró que en 54 niños, 2-7 años después de realizado el diagnóstico de TOC, y habiendo sido tratados con IRS, el 43 % continuaba con el trastorno y sólo el 11 % estaba totalmente asintomático. El 70 %

continuaba recibiendo medicación en el momento del seguimiento. Como no todos los niños recibieron terapia conductista, queda aún por evaluar los resultados de la combinación de ambos tratamientos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Mutismo selectivo

Mutismo selectivo

Es un trastorno poco frecuente, que fue descrito por primera vez por Kussmaul en 1877, quien lo llamó afasia voluntaria. En 1934, Moritz Tramer lo llamó mutismo electivo. El trastorno se caracteriza porque un niño con lenguaje adecuado y fluido, no puede hablar en situaciones sociales, como en el colegio, frente a maestros, pares o extraños. Algunos niños se comunican con lenguaje no verbal, gestos, contacto ocular, notas escritas. En el resto de las situaciones, el hogar, ambientes familiares, hablan perfectamente. El trastorno se ha incluido recientemente en el DSM-IV, y especifica que los síntomas estén presentes durante por lo menos un mes y que interfiera con el desempeño escolar y social.

Se trata de una inhibición o rechazo psicológico a hablar. En algunos casos se observan discordias familiares, depresión materna, con una relación sobreprotectora y ambivalente. También se postula una causa postraumática por la elevada incidencia de historias de abuso físico y sexual, golpes en la boca y cara, castigos en la boca durante el desarrollo del lenguaje. Un tercio de los pacientes presentan trastornos del lenguaje, y aproximadamente la mitad tiene trastornos del habla o retraso en el desarrollo del habla. También hay una mayor prevalencia de retraso mental y tr. neurológicos. Otros estudios encontraron una alta prevalencia de asociación con trastornos de la eliminación (25 % enuresis y 8 % encopresis), trastornos de la alimentación y trastornos del sueño.

El abordaje es multimodal, con intervenciones familiares, individuales y conductistas.

Algunos autores sugieren el uso de IMAO, o de IRSS (como en la fobia social). En un estudio doble-ciego con placebo, de 12 semanas de duración, se trataron 15 pacientes, rango de edad de 6 a 11 años, con fluoxetina (6 con fluoxetina y 9 con placebo), comenzando con 0,2 mg/kg/día durante la primera semana, que se incrementó a 0.4 mg/kg/día en la segunda semana, hasta 0.6 mg/kg/día en las restantes 10 semanas. La dosis promedio de fluoxetina fue de 21.4 mg/día (rango 12-27 mg/día). Las mejorías fueron leves, con disminución de la ansiedad, timidez, pero sobre todo en el hogar y no tanto en la escuela (ver cap. 8, 8-7).

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Trastornos del estado de ánimo

Trastornos del estado de ánimo

Los trastornos del ánimo en niños y adolescentes han comenzado a recibir más atención recién en las últimas décadas. Durante muchas generaciones se conocía que los niños y adolescentes presentaban tristeza y desesperanza, pero el concepto de trastornos del ánimo tardó mucho en lograr una aceptación general.

Los criterios diagnósticos del DSM-IV para el trastorno depresivo mayor, trastorno distímico y trastorno bipolar 1, son los mismos para niños y adolescentes que para adultos. Hay pequeñas diferencias: los niños y adolescentes pueden presentar humor irritable en vez de humor depresivo y puede haber fracaso en lograr los aumentos de peso esperables, en vez de pérdida de peso. En el trastorno distímico también el humor irritable puede reemplazar el humor depresivo y el criterio de duración es de un año, en vez del de dos años obligatorios en los adultos. Los criterios para el trastorno bipolar son los mismos que para adultos.

Sin embargo, la expresión del ánimo alterado varía en función de la edad de los niños.

En el trastorno depresivo mayor, los síntomas que se observan más frecuentemente en los niños pequeños deprimidos son alucinaciones auditivas congruentes con el ánimo, quejas somáticas (dolores abdominales, cefaleas, náuseas), aislamiento, aspecto triste y baja autoestima. Las alucinaciones auditivas se manifiestan como una voz única que le habla desde fuera de su cabeza, con un contenido crítico o de suicidio que censura al niño por su maldad y no como voces que conversan o comentan que es más específico de la esquizofrenia. En adolescentes se observa anhedonia, enlentecimiento psicomotriz, delirios y falta de esperanza. Los delirios aparecen en el 50 % de los adolescentes pero son raros en los prepúberes. Se centran en temas de culpa, enfermedad física, muerte, nihilismo, castigo merecido, y a veces persecutorios. Los adolescentes puede presentar conductas negativistas o antisociales y abuso de alcohol y otras sustancias, y muchas veces éste parece ser el motivo de consulta, y la depresión sólo se diagnostica luego de la desintoxicación. También se muestran agresivos, poco dispuestos a cooperar con las cuestiones familiares, descuidados en su aspecto, hipersensibles al rechazo, aislados de las actividades sociales con reclusión en la propia habitación, sentimiento de no ser comprendidos o aprobados y deseo de marcharse de la casa. Muchos adolescentes con depresión mayor presentan un trastorno borderline de la personalidad.

Otros síntomas que aparecen independientemente de la edad, son: ideación suicida, ánimo deprimido o irritable, insomnio, falta de concentración. El desempeño escolar siempre se ve afectado por la sumatoria de las dificultades de concentración, pensamiento

enlentecido, falta de interés y motivación, fatiga, somnolencia, rumiaciones y preocupaciones depresivas. A veces hay que hacer el diagnóstico diferencial con trastornos del aprendizaje. Los niños pequeños, aún con ideación suicida recurrente, generalmente no saben cómo llevar a cabo un intento de suicidio real, pero en los adolescentes entre 15 y 19 años el riesgo de suicidio crece dramáticamente.

El ánimo de los niños es especialmente vulnerable a los estresores externos, como discordia familiar crónica, abuso, abandono, o fracaso escolar y los síntomas suelen remitir cuando se disminuyen los estresores o se los retira de ambientes negativos.

El trastorno bipolar raramente se diagnostica en niños prepúberes. En los adolescentes, el cuadro de manía suele estar precedido por un episodio depresivo y se considera que un inicio agudo de una depresión grave, con síntomas psicóticos, hipersomnia y enlentecimiento psicomotor son predictores de un curso bipolar, como también los antecedentes familiares de trastorno bipolar. Aproximadamente el 25 % de los niños con depresión tendrían una evolución bipolar. En cuanto a la manía en niños y adolescentes, se considera que los síntomas psicóticos con delirios y alucinaciones son más comunes que en los adultos, lo que resulta en un alto porcentaje de diagnósticos erróneos, pues puede ser muy difícil diferenciar el trastorno maniaco de la esquizofrenia. En estudios de seguimiento a largo plazo se encontró que más de la mitad de los pacientes con trastorno bipolar habían sido diagnosticados inicialmente como esquizofrénicos. No existen indicadores específicos, pero la presencia de trastorno bipolar en algún familiar, o de síntomas psicóticos congruentes con el estado de ánimo y un buen ajuste premórbido puede ayudar a establecer el diagnóstico diferencial..

En niños y adolescentes puede haber una presentación de manía atípica, con variabilidad en el ánimo, conducta agresiva cíclica, alta distractibilidad y lapsos cortos de atención, que deben diferenciarse del trastorno de déficit atencional con hiperactividad, que se parecen en los síntomas, pero duran más tiempo y no son episódicos como en el tr. bipolar.

Los trastornos del ánimo se incrementan a medida que aumenta la edad.

En niños preescolares, el trastorno depresivo mayor se estima en el 0.3 %, en la edad escolar sube al 2 % y en esta población es más frecuente en varones que en niñas. En los adolescentes, el 5 % presentan depresión mayor. En las clínicas psiquiátricas, el 20 % de los niños y el 40 % de los adolescentes que están internados, presentan depresión. El trastorno distímico es más común que la depresión en niños en edad escolar, del 2,5 %, y estos niños presentan un alto riesgo de desarrollar un cuadro depresivo. En los adolescentes, el trastorno distímico es del 3,3 %. El trastorno bipolar es muy raro en la infancia y puede tardar años hasta que se diagnostica, pues la manía se manifiesta en forma típica en la adolescencia, siendo la prevalencia del 0,6%. Si se considera el tr. bipolar 11, llega al 10 %.

Kraepelin había observado que la psicosis maniaco-depresiva podía iniciarse antes de los 10 años en el 0,4 % de los pacientes, entre los 10 y 15 años en el 2,5% y entre los 15 y 20 años en el 16,4 % de los casos. Habría factores genéticos que se evidencian por la mayor prevalencia de la enfermedad en algunas familias. Tener un padre depresivo duplica el riesgo en el niño y tener ambos

padres cuadruplica el riesgo. En el trastorno bipolar 1, la herencia juega un rol muy importante, ya que el 50 % de los pacientes tienen antecedentes familiares con por lo menos un padre con trastorno del ánimo. Si un padre tiene un tr. bipolar 1, hay un 25 % de posibilidad de que el hijo tenga un tr. del ánimo y si ambos padres tienen el tr. bipolar 1, las chances son del 50 al 75 % de presentar un trastorno del ánimo.

Factores biológicos: los niños prepúberes con depresión secretan más hormona de crecimiento durante el sueño que los normales y la curva de la hormona de crecimiento es menor en respuesta a la hipoglucemia inducida por insulina. Algunos autores informan hipersecreción de cortisol y para otros sería normal. El test de supresión a la dexametasona es positivo en aproximadamente el 50% de los niños prepúberes y en el 40 % de los adolescentes con depresión. En pacientes internados, suicidas es positivo en el 70 %. Se realiza igual que en los adultos, pero se administra 0.5 mg de dexametasona a los niños y 1 mg a los adolescentes. La polisomnografía del sueño también puede ser variable, en algunos casos normal, y en otros alterada igual que en adultos, con menor latencia REM y aumento del número de períodos REM.

Factores sociales: en los gemelos monocigotos la concordancia no es del 100 %, (50 % para el tr. depresivo mayor y para el tr. bipolar I es del 33 al 90 %, según los estudios) lo que implica el rol de factores ambientales, que no se conocen adecuadamente, pero la muerte del padre antes de los 13 años en los varones parece incrementar el riesgo para la depresión. Los estresores sociales ("life events"), parecen preceder sobre todo los primeros episodios, y no tanto los subsiguientes, tal vez porque se producen cambios en la biología del cerebro, que sensibilizan al paciente a sufrir nuevos episodios en ausencia de desencadenantes externos.

Deben descartarse enfermedades médicas que puedan imitar un cuadro maníaco, como la esclerosis en placa, tumores cerebrales, epilepsia, por lo que conviene solicitar una TC o una RMN. Hay fármacos que pueden precipitar o exacerbar la manía, por lo que deberán suspenderse: corticoides, anabólicos, cafeína, antidepr. tricíclicos, pseudoefedrina, estimulantes. La privación de sueño también puede precipitar un episodio maníaco, por lo que deberá educarse a los padres y pacientes sobre la necesidad de mantener un sueño adecuado

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Selección del tratamiento de los trastornos del estado de ánimo

Selección del tratamiento de los trastornos del estado de ánimo

Si existen riesgos de suicidio, deberá indicarse la internación del paciente. Para la depresión no psicótica, el primer paso es la psicoterapia y si en 4-6 semanas no se observa mejoría, se agregará la medicación, que deberá continuarse por 4-6 meses y luego discontinuarse gradualmente. Si ocurren múltiples episodios, la medicación se deberá mantener por más tiempo. Aun cuando el tratamiento psicofarmacológico sea exitoso, se deberá indicar la psicoterapia individual del niño o el adolescente deprimidos, así como la terapia familiar, no sólo por la posibilidad de que exista depresión en alguno de los padres (o trastorno bipolar), sino para obtener su colaboración en el tratamiento y en la modificación de las pautas ambientales o educativas, que puedan actuar como situaciones precipitantes del trastorno en los hijos.

Las evidencias de continuidad de la depresión infanto-juvenil en depresión del adulto, de la transmisión familiar del trastorno y del cuadro clínico similar al del adulto son fuertes argumentos que han permitido extrapolar a estos pacientes la indicación de los fármacos antidepresivos que han demostrado su eficacia en la depresión de adultos.

Pero existen diferencias en la respuesta farmacológica de los niños y los adolescentes, debidas a causas farmacodinámicas, maduración del cerebro, etc.. En los seis estudios abiertos publicados, el 75 % de los pacientes tratados respondió favorablemente, pero en los 11 estudios doble-ciego controlados con placebo, no se encontraron diferencias significativas, salvo en uno, que mostró una pequeña pero significativa ventaja de la imipramina respecto del placebo. En ese estudio, realizado con niños internados, el test de dexametasona positivo se asoció con la respuesta a los antidepresivos. A pesar de estos resultados, no deben sacarse conclusiones definitivas pues se requieren más estudios, con poblaciones más grandes (los tamaños de las muestras eran muy pequeñas, la mayor muestra de niños tenía 50 pacientes y la de adolescentes 42 y se requieren por lo menos 120 sujetos para evitar errores estadísticos).

Otra característica de los estudios fue la alta respuesta al placebo, de 53 % y 68 %, a diferencia de los estudios en adultos, en que nunca sobrepasa el 25 %, lo que implicaría que los niños y adolescentes responden a otras intervenciones.

Otro factor que ha producido confusión en los resultados es la tasa relativamente elevada de trastorno bipolar oculto (pacientes con presentación no bipolar, que posteriormente desarrollan manía).

Se pueden utilizar los antidepresivos indicados en el capítulo 6.

El tratamiento puede comenzarse siguiendo las recomendaciones vistas en el capítulo de antidepresivos para los adultos. Tanto con un ADT como con un IRSS.

Si el paciente o la familia están preocupados por los efectos adversos (incluyendo los efectos cardíacos), o si el paciente tiene síntomas obsesivo-compulsivos, lo lógico es elegir un IRSS. Cuál IRSS específico elegir, será en función de sus diferencias farmacocinéticas, vida media, interacciones medicamentosas. La elección de un ADT primero, generalmente se debe a la mayor experiencia acumulada, el mejor conocimiento

de su respuesta clínica, lo que genera mayor confianza en el médico.

Si fracasa el ensayo, luego de 6-8 semanas de tratamiento con un ADT o un IRSS, con niveles plasmáticos adecuados, se puede cambiar de antidepressivo o potenciar con dosis bajas de litio (300 a 600 mg) o T3 (25 a 50 ug/día). Hay muy poca experiencia con estas estrategias en niños y adolescentes. Muchas veces es preferible la potenciación que el cambio de antidepressivo, porque lleva menos tiempo. En los adultos, se ha informado de algunos pocos casos en que la potenciación con litio indujo manía, en cuyo caso se suspende el antidepressivo y se continúa con el litio. El paso siguiente consiste en combinar 2 antidepressivos, con todas las precauciones que esto requiere, o utilizar venlafaxina. El paso siguiente sería utilizar un IMAO, lo cual no es común, porque las comidas prohibidas, suelen ser la base de la alimentación moderna (pizza, etc.).

El trastorno bipolar tiene el mismo tratamiento psicofarmacológico que el recomendado para los adultos. Muchos adolescentes presentan ciclos rápidos y estados mixtos que se asocia a resistencia al litio y requiere tratamiento con anticonvulsivantes. No ha sido establecido el tiempo de mantenimiento en niños y adolescentes estabilizados con litio, pues no se conoce la tasa de recaída en esta población. Debido a que las recaídas alcanzan el 80 % en los adultos, parece razonable recomendar en pacientes estables, el mantenimiento con litio durante los años adolescentes, dada la severidad de los episodios maniacos y las graves consecuencias en las vidas de los paciente.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría
de la infancia y la adolescencia / Esquizofrenia y trastornos psicóticos**

Esquizofrenia y trastornos psicóticos

Este punto intentará ser una guía para la evaluación del niño psicótico. La psicosis no es una enfermedad precisa, sino una presentación sindrómica de un grupo heterogéneo, por lo que antes de considerar su manejo psicofarmacológico, se revisarán su cuadro clínico y sus múltiples causas.

Las manifestaciones de la psicosis incluyen alucinaciones, delirios, alteraciones severas del pensamiento y la conducta y un grave deterioro en la evaluación de la realidad. La mayoría de los niños y adolescentes con psicosis no desarrollan esquizofrenia, pues ésta implica una enfermedad con un curso preciso, una evolución, y una historia familiar.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría
de la infancia y la adolescencia / Esquizofrenia y trastornos psicóticos /**

Síntomas de psicosis

Síntomas de psicosis

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría
de la infancia y la adolescencia / Esquizofrenia y trastornos psicóticos /**

Síntomas de psicosis / Alucinaciones

Alucinaciones

Se las encuentra en numerosos cuadros psiquiátricos y orgánicos y son los síntomas positivos más frecuentes en la esquizofrenia. Las alucinaciones auditivas se describen en el 80 % de los niños con esquizofrenia, que además pueden presentar alucinaciones visuales (30 a 47.4 %), alucinaciones táctiles (7.9 a 17%) y alucinaciones olfativas (6%). Las alucinaciones son raras antes de los 7 años. En niños pequeños, las alucinaciones auditivas parecen provenir de mascotas o juguetes, o de familiares. En la depresión mayor el 39 a 48 % de los niños prepúberes refieren alucinaciones que suelen ser congruentes con el ánimo. En el trastorno bipolar, también son comunes (40 %). Casi todos los niños con fenómenos disociativos presentan alucinaciones.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría
de la infancia y la adolescencia / Esquizofrenia y trastornos psicóticos /**

Síntomas de psicosis / Delirios

Delirios

Los delirios están presentes en el 60 % de los niños con esquizofrenia. Un niño de 7 años fue el caso más joven con delirio, pues son raros antes de los 10 años, y se refieren generalmente a la pérdida de identidad. Entre los 10 y 14 años los delirios se vuelven más sistematizados, y se parecen a los temas adultos, paranoides, religiosos y somáticos. En los episodios bipolares, se encontraron delirios en el 61 al 88 % de los pacientes, y son menos comunes en la depresión mayor: 6.3% en los prepúberes y 7.6 % en los adolescentes. También se han informado delirios en el 20 % de los pacientes con trastornos disociativos. Los delirios bizarros, con control del pensamiento son más característicos de la esquizofrenia que de las psicosis afectivas.

PSIKOLIBRO

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría
de la infancia y la adolescencia / Esquizofrenia y trastornos psicóticos /
Síntomas de psicosis / Trastornos del pensamiento**

Trastornos del pensamiento

Es lo más difícil de evaluar en los niños psicóticos. En los niños esquizofrénicos, el trastorno de pensamiento está presente en el 40-100 % de los casos, con incoherencia, alogia, falta de asociaciones, pobreza del contenido del pensamiento y lenguaje.

La fuga de ideas con comunes en la manía. Los trastornos del pensamiento están presentes en 2/3 de los pacientes con depresión mayor psicótica. Episodios transitorios de trastorno de pensamiento pueden verse en el 60 % de los niños con trastorno disociativo o con personalidad borderline, por la excesiva fluidez del pensamiento. También en el autismo, intoxicación, delirium, epilepsia, puede haber trastornos del pensamiento.

Un trastorno leve del pensamiento puede encontrarse en niños pequeños normales. Piaget describió el pensamiento mágico, animismo, y egocentrismo en los niños preoperacionales. Entre los 4 y los 7 años puede haber alogia y pérdida de asociaciones.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría
de la infancia y la adolescencia / Esquizofrenia y trastornos psicóticos /
Síntomas de psicosis / Alteraciones del afecto**

Alteraciones del afecto

Puede existir un aplanamiento afectivo, o afecto inapropiado, con risas o llanto inmotivado en niños con esquizofrenia, pero es un síntoma común también en los niños con personalidad borderline o personalidad esquizoidea, o personalidad antisocial.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría
de la infancia y la adolescencia / Esquizofrenia y trastornos psicóticos /
Síntomas de psicosis / Características premórbidas**

Características premórbidas

Entre el 54 y el 90% de los pacientes con esquizofrenia de inicio en la infancia presentan anomalías premórbidas como retraimiento social y conductas extrañas. También presentan anomalías neurológicas leves, como falta de coordinación, hipotonía, déficits en el lenguaje, con alteraciones EEG en el 71%.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría
de la infancia y la adolescencia / Esquizofrenia y trastornos psicóticos /
Esquizofrenia**

Esquizofrenia

Si bien existen otros trastornos psicóticos que pueden iniciarse en la niñez o adolescencia como el trastorno esquizoafectivo, las psicosis orgánicas debidas a lesiones del sistema nervioso central, los traumatismos, las enfermedades médicas, el abuso de sustancias, etc., la esquizofrenia constituye el trastorno más importante de este grupo.

Actualmente, el diagnóstico de esquizofrenia según el DSM-IV se realiza sin tener en cuenta la edad de comienzo, pues los síntomas son similares en el niño, en el adolescente y en el adulto (en esto se diferencia del DSM-II, donde existía una categoría denominada esquizofrenia infantil). Se caracteriza por la presencia durante 1 mes, de delirios, alucinaciones, lenguaje desorganizado, conducta desorganizada o catatónica y síntomas negativos del afecto, pensamiento y lenguaje que persisten durante al menos 6 meses (S)

La esquizofrenia es rara en la infancia, siendo su prevalencia en los niños prepúberes del 0.19 en 10.000; en adolescentes 1 a 5 en 10.000, y en la adolescencia tardía alcanza los niveles adultos, de aproximadamente 0.5 a 1%. Hay una pequeña preponderancia en varones respecto de las niñas: 1.67/1.

Para evitar ambigüedades (por ejemplo, el término "prepuberal" es muy vago, pues no se relaciona con una edad específica, sino con el desarrollo físico), se utilizan dos términos: esquizofrenia de inicio temprano (EIT), para los cuadros que comienzan antes de los 18 años, con un subgrupo llamado esquizofrenia de inicio muy temprano (EIMT), cuando comienza antes de los 13 años.

En las EIT, si bien la sintomatología es similar a la del cuadro adulto -con alucinaciones, trastornos del pensamiento, aplanamiento afectivo-, suelen ser menos frecuentes los delirios sistematizados y los síntomas catatónicos. También, según algunos autores, predominarían los síntomas negativos (lo que podría implicar la utilidad de los nuevos antipsicóticos atípicos).

En las EIMT, el inicio suele ser insidioso, aunque en algunos casos el comienzo es brusco en un niño previamente normal. Se describe un alto porcentaje de funcionamiento premórbido anormal (del 54 al 90 %), con múltiples retrasos en el desarrollo motor, cognitivo, sensorial y social, aislamiento y rarezas.

Hay pocos estudios de seguimiento a largo plazo, pero se considera que la EIMT tiene una

evolución crónica, relacionada con su comienzo más insidioso (lo que también ocurre en adultos). En los adolescentes, la evolución es parecida a la observada en los adultos; el riesgo de suicidio oscila entre el 5 y 10 % (en adultos es del 15 %).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Selección del tratamiento de la esquizofrenia y trastornos psicóticos

*Selección del tratamiento de la esquizofrenia y
trastornos psicóticos*

Para tratar la esquizofrenia, es esencial tener en cuenta su curso natural: ciclos de psicosis aguda (alrededor de 3 meses), seguidos por recuperación (alrededor de 9 meses) y luego fases de remisión o residuales (meses o años).

Puede haber un solo ciclo, pero no es lo común, pues generalmente el curso longitudinal sigue un patrón en el que después de cada ciclo se va incrementando el deterioro, hasta que transcurridos 10 o más años queda un estado residual en el que predominan los síntomas negativos (ver cap. 3, 3-8).

El tratamiento de la esquizofrenia de niños y adolescentes requiere un abordaje múltiple, que incluye psicoterapia familiar e individual, y psicofarmacoterapia específica orientada a la sintomatología característica del trastorno (síntomas positivos y negativos) y adecuada a cada fase de la enfermedad (aguda, recuperación, residual) de acuerdo a lo indicado para adultos.

Se han comparado las tasas de recaídas en distintos grupos (con medicación sola; terapia familiar y medicación; entrenamiento social y medicación; y terapia familiar, entrenamiento social y medicación) y se comprobó que la combinación de todas estas intervenciones terapéuticas lograba el menor porcentaje de recaídas.

Si al cabo de 4 a 6 semanas no hay respuesta terapéutica o los síntomas adversos no son manejables, se deberá cambiar el neuroléptico por otro.

La fase de recuperación comienza generalmente después de 4 a 12 semanas, y puede durar hasta un año. Se caracteriza por la disminución de los síntomas positivos, aunque persisten la disforia y la desorganización. La medicación antipsicótica deberá mantenerse durante este período, y tratar de encontrar la dosis efectiva mínima para disminuir, en lo posible, los síntomas secundarios.

Puede haber recuperación, pero, en general luego del segundo episodio, suele persistir una fase residual a lo largo de mucho tiempo. En este período, el mantenimiento de la medicación antipsicótica ha evitado las recaídas.

Aproximadamente el 70 % de los pacientes con placebo recae durante el primer año, comparado con el 30 % que recae con la medicación. De todas maneras, en el primer episodio es conveniente discontinuar la medicación, pues se considera que aproximadamente el 30 % no presentará recaídas. Los pacientes crónicos o con síntomas psicóticos persistentes probablemente requieran medicación de por vida.

Se han estudiado otros fármacos o combinaciones con demostrada utilidad antipsicótica. El litio, solo o en combinación con neurolépticos, parece ser beneficioso en algunas esquizofrenias resistentes al tratamiento.

También se ha informado el aumento de la eficacia neuroléptico con el agregado de benzodiazepinas (clonazepam), o cuando se requiere una rápida sedación y control de la excitación.

El agregado de antidepresivos (imipramina) mejoró los síntomas depresivos de algunos pacientes. La combinación de fluoxetina y neurolépticos mejoró los síntomas positivos, negativos y depresivos en un grupo de pacientes resistentes. Se está intentando identificar subgrupos que podrían responder a estas combinaciones.

No se recomienda la utilización profiláctica de los antiparkinsonianos, salvo cuando existe un alto riesgo de que se desarrollen distonías agudas (por ejemplo, historia previa de reacciones distónicas), que puedan disminuir la confianza en el tratamiento de un adolescente paranoide. La acatisia muchas veces puede confundirse con ansiedad o agitación, por lo que, cuando aparecen dificultad para permanecer sentado, agresividad e inquietud motora, deberá establecerse el diagnóstico diferencial, disminuirse el antipsicótico o agregarse beta-bloqueantes.

Las dosis, efectos adversos y estrategias de tratamiento fueron descritas anteriormente.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Trastornos por tics

Trastornos por tics

Un tic es un movimiento motor o una vocalización involuntaria, repentina, rápida, recurrente, arrítmica y estereotipada, probablemente asociados a una disfunción de los

ganglios basales. Si bien son involuntarios, y se experimentan como irresistibles, pueden ser temporalmente suspendidos por un esfuerzo consciente. Todas las formas de tics pueden exacerbarse por estrés y atenuarse durante actividades absorbentes (por ej. Leer). Habitualmente disminuyen durante el sueño.

En el DSM-IV se incluyen 4 trastornos:

- 1) el síndrome de Tourette
- 2) tics motores o verbales crónicos
- 3) tics transitorios
- 4) tics no especificados

Algunos estudios genéticos sugieren que todos serían expresiones sintomáticas del mismo trastorno subyacente, pero en el DSM-IV se los considera por separado por el grado de incapacidad que producen y las medidas terapéuticas que requieren.

Los tics motores y vocales se clasifican en simples o complejos aunque el límite entre ambos no está bien definido. Los tics motores simples más frecuentes incluyen parpadear, sacudir el cuello, levantar los hombros, hacer muecas faciales. Los tics vocales simples más frecuentes son: aclarar la garganta, toser, gruñir, inspirar, resoplar, "ladrar". Los tics motores complejos, involucran a todo un grupo muscular, incluyen gestos faciales, gestos relacionados con el aseo, saltar, tocar, pisotear, olfatear objetos y en un 5 % pueden ser conductas autoagresivas, como arrancarse la piel, golpearse la cabeza, lastimarse los ojos, y los tics vocales complejos más habituales que incluyen: palabras o frases repetidas fuera de contexto, coprolalia (uso de palabras socialmente inaceptables, obscenas), palilalia (repetición de los propios sonidos o palabras) y ecolalia (repetición del sonido, palabra o frase acabados de oír).

Los tics simples se ven en el 25 % de los varones. El síndrome de Tourette tiene una prevalencia de 4-5 en 10.000. Todos los trastornos de tics muestran una prevalencia masculina de 3-10:1.

Aproximadamente los 2/3 de los familiares de pacientes con trastorno de Tourette presentan tics transitorios o crónicos. Parece haber una predisposición familiar tanto a los tics, como al TOC, que se trasmite según un patrón autosómico dominante, y podría haber asociación con TDAH también.

El riesgo mayor lo presentan los hijos varones de madres con trastorno de Tourette. La penetrancia en portadores genéticos femeninos es aproximadamente del 70% y en portadores genéticos masculinos es del 100 %. En un 10 % de los pacientes no hay pruebas de un patrón familiar y en ese caso suelen presentar otro trastorno mental (generalizado del desarrollo), o una enfermedad médica (convulsiones).

Los estimulantes pueden agravar los tics, pero no queda claro si causan los tics, o aceleran la aparición de los tics en un niño vulnerable.

El síndrome de Tourette se caracteriza por la presencia de tics motores múltiples y uno o más tics verbales. La edad de comienzo es en promedio los 7 años (aunque puede aparecer a los 2 años de vida) y siempre debe iniciarse antes de los 18 años. En los 2/3 de los pacientes los síntomas pueden cesar en la adolescencia, pero pueden persistir en forma leve durante años. Los tics, en su presentación más típica, afectan la cabeza, el tronco y las extremidades, superiores e inferiores. En el 50 % de los casos lo primero que aparece es un único tic, generalmente, parpadeo, y a lo largo de los meses, un tic puede seguir a otro. En promedio, a los 11 años aparecen los tics fónicos o vocales, junto con las obsesiones y las conductas compulsivas. En la adolescencia suele agregarse la coprolalia, en un 60 % de los pacientes. También puede haber coprolalia mental, en la cual el paciente tiene repentinos e intrusivos pensamientos socialmente inaceptados o palabras obscenas. Los síntomas de TDAH generalmente aparecen antes que los tics, y las obsesiones y compulsiones después.

La característica esencial del trastorno es por los tics motores o vocales crónicos, con duración mayor de un año, pero no ambos a la vez. Eso lo diferencia de los tics transitorios, pues duran menos de un año.

Habría un continuum desde los llamados tics transitorios que suelen aparecer entre los 5 y 8 años y que se observan en un 5 a 25 % de los niños en edad escolar (en algunos casos comienzan a los dos años); ocurren vanas veces al día y pueden durar semanas o unos pocos meses, pero menos de un año. El trastorno es tres veces más frecuente en varones que en niñas. Los tics pueden reaparecer en períodos de estrés. En casos raros, luego de un período de remisión parcial, pueden desarrollarse tanto el trastorno por tics motores o verbales crónicos (observado en el 1 a 2 % de los adultos), como el más severo y complejo de los cuadros por tics, el síndrome de Tourette. Es más frecuente que los familiares de primer grado de estos niños presenten trastornos por tics que en la población general.

Los trastornos por tics están generalmente asociados a otros desórdenes psiquiátricos, conductuales y del desarrollo. Más del 50 % de los pacientes con síndrome de Tourette presentan dificultades que justifican la búsqueda de otro diagnóstico adicional: TOC, dificultades de la atención y el aprendizaje, trastornos por ansiedad, trastornos de personalidad, trastornos del ánimo.

Casi el 40 % presenta un TOC, y los familiares de los pacientes con síndrome de Tourette presentan alta incidencia de TOC, con tics o sin ellos.

Habría una asociación entre los fenómenos de hiperexcitabilidad del trastorno por tics y los fenómenos inhibitorios del TOC, que implicaría la desregulación de la modulación de los impulsos.

La mitad de los niños con síndrome de Tourette presenta un TDAH. Generalmente, los síntomas de distractibilidad, impulsividad e hiperactividad suelen preceder la aparición de tics. Tal vez por esto muchos niños con síndrome de Tourette fracasan en la escuela. La asociación de tics, hiperactividad y compulsiones genera alteraciones conductuales y graves conflictos familiares, que pueden llegar a la agresión verbal y física del niño.

Las complicaciones del síndrome de Tourette incluyen lesión física, como la ceguera por

desprendimiento de retina (por golpearse o autolesionarse); alteraciones ortopédicas (por rotar excesivamente la cabeza, sacudir el cuello, mover las rodillas); dermatológicas (por rascarse o arrancarse la piel) y la automutilación. Con frecuencia se observa malestar social, vergüenza, excesiva autoobservación y humor depresivo. La actividad social, académica y laboral puede estar afectada por el rechazo manifestado por otras personas o por la ansiedad experimentada al darse los tics en situaciones sociales. Suelen evitar las relaciones íntimas, el casamiento, y se observa que el 50% de los adultos con tr. de Tourette están desempleados.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Trastornos por tics / Factores neuroquímicos y neuroanatómicos

Factores neuroquímicos y neuroanatómicos

El sistema dopaminérgico y los ganglios basales parecen estar implicados, pues se han encontrado niveles bajos de dopamina en el LCR de estos pacientes, pero también podría haber alteraciones en otros sistemas de neurotransmisores. A favor de esto está el hecho de que los antagonistas dopaminérgicos como el haloperidol y la pimozida mejoran los tics, y los fármacos que incrementan la actividad dopaminérgica central, como el metilfenidato, anfetaminas y pemolina exacerbaban los tics.

Sin embargo no puede simplificarse esto, pues a veces los antipsicóticos no son eficaces y se han descrito casos en que los tics aparecen luego del tratamiento con los antipsicóticos "tr. de Tourette tardío".

Los opiáceos endógenos podrían estar implicados tanto en los tics, como en el TOC, pues se ha observado mejorías con la naltrexona, un antagonista opiáceo. También podría haber alteraciones del sistema noradrenérgico, pues muchos pacientes mejoran con la clonidina, agonista alfa-adrenérgico, que disminuye la liberación de noradrenalina.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Selección del tratamiento de los trastornos por tics

Selección del tratamiento de los trastornos por tics

La decisión de tratar y el tratamiento a indicar no dependen sólo del diagnóstico del síndrome, sino de evaluar en qué medida los tics interfieren en la vida del niño.

Es conveniente tomarse un tiempo, y organizar un plan terapéutico adecuado basado en la observación de las fluctuaciones de los tics, las dificultades en la escuela, en la familia o con los compañeros. Es primordial establecer la alianza terapéutica y en los niños con tics leves sólo se deberá tranquilizar a la familia y al paciente de que no está "loco". La psicoterapia individual y familiar está indicada para todos los desajustes emocionales y conductuales producidos por el trastorno, y dado que los tics son muy sensibles a la exacerbación por estrés psicosocial, las intervenciones no farmacológicas pueden ser muy efectivas. En realidad, sólo una pequeña minoría de niños tienen tics suficientemente graves como para intentar suprimirlos con medicación. Si coexisten TDAH o TOC, se deberá evaluar cuál grupo de síntomas es más problemático para el niño en ese momento

El haloperidol, un potente bloqueante dopaminérgico de alta potencia, comenzó a utilizarse en el tratamiento de los tics en 1961. Durante más de 30 años ha sido el fármaco de primera elección en el 69 % de los pacientes que requirieron medicación por la severidad de sus síntomas. Es efectivo en el 70-80 % de los casos. La dosis inicial es de 0.25 a 0.50 mg/día, en una toma nocturna y puede incrementarse de a 0.25 mg a 0.50 mg por semana, hasta un máximo de 3 mg/día. Algunos pacientes logran un mejor control de sus síntomas repartiendo la dosis en 2 tomas diarias. Muy pocos pacientes necesitan dosis de 5 a 10 mg/día que invariablemente se acompañan de mayores efectos adversos.

Si bien el haloperidol es muy efectivo, su uso se limita por la aparición de efectos adversos; en seguimientos a largo plazo, el 84 % de los pacientes experimentan efectos adversos, y sólo una minoría (20-30 %) continúa usándolo en el largo plazo.

Los efectos adversos típicos incluyen sedación, fatiga, aumento de peso, disforia, embotamiento intelectual (que puede contribuir al bajo desempeño escolar), síntomas parkinsonianos, reacciones disquinéticas agudas, acatisia. Estos efectos pueden ocurrir aún con menos de 1 mg. Los pacientes con tr. de Tourette podrían ser más vulnerables a efectos sutiles de los neurolepticos que los que presentan otros trastornos psiquiátricos. Pueden desarrollar fobia escolar, episodios de agresión y estados "nublados" (fog states), con paranoia, despersonalización, enlentecimiento mental acompañado de anormalidades EEG.

A veces es difícil diferenciar si es un nuevo tic que emerge (es necesario aumentar la dosis) o es una acatisia (debe disminuirse la medicación), o una disquinesia. Hasta ahora se han informado de 9 casos de disquinesias tardías inducidas por haloperidol.

Los efectos adversos se pueden manejar disminuyendo la dosis, o agregando antiparkinsonianos o propanolol. A veces con disminuir el 50 % de la severidad de los síntomas es suficiente para mejorar la autoestima y el funcionamiento general del niño y esto se logra con dosis bajas.

También se utiliza la pimozida, que sería menos sedativa que el haloperidol, por tener menos efectos a-bloqueante. Se recomienda comenzar con 0.5 a 1 mg/d, con incrementos de 0.5 a 1 mg semanales, hasta un máximo de 3 a 8 mg/día. Una toma diaria es suficiente debido a su larga vida media. Deben realizarse controles ECG.

La clozapina fue encontrada inefectiva en un estudio doble-ciego, en 7 pacientes con Tourette (12 a 18 años), en dosis de 150 a 500 mg/día, durante 47 semanas.

En un estudio reciente con risperidona, 9/11 pacientes mejoraron los tics vocales y motores luego de 3-4 semanas de tratamiento con una dosis promedio de 3.9 mg/día. El único efecto adverso fue la sedación, pero no síntomas extrapiramidales.

La clonidina actúa como agonista en los autorreceptores presinápticos alfa-2 adrenérgicos. Ha sido utilizada desde 1970 como alternativa al haloperidol en pacientes con Tourette. No es efectiva en todos los pacientes y la impresión clínica es que el 25 % de los pacientes se benefician con la clonidina, mejorando también los síntomas de hiperactividad, desatención, baja tolerancia a la frustración, así como los tics (sobre todo los tics motores).

La dosis inicial es de 0,05 mg/día en una toma nocturna (para disminuir la sedación) y se incrementa lentamente de a 0.05 mg cada 3-4 días hasta 0,15 a 0,3 mg/día, divididas en 3-4 tomas diarias. El efecto terapéutico puede tardar 3 semanas o más en aparecer.

En el 20 % de los pacientes debe aumentarse la dosis por la aparición de tolerancia, probablemente por autoinducción hepática. El principal efecto adverso es la sedación, que desaparece luego de un tiempo de tratamiento. Otros efectos adversos son irritabilidad, boca seca, cefalea, y a dosis altas, hipotensión y vértigo. Cuando se interrumpe bruscamente puede haber efecto rebote, con reaparición de los tics, y activación autonómica, con hipertensión, taquicardia y sudoración profusa. Por esto debe ser disminuida muy lentamente.

La guanfacina, sería menos sedativa e hipotensora que la clonidina. Actúa selectivamente en los receptores postsinápticos alfa-2 adrenérgicos que se concentran en la corteza prefrontal, y que se han relacionado con las funciones de atención y organizativas (mientras que la clonidina es un agonista no selectivo de los receptores alfa-2a, alfa-2b y alfa-2c). La vida media también es más larga, de 10 a 30 hs. comparada con 4 a 10 ha para la clonidina. Se la ha ensayado en 10 niños con Tourette y TDAH, con buenos resultados.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Selección del tratamiento para problemas conductuales asociados

*Selección del tratamiento para problemas
conductuales asociados*

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Selección del tratamiento para problemas conductuales asociados / 1) Con trastorno de déficit atencional con hiperactividad:

1) Con trastorno de déficit atencional con hiperactividad:

Los síntomas de TDAH en niños con Tourette, han sido tratados con clonidina, guanfacina, desimipramina, nortriptilina, deprenyl y estimulantes.

Los estudios controlados han demostrado que la clonidina y la guanfacina son efectivas en el tratamiento del TDAH solo, o asociado con tics. Previamente se describieron las estrategias terapéuticas, dosis, y efectos adversos de ambos fármacos.

La desimipramina y la nortriptilina, en las dosis descritas para el tratamiento del TDAH, han demostrado ser eficaces en el 80 % de los pacientes que presentaban TDAH asociado al Tourette, sin agravamiento de los tics.

En un estudio se utilizó el deprenyl en dosis entre 8 y 15 mg y se obtuvo una mejoría clínica en 26/29 niños y adolescentes que presentaban TDAH y tr. de Tourette.

Los estimulantes como el metilfenidato, la dextroanfetamina y la pemolina se utilizan en el TDAH sin tics. En estudios retrospectivos de niños con trastorno de Tourette que recibieron estimulantes se encontró que entre el 28 y el 50 % empeoraron los tics. Algunos autores sugieren que podrían utilizarse en pacientes con tics, cuyo TDAH no responde al tratamiento con clonidina, guanfacina o antidepresivos, pero esto requiere mucha cautela, y muchos expertos recomiendan evitar el riesgo de agravar los tics.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Selección del tratamiento para problemas conductuales asociados / 2) Con trastorno obsesivo-compulsivo:

2) Con trastorno obsesivo-compulsivo:

Se utiliza el grupo de IRS, que incluyen la clorimipramina, fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram. La experiencia clínica preliminar sugiere que estos fármacos, efectivos en el tratamiento del TOC, también lo son cuando está asociado al Tourette.

La fluoxetina en dos estudios abiertos de niños con tics y TOC, fue encontrada efectiva en reducir los síntomas de TOC. En un estudio doble-ciego controlado con placebo, en 11 niños la fluoxetina mejoró los tics y la atención pero no el TOC, aunque se trató de una población muy pequeña.

Se sugiere utilizar dosis bajas, 2.5 a 5 mg/día y si no se observan mejorías luego de 2 a 4 semanas pueden incrementarse de a 10 mg, hasta un máximo de 40-60 mg/día, en una toma diaria. Los efectos adversos más comunes son molestias gastrointestinales pasajeras, y a veces activación conductual y motriz, con insomnio, hiperactividad, desinhibición social. Estos síntomas suelen ser dosis dependientes y mejoran al reducir las mismas.

Si bien la clomipramina no ha sido estudiada sistemáticamente en esta Población, las evidencias sugieren que sería útil en pacientes con TOC, tics y TDAH, en dosis iniciales de 25-50 mg/día, que se incrementan lentamente hasta 150-200 mg/día si fuera necesario.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Selección del tratamiento para problemas conductuales asociados / 3) Con depresión y ansiedad:**
3) Con depresión y ansiedad:

Se pueden combinar los antidepresivos, con medicaciones específicas para los tics, como haloperidol, clonidina, El clonazepam, en dosis bajas (0.25 a 2.0 mg/día), fue útil en controlar la ansiedad en pacientes con tics. También se ha descrito su utilidad en pacientes con tics y TDAH que no respondieron a la clonidina.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Trastornos del sueño**

Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño son una fuente de preocupación para los familiares de niños y adolescentes. Algunos estudios sugieren que entre el 20 y el 30 % de los niños presentan problemas de sueño, fundamentalmente dificultades en conciliarlo y frecuentes despertares nocturnos. Existe una correlación entre sueño y regulación emocional y de la conducta: es decir, los problemas emocionales y de conducta pueden producir alteraciones en el sueño, y por el contrario, un sueño alterado puede causar o exacerbar síntomas conductuales y emocionales.

Clínicamente, los niños y adolescentes con trastornos del sueño pueden presentar síntomas en una o más de las siguientes categorías:

- 1) dificultades en conciliar o mantener el sueño, con despertares nocturnos
- 2) conductas inusuales durante el sueño
- 3) somnolencia diurna

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Trastornos del sueño / Fisiología del sueño y desarrollo**

Fisiología del sueño y desarrollo

El tiempo total de sueño que necesita un recién nacido es de 16 hs diarias, que disminuyen a 8 hs. a los 18 años. Al año un niño duerme aproximadamente 11 hs durante la noche, más otras 2,5 hs. obtenidas en dos siestas diarias. A los 3 años, el promedio es de 10,5 hs. a la noche, más una siesta de 1.5 hs. En general, a los 4-5 años cesan las siestas, aunque esto depende de las costumbres culturales, pues algunos mantienen la siesta en la edad adulta. En los adolescentes parecería haber un aumento de la somnolencia diurna, pero lo cierto es que se levantan temprano (por el colegio) y se acuestan tarde, por lo que duermen un promedio de 6-7 hs que no suele ser suficiente.

Muchas veces, los síntomas son parte de un trastorno subyacente, que deberá ser identificado y hacia el que debe orientarse el tratamiento (ver cap. 5).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /

Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Trastornos del sueño / Dificultades Para dormir y mantener el sueño
Dificultades Para dormir y mantener el sueño

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Trastornos del sueño / Dificultades Para dormir y mantener el sueño / 1) Niños pequeños y preescolares
1) Niños pequeños y preescolares

Las quejas habituales en este grupo se refieren a dificultades para dormir o despertarse nocturnos. La mayor causa de estas dificultades es una asociación desadaptativa con el inicio del sueño. El niño debe aprender a acomodarse, dormir, sin intervención de los padres. Pero muchas veces ocurre que éstos realizan ciertas actividades (meceros, alzarlos, darles mamadera, poner música, etc.), para ayudarlos, que condicionan el inicio del sueño y requieren que los padres repitan estas conductas cada vez que se producen los despertares nocturnos normales.

Generalmente, no se requiere medicación para estos casos, pero con frecuencia los padres desesperados solicitan fármacos con efectos sedativos. Un estudio encontró que se administraron medicamentos sedativos a un 25 % de niños primogénitos con problemas de sueño. Los tratamientos conductuales son los más recomendados, con técnicas de extinción gradual del estímulo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Trastornos del sueño / Dificultades Para dormir y mantener el sueño / 2) Niños en edad escolar
2) Niños en edad escolar

En los niños en edad escolar, las dificultades para dormir o mantener el sueño se relacionan con ansiedades, miedos, preocupaciones producidas por algún acontecimiento traumático del día, por alguna película que lo asustó o por alguna pesadilla. Para el tratamiento es esencial detectar el origen específico de los miedos y preocupaciones. También los niños con un trastorno por ansiedad o un trastorno depresivo mayor pueden presentar dificultad para dormir, en cuyo caso deberá tratarse de forma específica el trastorno subyacente. Es fundamental trabajar con la familia, implementando límites precisos, con recompensas cuando se cumple el programa. En casos de insomnios inespecíficos prolongados que producen cansancio e irritabilidad al día siguiente, puede ser útil el uso, a corto plazo (7 a 10 días), de

antidepresivos tricíclicos, de antihistamínicos en bajas dosis o benzodiazepinas de acción corta.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Trastornos del sueño / Dificultades Para dormir y mantener el sueño / 3) Adolescentes
3) Adolescentes

Los adolescentes, además de estos trastornos, pueden presentar alteración del ciclo sueño-vigilia, llamado síndrome del retraso en la fase del sueño, que se caracteriza por insomnio, seguido por un sueño no perturbado, asociado a la dificultad para despertar por la mañana.

Suele comenzar en las vacaciones, o en los fines de semana, cuando los adolescentes se acuestan y se levantan tarde. Al volver al colegio tienen los horarios circadianos corridos. Este trastorno suele mejorar con cronoterapia, que consiste en realizar cambios muy pequeños y graduales en los horarios de acostarse y levantarse (15 minutos por día) durante 1 a 2 semanas hasta estabilizar el sistema. La exposición a la luz y una caminata matinal pueden ayudar a correr el ritmo circadiano a una fase más temprana.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Trastornos del sueño / Dificultades Para dormir y mantener el sueño / 4) Conductas inusuales durante el sueño (Parasomnias)
4) Conductas inusuales durante el sueño (Parasomnias)

Las parasomnias son un grupo de trastornos cuya sintomatología consiste en la manifestación de un fenómeno anómalo durante el sueño o durante el umbral entre el sueño y el despertar. Incluyen sonambulismo, hablar dormido, terrores nocturnos, episodios de despertar parcial, enuresis, pesadillas, sacudidas de la cabeza, tics nocturnos y convulsiones nocturnas.

Caminar o hablar dormido, terrores nocturnos y episodios de despertar parcial son variaciones de hechos similares que ocurren durante el sueño profundo no REM (estadios 3 y 4), que aparecen típicamente al principio de la noche (1 a 3 horas después de quedarse dormido), cuando se produce la transición al sueño más liviano.

Los terrores nocturnos se caracterizan por episodios en los que el niño parece despierto, con dilatación de pupilas, taquicardia, palpitaciones y movimientos agitados. Es muy difícil despertarlo, y cuando se lo logra, está confuso y desorientado, sin recordar nada por la mañana.

Los episodios duran desde segundos hasta 2 minutos, pero algunas veces pueden alcanzar hasta 10 a 15 minutos. Los padres suelen asustarse mucho al ver al niño desorientado, sin reconocerlo, como "poseído"; creen que tiene una pesadilla y tratan de despertarlo (lo que teóricamente podría prolongar el episodio). De modo brusco todo termina, y el niño vuelve a retomar el sueño profundo.

Hay varios factores que pueden influir en la aparición de estos episodios, parecen ser el resultado de que el sistema activador está tironeado hacia dos direcciones opuestas al mismo tiempo, hacia el sueño profundo y hacia el despertar. Estos fenómenos aparecen con más frecuencia durante la infancia, cuando es mayor la cantidad y profundidad del sueño delta, y también es más frecuente en familias con gran cantidad de sueño delta profundo. Además en aquellas situaciones en las que se incrementa la presión de sueño profundo, cuando el niño abandona su siesta o se levanta muy temprano, en noches en las que "recupera" el sueño perdido. Todo esto lleva a un sueño muy profundo y a una mayor dificultad en salir de él.

También pueden influir factores psicológicos, como miedos, ansiedades no expresadas, conflictos, tensiones. El niño que se duerme preocupado está más propenso a experimentar terrores nocturnos.

En la mayoría de los casos, el tratamiento consiste en ayudar al niño a que exprese sus temores, ordenar los horarios de sueño para que duerma lo suficiente y aclarar toda la situación a los asustados padres. También es importante que éstos tomen precauciones para evitar que los niños se golpeen, se caigan de las escaleras o se lastimen durante los episodios. La restricción de líquidos antes de acostarse puede ser útil en niños en los que la vejiga llena gatilla episodios de terror nocturno o de sonambulismo.

Las pesadillas son trastornos por sueños angustiosos, comunes en niños y adolescentes. Generalmente ocurren en la segunda mitad de la noche, durante el sueño REM. La sintomatología esencial son los despertares frecuentes con un detallado recuerdo del contenido terrorífico de los sueños (suele haber recurrencia del mismo tema: amenazas a la seguridad o a la autoestima).

El niño se despierta, está orientado, suele explicar la pesadilla y teme volver a dormirse. Los conflictos del día, los sustos, las películas de terror de la televisión, contribuyen a la producción de pesadillas.

Las situaciones traumáticas pueden conducir a pesadillas recurrentes. Son más frecuentes en las niñas y por lo general comienzan antes de los 10 años. En la mayoría de los casos es suficiente tratar las causas -miedos y ansiedades-, sin necesidad de administrar fármacos.

También hay niños que presentan enuresis en el primer tercio de la noche, que puede ser interpretado como una variante de despertar parcial y que mejora al mejorar el trastorno de sueño. Otros niños sacuden la cabeza con movimientos estereotipados. En el 20 % de los pacientes epilépticos se producen convulsiones durante el sueño no-REM, con alucinaciones hipnagógicas e hipnagógicas. También se ha informado que los pacientes con tr. de Tourette pueden presentar trastornos de sueño asociados. Pueden ocurrir tics vocales y motores, así como terrores nocturnos, sonambulismo, enuresis, y despertares parciales. A su vez, esto ocasiona que durante el día haya mayor irritabilidad, impulsividad y labilidad emocional. Una dosis baja de clonazepam o de pimizida nocturna pueden mejorar el cuadro.

Las hipersomnias se caracterizan por excesiva somnolencia diurna o por crisis de sueño. El 85 % son diagnosticadas como hipersomnias relacionadas con una etiología orgánica conocida. Cerca del 50 % están asociadas a la apnea del sueño, 25 % a la narcolepsia y 10 % a las mioclonías y el síndrome de las "piernas inquietas".

La narcolepsia es un trastorno neurológico crónico caracterizado por somnolencia diurna excesiva y otras anomalías del sueño REM, que incluyen el inicio del sueño en fase REM y la disociación de los procesos inhibitorios de esta etapa del sueño: cataplejía (pérdidas episódicas del tono muscular, con imposibilidad para realizar movimientos voluntarios), alucinaciones hipnagógicas o hipnopómpicas (seudopercepciones auditivas o somatosensoriales que aparecen en el momento del adormecimiento o del despertar) y parálisis durante el sueño (incapacidad para moverse mientras se está durmiendo o en el despertar súbito).

El trastorno se presenta en el 40-90/100.000 de la población; es igualmente frecuente en ambos sexos, y por lo general comienza en la pubertad o adolescencia temprana (e síntoma inicial suele ser la somnolencia excesiva). Está asociado al antígeno HLA-DR2, y en el 50 % de los casos la historia familiar es positiva.

Muestra un acortamiento de la latencia REM, que en algunos pacientes puede llegar a inicio del sueño en fase REM, aumento del sueño superficial (fases 1 y 2) y disminución del sueño profundo (fases 3 y 4).

La narcolepsia suele interferir las actividades escolares, y a menudo el paciente se esfuerza por prevenir las crisis de cataplejía mediante el control de sus emociones (pues la risa, la cólera o los cambios emocionales pueden desencadenarlas).

PSIKOLIBRO

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría
de la infancia y la adolescencia / Selección del tratamiento de los trastornos
del sueño**

*Selección del tratamiento de los trastornos del
sueño*

Hay dos clases de medicamentos que pueden disminuir o eliminar los despertares parciales, al disminuir el sueño profundo: los antidepresivos tricíclicos y las BZD (ver cap. 5, 5-5).

La farmacoterapia debe limitarse a los casos más graves, con cierto riesgo para el paciente o su familia, y por corto tiempo para "romper el círculo vicioso".

Puede utilizarse 25 a 50 mg de imipramina, o 0.5 mg de clonazepam antes de acostarse. Pero puede haber efecto rebote al suspenderlos, resultando en un severo incremento de los despertares parciales y también puede desarrollarse tolerancia. Lo más importante es que los medicamentos pueden enmascarar los síntomas, sin poder entonces tratar las causas subyacentes.

El tratamiento farmacológico de la somnolencia diurna es administrar metifenidato en dosis de 5 a 10 mg dos veces por día (antes de ir a la escuela y después del almuerzo), y antidepresivos tricíclicos -desimipramina o nortriptilina en dosis bajas, 15 a 25 mg/día divididos en 3 tomas, como medicación supresora del sueño REM, cuando predominan los síntomas de disociación REM (cataplejía, alucinaciones hipnagógicas y parálisis del sueño). También han resultado útiles los IMAO.

Se recomiendan "vacaciones farmacológicas" los fines de semana y durante el verano, para evitar el desarrollo de la tolerancia a estos tratamientos. Deben instaurarse horarios regulares de sueño, con siestas (para obtener un sueño adecuado) y apoyo psicoterapéutico individual y familiar.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría
de la infancia y la adolescencia / Trastornos de la eliminación**

Trastornos de la eliminación

Se incluyen la encopresis, que es la deposición repetida de heces en lugares inadecuados, y la enuresis, la emisión repetida de orina en lugares inadecuados,

Con respecto a la encopresis, el tratamiento es predominantemente psicológico, por lo que no será discutido en detalle. En un trabajo se menciona que la rabia, agresividad y la encopresis respondieron favorablemente al tratamiento con carbonato de litio en niños con trastornos de conducta, asociados a retraso mental y enfermedades neurológicas

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría
de la infancia y la adolescencia / Trastornos de la eliminación / Enuresis
Enuresis**

El DSM-IV describe la enuresis como un trastorno caracterizado por la emisión de orina durante el día o por la noche, en la cama o en las ropas, de manera involuntaria o intencional, a una edad en la que se espera que ya haya continencia. Para establecer un diagnóstico de enuresis, la emisión de orina debe ocurrir por lo menos dos veces por semana, durante un mínimo de 3 meses y debe provocar malestar clínicamente significativo o deterioro social, académico o de otras áreas importantes de la actividad del individuo. La incontinencia urinaria no se debe exclusivamente a los efectos fisiológicos de una sustancia (diurético), ni a una enfermedad médica (diabetes, espina bífida, tr. convulsivo).

Se describen los siguientes subtipos:

Sólo nocturna:

es el más frecuente (80 %) y en general ocurre entre 30 minutos y 3 horas después de dormirse, pero puede ocurrir en cualquier momento durante el sueño. La gran mayoría de estos niños no presentan alteraciones psicopatológicas y remiten espontáneamente alrededor de los 7 años.

Sólo diurna:

es más frecuente en mujeres que en varones y es poco frecuente luego de los 9 años de edad. El episodio enurético suele ocurrir en las primeras horas de la tarde, en los días escolares y se relaciona con resistencia a utilizar el water por ansiedad social.

Nocturna y diurna.

Otros dos síntomas urinarios que también pueden encontrarse son: aumento de la

PSIKOLIBRO

frecuencia de orinar (aparece alrededor de los 4 años, a veces luego de una infección urinaria y aunque puede durar algunos meses, suele ser autolimitado); y la incontinencia durante la risa, que ocurre casi siempre en niñas, que experimentan contracciones inesperadas del detrusor con vaciamiento completo de la vejiga durante un episodio de carcajadas.

Se describen dos tipos de curso, un tipo "primario" (80 %), en el que nunca se estableció la continencia y un tipo "secundario" (20 %), que aparece luego de un año de continencia.

La enuresis funcional primaria empieza alrededor de los 5 años cronológicos o a los 5 años de edad mental. La enuresis funcional secundaria, comienza generalmente entre los 5 y 8 años. Si ocurre más tarde, deberán investigarse causas orgánicas.

La prevalencia de la enuresis funcional es del 7 % en los niños y del 3 % en las niñas a los 5 años, del 3 % en los niños y el 2 % en las niñas a los 10 años, y del 1 % en los varones a los 18 años (a esta edad, es prácticamente inexistente en las mujeres).

En su etiología intervienen factores biológicos y psicológicos. Aproximadamente el 75 % de los niños (sobre todo los varones), con enuresis funcional tiene un familiar de primer grado que ha padecido o padece el trastorno. La concordancia en los monocigotos es mayor que en los dicigotos lo que indicaría un factor genético. Otros factores son la llamada vejiga inestable, con un volumen funcional vesical inferior al promedio. Estaría asociado a estatura pequeña, y retraso madurativo sexual en la adolescencia. En un subgrupo de niños enuréticos el problema parece asociarse a sueño lento muy profundo. En otros estudios se informó que habría menor secreción de hormona antidiurética. En el ritmo circadiano normal, la secreción de hormona antidiurética aumenta durante el sueño nocturno. Muchos niños enuréticos tienen inversión o ausencia de este ritmo.

Los factores psicosociales se observan más en la enuresis secundaria: nacimiento de un hermano, mudanzas, divorcio de los padres, comienzo del colegio, hospitalización.

Frente a un niño con enuresis, ante todo se deberán descartar las causas orgánicas, que son más comunes en la enuresis secundaria y diurna, que en la enuresis primaria o nocturna. Se deberá solicitar un análisis de orina, para descartar infecciones urinarias. Muchas veces el pediatra puede manejar las situaciones, minimizando los síntomas y desaconsejando a los padres sobre castigos o burlas hacia el niño, ya que en la mayoría de los casos se produce la remisión espontánea del trastorno. Las complicaciones incluyen baja autoestima, aislamiento social y evitación de dormir en casa de amigos o ir de campamento, que tienen mayor consecuencia (si no son correctamente manejadas), sobre la vida del niño que la enuresis misma.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Selección del tratamiento de los trastornos de la eliminación

*Selección del tratamiento de los trastornos de la
eliminación*

Se recomiendan para la enuresis nocturna una estrategia de tres pasos:

- Primero, administrar algún laxante suave o fibra, para mejorar la constipación que es habitual en esta población, y que produce contracciones del detrusor. El 50 % de los niños mejoran con esto.

- Segundo, en niños mayores se pueden realizar intervenciones conductistas como el sistema de alarma. La alarma tiene un 80 % de efectividad, aunque la recaída alcanza el 40 %. En tercer lugar, se pueden incluir premios, calendario en el que se marque los días que moja y los que no, entrenamiento de la vejiga, etc. La combinación de diferentes pautas conductistas es eficaz en los 2/3 de los pacientes. Cuando haya causas psicológicas se las deberá tratar.

Desde hace más de tres décadas, se utiliza la imipramina, con numerosos estudios doble-ciego, con placebo, que demuestran la eficacia fundamentalmente de la imipramina, aunque en realidad todos los tricíclicos parecen ser igualmente efectivos. La dosis usual de imipramina es de 10 a 50 mg antes de acostarse. Esta dosis no suele presentar efectos adversos ni requiere monitoreo ECG. Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, pero se cree que no sería por modificar la arquitectura del sueño ni por su efecto anticolinérgico.

Debe utilizarse durante períodos cortos, no más de 6 meses, o en situaciones particulares (ir de campamento, quedarse a dormir en casa de amigos, etc.).

En el 80 % de los pacientes se reduce la frecuencia de mojar la cama ya en la primer semana, pero suele desarrollarse tolerancia luego de 6 semanas de tratamiento y suele haber recaídas después de interrumpida la administración del antidepresivo. La tolerancia podría deberse al desarrollo progresivo de constipación por lo que debe tratársela con lo que suele reestablecerse la eficacia de la imipramina. En la enuresis diurna, se puede utilizar la imipramina en tres tomas diarias.

Los anticolinérgicos no parecen ser muy eficaces en la enuresis nocturna y deberán utilizarse sólo frente al fracaso de todo el resto. Sí serían útiles en la enuresis diurna, sobre todo cuando hay inestabilidad del detrusor, que se contrae espontáneamente. Se utiliza la oxibutinina, (Ditropan, Retebem), 5 mg dos veces al día, (o tres veces por día en adolescentes) o la propantelina 7.5 mg dos o tres veces al día (15 mg dos o tres veces al día en adolescentes).

Actualmente se está utilizando la desmopresina (Desmopresin), que es un péptido análogo de la hormona antidiurética, que aumenta la concentración de la orina y disminuye el volumen urinario, por incremento de la reabsorción renal de agua. Se deberán restringirlos líquidos vespertinos, para evitar la hiponatremia. La dosis es de 10-40 ug intranasal, antes de acostarse. La emisión de orina se reduce en un 30-60 % y el 50 % de los niños permanece seco mientras toma el medicamento. La respuesta parece ser dosis dependiente. Los efectos adversos son leves, siendo la cefalea el más frecuente. Pareciera existir una correlación positiva entre respuesta a la desmopresina e historia familiar positiva de enuresis.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Estados de agresividad y características de los trastornos de comportamientos perturbadores

*Estados de agresividad y características de los
trastornos de comportamientos perturbadores*

La agresión es cualquier conducta dirigida hacia el objetivo de lastimar o herir a otra persona quien intenta evitarlo. Implica una intención de lastimar, que debe inferirse en base a eventos que preceden o siguen los actos de agresión. La violencia ocurre cuando se rompe el balance entre los impulsos y los controles internos.

Una persona puede tener fantasías o pensamientos violentos, pero a menos que pierda el control, éstos no devienen en actos. Cualquier situación que produzca un incremento de los impulsos agresivos en el contexto de una disminución del control puede producir actos violentos.

La elección de un psicofármaco deberá hacerse luego de una evaluación clínica completa. Una historia psico-bio-social minuciosa incluye la historia de abuso de sustancias, escolar, familiar, social y del desarrollo, además de evaluar la presencia de trastornos orgánicos o neurológicos como etiología de la agresión.

Los niños con diferentes trastornos pueden presentarse con manifestaciones conductuales de agresividad y conductas disruptivas y antisociales. Por ej. en un estudio de 65 niños con diagnóstico de conducta antisocial, el 78 % presentaba por lo menos otro diagnóstico asociado (comorbilidad). Muchas veces éste puede ser la causa de la sintomatología opositorista o agresiva, por lo que deberá tratarse en primer lugar, lográndose resolver o disminuir los trastornos de conducta. Pero, como dice M.Campbell, "ningún psicofármaco

puede reducir los efectos de una familia o un ambiente adversos, con hogares caóticos y grave psicopatología parental. La enfermedad social no puede ser tratada con psicofármacos".

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Selección del tratamiento de los estados de agresividad

*Selección del tratamiento de los estados de
agresividad*

1)Neurolépticos:

han sido los medicamentos más utilizados desde hace mucho tiempo para suprimir la agresividad presente en distintos trastornos. Se han usado a veces excesivamente, pues se ha observado que en las instituciones en las cuales se brinda a estos pacientes una adecuada estimulación ambiental, un trato afectuoso y oportunidades educativas, disminuye la cantidad de medicación administrada.

Por otro lado, no queda claro si los neurolépticos poseen propiedades antiagresivas o si la disminución de la agresividad se debería a efectos sedativos sobre la conducta.

La FDA ha aprobado el uso de clorpromazina para niños mayores de 6 meses, de la tioridazina en mayores de 2 años, y de haloperidol en mayores de 3 años, por lo que estas tres drogas son las más comúnmente usadas en los trastornos con conductas disruptivas.

La utilización de los antipsicóticos típicos convencionales presentó una creciente preocupación acerca de sus efectos adversos, disquinesia tardía, embotamiento cognitivo, acatisia (esta última asociada a incrementos a veces muy severos de la agresividad).

El advenimiento de los nuevos neurolépticos atípicos más seguros abrió nuevas expectativas. Pese a que aún no existen estudios controlados con neurolépticos atípicos (clozapina, risperidona), los ensayos abiertos demostraron, de manera notoria, la mejoría de la agresividad y la excitación, en niños psicóticos y con trastornos del desarrollo.

2) Anticonvulsivantes:

fundamentalmente se han utilizado la carbamazepina y los valproatos, por ser los que menos interfieren con las funciones cognitivas y los que mejor controlan las conductas agresivas. Está establecido su uso en los trastornos convulsivos y en los trastornos conductuales relacionados con epilepsia, pero no hay estudios controlados en el tratamiento del trastorno bipolar en niños y adolescentes.

Podrían ser útiles, por la tendencia de estos pacientes a los cuadros mixtos y la ciclación rápida, que suelen ser resistentes al tratamiento con litio. Sí existen estudios doble ciego en niños con trastornos de conducta, con buenos resultados.

Conviene iniciar el tratamiento con dosis bajas e ir aumentando lentamente para evitar la somnolencia diurna. La dosis de carbamazepina suele ser de 200-600 mg en niños y hasta 800 mg en adolescentes. Los niveles plasmáticos de 4.0 a 12.0 ug/ml están aceptados en los trastornos convulsivos, y pueden ser de utilidad, como guía, en los trastornos psiquiátricos.

Debe realizarse hepatograma, hemograma, ionograma cada 3-6 meses. La anemia aplásica se ha presentado en 1/125.000, la neutropenia en el 2-3 % de los pacientes y los rash cutáneos en el 10-15 % aproximadamente de los pacientes. Otros efectos adversos son la sedación, ataxia, visión borrosa, disartria.

El ácido valproico se utiliza en dosis de 5 a 15 mg/kg, con niveles plasmáticos entre 50-100 ug/ml. Se inicia el tratamiento con 100 mg dos veces por día, incrementando lentamente. Se han producido casos de hepatotoxicidad fatal en niños menores de 2 años, en tratamiento por epilepsia, por lo que debe controlarse el hepatograma cada 3-6 meses.

3) Litio:

constituye una de las alternativas más utilizadas en el tratamiento de la agresividad. Hay numerosos estudios doble ciego. Uno realizado en 1976 en 66 prisioneros varones, no psicóticos, no bipolares, con trastornos de la personalidad (16 a 24 años), respondieron positivamente, con reducción de la agresividad.

El conocido estudio de Campbell de 1982, que comparó la eficacia del litio, haloperidol y clorpromazina en 15 niños con conductas agresivas (6 a 12 años) y, no encontró diferencias en las tres drogas, lo que planteó la cuestión de cuál fármaco elegir.

En un estudio posterior, de 1984, Campbell, compararon haloperidol y litio, en 61 niños con trastornos de conducta de tipo agresivo, y hallaron que ambas drogas eran superiores al placebo, pero los efectos adversos del haloperidol, parecían interferir más con el funcionamiento cotidiano de los niños.

De todos modos, hay estudios que cuestionan estos resultados por lo que habría que

identificar el subgrupo en el que el litio parece más efectivo: niños con conductas agresivas-explosivas. Tampoco sería efectivo en pacientes agresivos con epilepsia temporal.

4) Beta-bloqueantes:

son de primera elección en pacientes con agresividad inducida por un cuadro orgánico; han sido muy estudiados en pacientes con retraso mental, compromiso neurológico, daño cerebral por traumatismo de cráneo y retrasos del desarrollo. No hay estudios controlados, pero los estudios abiertos muestran una respuesta positiva. Suele utilizarse el propranolol, que atraviesa la barrera hematoencefálica.

La dosis inicial suele ser de 10 a 40 mg/día de propranolol, en tomas divididas. Debe controlarse que la PA y la frecuencia cardíaca no baje de 90/60 y de 60/por minuto. La dosis varía entre 10 y 300 mg/día, debiéndose mantener durante 3 meses antes de abandonar el tratamiento. Nunca debe interrumpirse bruscamente su administración porque puede producirse hipertensión arterial como fenómeno de rebote.

Las contraindicaciones son: asma bronquial, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes insulino-dependiente (aumenta la acción hipoglucemiante de la insulina y enmascara la taquicardia que podría advertir al paciente sobre la hipoglucemia).

5) Estimulantes:

Hay numerosos estudios, de niños y adolescentes con TDAH asociado a trastorno negativista desafiante y trastorno disocial, en los cuales luego del tratamiento disminuyeron los robos, la destrucción de la propiedad, la agresión tanto verbal como física y mejoró la relación con los pares. Las dosis fueron las habituales: 0.3 a 1.0 mg/kg de metilfenidato.

6) Antidepresivos:

la depresión es un trastorno comúnmente asociado a la conducta antisocial. La utilidad de los antidepresivos quedó demostrada en un estudio realizado por Puig-Antich en 1982, en 13 varones prepúberes, con depresión y trastorno de conducta que recibieron imipramina. Cuando remitió la depresión, también mejoró el trastorno de conducta, en 11 / 13. También se ha utilizado el trazodone, en estudios abiertos, con disminución de las conductas agresivas, la crueldad hacia otros y la frecuencia de peleas.

7) Clonidina:

se está utilizando cada vez más en niños y adolescentes para el control de la agresión, la excitación y la activación (arousal), en pacientes con PTSD (trastorno por estrés

postraumático), manía, TDAH, abstinencia de opioides y nicotina. La dosis inicial es de 0.05 mg/día, con incrementos de 0.05 mg cada tres días, siendo la dosis habitual de 0.25 a 0.30 mg/día en niños (8 a 12 años) y de 0.30 a 0.40 mg/día en adolescentes repartidas en 3-4 tomas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en niños y adolescentes / 15-3. Psicopatología y psiquiatría de la infancia y la adolescencia / Intoxicación por plomo

Intoxicación por plomo

La intoxicación por plomo en los niños es un cuadro pediátrico frecuente y totalmente previsible. El plomo se encuentra distribuido en el medio ambiente como resultado de la industrialización. Los niños presentan un riesgo mayor que los adultos a la exposición al plomo, porque a través de la actividad normal mano-boca pueden introducir objetos no comestibles en el tracto gastrointestinal. En la mayoría de los casos, los niños no presentan síntomas, por lo que la intoxicación no se detecta.

Se consideran tóxicos los niveles que sobrepasan los 10 ug/dl de plomo en sangre. El plomo es un tóxico que afecta prácticamente a todos los sistemas del organismo. Niveles muy elevados (80 ug/dl) pueden producir coma, convulsiones y muerte. Niveles más bajos pueden causar efectos adversos sobre los sistemas nervioso central, renal y hematopoyético.

Niveles de 10 ug/dl se han asociado a un desarrollo intelectual más bajo y a trastornos en la maduración neurocomportamental. También se ha observado disminución en la curva de crecimiento y estatura, y de la agudeza auditiva, así como dificultades para mantener la posición erecta.

Si bien las evidencias hasta el momento no son suficientes para concluir que los déficit producidos por la intoxicación por plomo sean irreversibles, en un estudio reciente de seguimiento a largo plazo de adultos jóvenes se observó que había una relación inversa entre los niveles de plomo en dientes y el éxito escolar. En este estudio, los niveles de plomo en la dentadura mayores de 20 ppm se asociaron al mayor riesgo de no concluir los estudios, de presentar dificultades en la lectura, déficit en el vocabulario, y problemas en la atención y en la coordinación motora fina.

La mejor manera de tratar la intoxicación por plomo es prevenirla, disminuyendo la contaminación ambiental. Las dos fuentes principales son la contaminación por nafta y por

pinturas que contienen el metal.

Cuando se detectan niveles mayores de 10 ug/dl, deberá efectuarse un control estricto del niño, y tratar de disminuir las posibles fuentes de contaminación. Por encima de 20 ug/dl, deberá efectuarse una evaluación médica completa, y por encima de 45 ug/dl deberá hospitalizarse al niño e instaurarse un tratamiento con quelantes.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica

Psicofarmacología geriátrica

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-1. Aspectos generales 16-1. Aspectos generales

Los estudios diagnósticos más precisos, la prevención de las alteraciones neuronales y la ayuda socio-familiar-psicológica, han cambiado el panorama de la tercera edad.

El tratamiento de las alteraciones psíquicas en la senescencia y presenescencia ha cambiado radicalmente en los últimos años debido:

- al aumento poblacional de individuos mayores de 65 años,
- al cambio de la antigua creencia profesional de que tratar a pacientes de la tercera edad era sólo con el propósito de acompañar el deterioro biológico inexorable (como lo demuestra la historia japonesa del Monte de Narayama, donde la sociedad no acepta presenciar la decadencia y exige el abandono de la madre en la nieve por el propio hijo), y
- a los adelantos en las técnicas diagnósticas junto a las actuales concepciones psicoterapéuticas y farmacológicas (cuadro I).

Historiapsicogerítrica

1. Antecedentes de enfermedad actual

2. Historiapsicofarmacológica

3. Escalas psicopatológicas geriátricas

- a) de valoración
 - b) de deterioro demencial
 - c) de conducta
 - d) de demencia vascular
 - e) de "scores mentales"
 - f) de concentración
 - g) de disfunción parieto-temporal
 - h) de aprendizaje
-

4. Examen neurológico

5. Examen cardiológico

6. Examen endocrinológico

Exámenes complementarios

- 7. EEG de sueño y vigilia
 - 8. Estudios de dinámica circulatoria
 - a) centellografía
 - b) ventriculografía
 - 9. Tomografía computada (TC)
 - 10. Resonancia magnética nuclear (RMN)
 - 11. Tomografía de emisión de positrones (TEP)
 - 12. Tomografía por emisión de fotones (SPECT)
-

Exámenes bioquímicos

- 13. Determinaciones neuroquímicas (sangre, orina, LCR)
 - 14. Dosajes hormonales
 - 15. Determinaciones iónicas (sangre, orina, LCR)
 - 16. Determinaciones de B12 y ácido fólico
 - 17. Dosajes de psicofármacos
-

En 1919 Abraham fue el primer psicoanalista que se dedicó al tratamiento psicológico de la tercera edad y dijo:

"...me vi en la obligación de tratar a pacientes de esta edad ante los fracasos terapéuticos que tenían los médicos clínicos sin experiencia psicoanalítica. Me di cuenta de que no los podía curar, pero en cambio les podía brindar una mejor y profunda comprensión acerca de sus problemas. Para mi sorpresa, un considerable número de enfermos reaccionaba favorablemente y debo reconocer que estas curas me gratificaron en sus resultados..."

A partir de ese momento, nuevos criterios de salud mental comienzan a desarrollarse con las psicoterapias individuales, grupales, comunitarias y sociales, ya que el concepto de irreversibilidad del trastorno mental de la vejez pudo ser así descartado. A ello se agregó el aumento de la expectativa de vida, pasando a ser en los Estados Unidos de 47 años en 1900 a 70 años en la actualidad; John E Kennedy durante su presidencia, adelantándose a nuestra época, afirmó:

"... no alcanza para una gran nación agregar nuevos años a la vida, nuestro objetivo deberá ser agregar nueva vida a esos años..."

El conocimiento de los desórdenes bioquímicos, la tecnología para el estudio de las estructuras del cerebro -resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía de emisión de positrones (PET), centellografía radioisotópica cerebral, tomografía por emisión de fotones (SPECT)-, el estudio bioeléctrico -mapeo cerebral, potenciales evocados- y el descubrimiento de nuevos psicofármacos contribuyeron a desarrollar la psicogeriatría.

Alrededor del 95 % de la población senil que vive en la comunidad tiene trastornos mentales cognitivos, en un 20 % compatibles con demencia senil. Sin embargo, hasta los 65 años sólo el 2 % la padece, cifra que llega casi al 50 % después de los 85 años.

Sin embargo, el DSM-IV separa el diagnóstico de demencia del síndrome amnésico. En la actualidad se observa que a partir de los 50 años comienzan a aparecer signos incipientes de alteraciones de la memoria.

Este deterioro de la memoria asociado a la edad (Age Associated Memory Impairment) presenta un comienzo gradual con un lento deterioro de la memoria secundaria (reciente y alejada), pero se conservan la memoria primaria (corta) y terciaria (remota). En general hay una disminución de los componentes verbales y no verbales de la memoria secundaria.

El trastorno psíquico más doloroso de este síndrome es la dificultad para recordar detalles, y se mantiene el recuerdo del acontecimiento principal que se vivió. Por ejemplo, se olvidan nombres de lugares visitados, de personas presentadas o de sus números telefónicos. El paciente trata de acomodar su actividad laboral a esta dificultad.

Los diagnósticos diferenciales deben hacerse con los trastornos depresivos, metabólicos, degenerativos y cerebrovasculares, la epilepsia y, por supuesto, todo tipo de alteración clínica.

El tratamiento psicofarmacológico de las alteraciones psíquicas en la tercera edad ha

cambiado radicalmente en los últimos años.

Las investigaciones psicofarmacológicas en geriatría tienden a la búsqueda de dos objetivos:

- en primer lugar, la prevención de las alteraciones neuronales con el fin de prolongar, al máximo posible, la vida útil de la célula nerviosa, y
- en segundo término, la estimulación de las funciones neuroquímicas deficitarias, para poder compensar funcionalmente aquellas otras células nerviosas que han degenerado.

La ayuda psicofarmacológica es a veces solicitada por los mismos pacientes, pero con más frecuencia el pedido se realiza a través del médico de cabecera, del psicoterapeuta o de los familiares. Ello ocurre cuando se plantea un límite sintomático, un límite a la intervención por medio de la palabra o un límite a la capacidad de contención para poder seguir conviviendo dentro de una estructura familiar o incluso institucional.

El pedido de ayuda puede ser precoz o tardío, y esto dependerá de factores médicos, familiares y socioculturales.

Dentro de los factores médicos se encuentra el cuidado con que el paciente haya tratado sus enfermedades con anterioridad y de sus características personales.

La actitud y tolerancia de la familia es a veces imprevisible -en relación con el deterioro y con los síntomas psíquicos posibles- y, frente a la acentuación de los rasgos negativos de la personalidad, lo que se pone en juego son cuestiones actuales y/o históricas individuales y/o vinculares.

Las exigencias socioculturales muestran contradicciones, sin prever un lugar valorizado para aquellos que han terminado su etapa productiva.

Antes de prescribir un psicofármaco a un paciente geronte, se deben tener en cuenta las características propias de la edad en relación con el metabolismo de las diferentes drogas para la elección de la dosis, la forma farmacéutica y la distribución de las tomas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /

Psicofarmacología geriátrica / 16-2. Historia psicogerítrica

16-2. Historia psicogerítrica

El acabado conocimiento de la historia clínica permitirá elegir el psicofármaco adecuado, evitando interacciones perjudiciales innecesarias.

Una vez precisados los diagnósticos clínicos y realizados los exámenes de laboratorio de rutina es preferible realizar la historia psicogerítrica para decidir la indicación de los exámenes complementarios específicos. Se deberán tener en cuenta los puntos señalados en el cuadro "Historia psicogerítrica".

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-2. Historia psicogerítrica / Factores que influyen en la eficacia terapéutica de los Psicofármacos

Factores que influyen en la eficacia terapéutica de los Psicofármacos

Es habitual que los pacientes de más de 60 años reciban en su tratamiento un psicofármaco como mínimo.

Las dosis comúnmente usadas son de un tercio a un medio menores que las empleadas en un adulto. Ello se debe a que con dosis bajas pueden evidenciarse acciones terapéuticas, y con dosis habituales son comunes los efectos secundarios.

Los efectos adversos se incrementan con la edad; al respecto, las estadísticas señalan desde un 3 a un 10 % antes de los 30 años, hasta un 20-25 %, alrededor de los 70 años.

La variabilidad de la respuesta psicofarmacológica en geriatría depende, además, de los factores inespecíficos ya enunciados con anterioridad, de los cambios fisiológicos involutivos propios de la edad y de la interacción con la polifarmacia propia o indicada.

Por todo lo dicho, antes de indicar una medicación a un paciente de tercera edad hay que detenerse a evaluar la necesidad real de medicar de acuerdo con la severidad y duración del cuadro.

Es conveniente tener en cuenta los siguientes ítems, para evaluar la eficacia terapéutica de los psicofármacos:

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-2. Historia psicogerítrica / Factores que influyen en la eficacia terapéutica de los Psicofármacos / 1) Aceptación y obediencia a las indicaciones médicas

1) Aceptación y obediencia a las indicaciones médicas

La relación médico-paciente, en lo que se refiere al cumplimiento (compliance o adherencia) por parte del paciente de las indicaciones médicas y en cuanto a la forma de tomar la medicación, es fundamental y central. En esta etapa tan llena de incertidumbres, la posibilidad de depositar el saber en el médico tranquiliza y contiene al paciente. Si esto falla, es muy común que el enfermo resuelva según su criterio personal -a veces de forma arbitraria, otras con real conocimiento- cuál es la dosis o la mejor manera de administrarse la medicación.

Para poder controlar que el tratamiento sea el correcto, es conveniente determinar, cuando se extiende una nueva receta, el consumo de comprimidos del medicamento prescrito, o bien -a través del relato de un familiar- si el enfermo cumple con lo indicado.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-2. Historia psicogerítrica / Factores que influyen en la eficacia terapéutica de los Psicofármacos / 2) Introgencia médica

La somnolencia o la excitación, el temblor o la rigidez, la anorexia o la bulimia pueden ser efectos habituales de los neurolépticos. Un antidepresivo puede aumentar la ansiedad; un ansiolítico puede aumentar el deterioro cognitivo.

Habitualmente, el médico administrador se encuentra en la encrucijada de tener que elegir lo "menos malo" y tendrá que aceptar el límite que se plantea frente a pacientes que presentan problemas complejos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-2. Historia psicogerítrica / Interacciones

medicamentosas

Interacciones medicamentosas

La mayoría de los psicofármacos se encuentran ligados a proteínas. La fracción libre activa es, en general, pequeña. El diazepam está en un 98 % ligado, en tanto que el fenobarbital solamente en un 50 %.

El haloperidol se liga a las lipoproteínas y al colesterol; los antidepresivos, a las alfa-glicoproteínas, y el fenobarbital, a la albúmina.

Así, por ejemplo, la heparina, al activar las lipasas proteicas, produce un aumento de los ácidos grasos libres y facilita la ruptura de la ligadura lipo-proteína-diazepam, con el consiguiente aumento de su fracción libre y, luego, de sus acciones farmacológicas.

Es importante la interacción medicamentosa en el hígado, donde el citocromo P450 induce o inhibe la metabolización de diferentes fármacos.

Antes de administrar un psicofármaco es conveniente conocer todas las otras medicaciones que toma el enfermo, en especial las referidas al aparato cardiovascular.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-2. Historia psicogeriátrica / Cambios farmacocinéticos involutivos

Cambios farmacocinéticos involutivos

a) La absorción se encuentra obstaculizada por estar disminuida la motilidad intestinal, la superficie de absorción, el flujo sanguíneo y el pH gástrico.

Además, es común el uso de antiácidos y anticolinérgicos que retardan aún más la absorción.

b) La distribución varía de acuerdo con los elementos que se producen en esta edad: el líquido extracelular disminuye el 30-40 % y el líquido corporal total, entre el 10 y 15 %. Por otra parte, la masa de tejido adiposo llega a incrementarse hasta un 36 % en los hombres y en un 48 % en las mujeres, aproximadamente.

c) La eliminación está influenciada por la disminución de la albúmina, que produce un aumento de droga libre circulante, y el descenso del volumen minuto cardíaco, que

provoca una acumulación de psicofármacos. Este efecto acumulativo se ve incrementado porque la mayoría de las drogas psicoactivas son solubles en los líquidos, se acumulan en el tejido graso y así disminuye su depuración plasmática (clearance).

d) Entre los cambios neuroquímicos involutivos se destacan los siguientes:

- Disminución de los receptores dopamínicos.
- Disminución de los receptores muscarínicos.
- Aumento de los receptores símil-benzodiazepínicos.
- Aumento de la monoaminoxidasa B (que degrada feniletilamina, dopamina y metilhistamina).
- Disminución de la tirosina-hidroxilasa (que convierte tiroxina en dopa).
- Disminución de la dopa-decarboxilasa (que convierte dopa en dopamina).
- Disminución de la colina-acetilasa (que convierte colina en acetilcolina).
- Disminución de la acetilcolina.

e) Existen, además, cambios morfológicos, metabólicos y celulares en el cerebro senil. Por ejemplo, la disminución de la masa cerebral se hace a expensas de las lipoproteínas y no del agua total. El consumo de oxígeno y de glucosa disminuye y se aprecia una progresiva reducción neuronal, principalmente en áreas prefrontales, corteza estriada y cerebelo. Hay, además, un aumento de la microglia y de los pigmentos seniles (lipofuscina).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-3. Tratamiento de los trastornos de ansiedad 16-3. Tratamiento de los trastornos de ansiedad

Se deberán priorizar los tranquilizantes con escasas acciones anticolinérgicas (por los efectos sobre la memoria), pero de haberse tomado benzodiazepinas durante largos periodos, su interrupción será muy gradual (por los efectos ansiogénicos que produce su abrupta discontinuación).

La ansiedad, la angustia y la tristeza son frecuentes en esta etapa de la vida, pues están relacionadas con el deterioro mental y las enfermedades reales. Ello lleva implícito el miedo y la incógnita frente a la muerte.

Hay que agregar además situaciones familiares y sociales ansiogénicas y los duelos.

Los ansiolíticos son indicados por médicos - psiquiatras y no psiquiatras-, y muchas veces son objeto de automedicación.

Es habitual la asociación de ansiedad a enfermedades sistémicas y al uso de determinados fármacos:

- a) Benzodiazepinas
- b) Azapironas
- c) Antidepresivos
- d) Neurolepticos
- e) Beta-bloqueantes
- f) Imidazopiridinas

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-3. Tratamiento de los trastornos de ansiedad / A) Benzodiazepinas

A) Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas (BZD) son las más frecuentemente utilizadas. Se prescriben en caso de ansiedad reactiva o generalizada, ya que otros trastornos por ansiedad, como las fobias o las crisis de pánico, no son comunes en esta edad.

Si hay que medicar estos dos últimos trastornos se prefiere el tratamiento con alprazolam o clonazepam y los antidepresivos.

En el caso de ansiedad por alteraciones delirantes o excitación psicomotriz, raramente se utilizan las benzodiazepinas por la posibilidad de provocar efectos paradójicos, desinhibición y alteraciones de la vigilia. De este grupo, el clonazepam es el que menos efectos de esta naturaleza presenta. Sin embargo, deberán vigilarse sus efectos anticolinérgicos y la posibilidad de producir ataxia.

En la mayoría de estos casos es preferible utilizar medicación neuroleptica en dosis bajas y repetidas, varias veces al día.

La enfermedad mental orgánica y los trastornos psicóticos rara vez pueden controlarse con benzodiazepinas en dosis altas y/o prolongadas.

La sedación, la ataxia, la desinhibición, la hostilidad, el peligro de adicción y el síndrome de abstinencia, que puede presentarse al disminuir o suspender las benzodiazepinas, hacen que no sea conveniente su uso de manera continuada.

En depresiones con ansiedad pueden asociarse a los antidepresivos en dosis bajas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-3. Tratamiento de los trastornos de ansiedad / A) Benzodiazepinas / Cambios fisiológicos y farmacocinéticos

La reducción del metabolismo hepático, el aumento del tejido graso y la mayor sensibilidad a los receptores cerebrales son los cambios seniles más importantes que influyen en la acción farmacológica de las benzodiazepinas.

Las enzimas oxidantes (citocromo P450), presentes en la parte superficial de los microsomas del hepatocito, son más susceptibles de alterarse que las transferasas del tipo glucuronilo, que se encuentran en las partes más profundas de la membrana. Los hombres son más propensos que las mujeres al empeoramiento del metabolismo hepático, con el pasar del tiempo.

Las BZD de acción prolongada (clordiazepóxido, clobazam, diazepam, flurazepam) se metabolizan por vía oxidativa y dan metabolitos activos (como el desmetildiazepam) antes de excretarse. Toda interferencia en esta oxidación, causada por cambios fisiológicos de la edad o por otros medicamentos, lleva consigo un déficit en la depuración de la benzodiazepina y, en consecuencia, su mayor acumulación. El lorazepam, oxazepam y temazepam se inactivan por conjugación directa en el hígado, mecanismo no alterado por la edad y, por lo tanto, son más inocuos.

La vida media del diazepam es de 20 horas en un joven, y se incrementa a 90 horas en un anciano, y la del alprazolam pasa de 11 a 19 horas.

La acumulación de las benzodiazepinas de acción prolongada se debe a que se incrementa su distribución en el tejido adiposo y disminuye el tenor de la albúmina circulante; de este modo, se produce una mayor circulación de la fracción libre. Esta mayor disponibilidad de droga circulante intensifica los efectos terapéuticos y las acciones secundarias de la medicación. El diazepam es más lipofílico que el lorazepam.

Teóricamente, las BZD, al ser de lenta excreción, podrían administrarse en una dosis única; sin embargo, con el fin de que no aparezcan los efectos colaterales, debe

prevenirse la presencia de picos con alta concentración sanguínea después de cada toma; para ello se deben administrar dosis menores y en forma fraccionada.

Por lo tanto, el principio farmacocinético de que el intervalo de la dosis debe ser similar al tiempo de vida media del medicamento no puede cumplirse. Aun más, ello se encuentra agravado por el desarrollo de la tolerancia, que depende de factores inespecíficos, citados previamente.

Las reacciones paradójicas, con agresividad y hostilidad, se observan por lo general en pacientes con trastornos mentales moderados y severos. El correlato en el nivel neuroquímico se debería a que algunas BZD producen disregulación de la dopamina en enfermos con estas características.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-3. Tratamiento de los trastornos de ansiedad
/ A) Benzodiazepinas / Interacciones medicamentosas**
Interacciones medicamentosas

- Griseofulvina: disminuye su absorción con barbitúricos y BZD.
- Antiácidos: disminuyen la absorción de BZD.
- Cimetidina: disminuye la metabolización de las BZD de acción prolongada al excretarse éstas por vía oxidativa y competir con los mecanismos de oxidación hepática.
- Depresores del SNC: potencian a otros depresores.
- Levodopa: el clordiazepóxido puede agravar el síndrome parkinsoniano en pacientes tratados con levodopa.
- Nicotina: disminuye la eficacia de las BZD.
- Alcohol: se potencian mutuamente.
- Digitálicos: las BZD aumentan el nivel de digitálicos en sangre.

A nivel del citocromo P450 interaccionan con:

- Cyp 3A3/4: antidepresivos, carbamazepina, clozapina, zolpidem, cafeína, antibióticos, antiarrítmicos, analgésicos no esteroides, esteroides, bloqueantes cálcicos, antihistamínicos.
- Cyp 2C19: el diazepam interacciona con antidepresivos: citalopram, clomipramina, imipramina, moclobemida, antihistamínicos.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-3. Tratamiento de los trastornos de ansiedad
/ A) Benzodiazepinas / Dosificación y vías de administración**
Dosificación y vías de administración

Las benzodiazepinas se usan en dosis menores que en los adultos. Se deben indicar durante lapsos breves, con vigilancia estricta, y recoger la información de sus efectos por medio del enfermo, de la familia o del personal paramédico (en especial, los trastornos mnésicos).

Algunas benzodiazepinas (clorazepato, diazepam) administradas por vía oral se absorben rápidamente y pasan al tejido graso para su distribución. En cambio, las que se indican por vía intramuscular, si son de escasa hidrosolubilidad se absorben erráticamente y pueden precipitar en forma de cristales en el sitio de la inyección, con lo cual su eficacia es cuestionable.

Si se necesita una acción inmediata (epilepsia, delirium trémens), se ha de dar preferencia a la vía intravenosa.

Debe vigilarse la suficiencia hepática, ya que algunas benzodiazepinas, al disminuir la metabolización, pueden prolongar su tiempo de vida media hasta cuatro veces.

Los preparados farmacéuticos de acción retardada pueden ser útiles para tratar de liberar lentamente las benzodiazepinas de acción prolongada y evitar su absorción rápida, al impedir los picos elevados en la concentración sanguínea, causante de los efectos secundarios (como el diazepam o el clorazepato en microgránulos).

Es habitual el uso de estas preparaciones para inducir el sueño y lograr una sedación diurna.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-3. Tratamiento de los trastornos de ansiedad
/ A) Benzodiazepinas / Efectos adversos de las benzodiazepinas**
Efectos adversos de las benzodiazepinas

PSIKOLIBRO

Por su uso ampliamente masivo, las benzodiazepinas constituyen el grupo psicofarmacológico que contribuye con el más alto porcentaje a los ya incrementados efectos adversos en esta edad.

Por ser las alteraciones sobre lo cognitivo sus efectos colaterales más comunes, estas acciones deben diferenciarse de los trastornos propios de la senescencia y de los síntomas precoces del síndrome demencial.

Estos efectos indeseables sobre el comportamiento del geronte incluyen:

- 1) Somnolencia diurna excesiva, fatiga y ataxia.
- 2) Disminución en el rendimiento intelectual con o sin amnesia: problemas en la concentración, atención, adquisición de nueva información.
- 3) Trastornos en la psicomotricidad: disminuyen el tiempo de reacción, alteran la escritura y aumentan el riesgo de las caídas.
- 4) Efectos paradójicos con agresividad y hostilidad.
- 5) Depresión: pueden profundizar una depresión preexistente.
- 6) Trastornos respiratorios: pueden producir hipoventilación en pacientes con EPOC y apneas centrales.
- 7) Tolerancia: crean hábito. El riesgo de dependencia física se produce luego de los 6 meses.
- 8) Síndrome de abstinencia: puede ser moderado (disminución del pulso y la frecuencia respiratoria, irritabilidad, temblor, hiperreflexia, calor, sudoración, náuseas, ansiedad e insomnio) o grave (agitación psicomotriz, alucinaciones, hipertermia, delirios, convulsiones generalizadas).

Guía para la supresión de benzodiazepinas en el anciano:

- Advertir acerca de los síntomas posibles.
- Sustituir la BZD de vida media larga por BZD de vida media corta.
- Retirar un 5-10 % de la dosis cada 3-5 días, o más lentamente si fuera necesario.
- Contención afectiva del paciente.
- Instituir terapias no farmacológicas, si es necesario.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-3. Tratamiento de los trastornos de ansiedad / B) Azapironas

B) Azapironas

Buspirona

La buspirona tiene el mismo índice de eficacia en gerontes que en pacientes jóvenes. Produce menos efectos perjudiciales que las BZD sobre las áreas intelectual y psicomotriz. Sus efectos adversos son: náuseas, diarrea y cefalea.

La dosis es 15-30 mg/día ya que la edad no altera su eliminación. Debe ser indicada en varias tomas diarias, debido a que su vida media oscila entre las 2 y 3 horas, por lo que posee menos efectos acumulativos. Su tiempo de latencia es de 3 a 4 semanas. Tiene poca interacción con otras drogas, y es casi nulo el síndrome de abstinencia.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-3. Tratamiento de los trastornos de ansiedad / C) Antidepresivos

C) Antidepresivos

Los antidepresivos se utilizan en pacientes con asociación de depresión-ansiedad, en fobias, crisis de pánico y trastorno obsesivo-compulsivo. Se pueden utilizar antidepresivos con propiedades ansiolíticas en monoterapia o la asociación de antidepresivos con ansiolíticos.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-3. Tratamiento de los trastornos de ansiedad
/ D) Neurolépticos**

D) Neurolépticos

En dosis bajas, se utilizan en pacientes con trastornos cerebrales orgánicos, cuadros de excitación y agresividad, que presentan frecuentemente efectos paradójicos con las BZD. Por sus efectos secundarios, se debe comenzar con las dosis más bajas posibles y titularlos de acuerdo con la evolución.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-3. Tratamiento de los trastornos de ansiedad
/ E) Beta - bloqueantes**

E) Beta - bloqueantes

Se utilizan en pacientes con comportamiento agresivo o con trastornos cerebrales orgánicos. Sus efectos más frecuentes son bradicardia, hipotensión y depresión, por lo cual requieren control cardiológico especializado.

El propranolol es un beta-bloqueante no selectivo. Los selectivos beta-1 son el metoprolol y el atenolol, que no traen aparejados síntomas respiratorios.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-3. Tratamiento de los trastornos de ansiedad
/ F) Anticonvulsivantes**

F) Anticonvulsivantes

La carbamazepina y el valproato son eficaces cuando hay asociación de ansiedad con agitación, labilidad emocional e impulsividad asociados a psicosis o demencia.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-4. Tratamiento de los trastornos del sueño
16-4. Tratamiento de los trastornos del sueño**

Deberá medicarse el insomnio real y no la disminución (acorde a la edad), del tiempo total del sueño.

El insomnio es el síntoma más frecuente de consulta en la tercera edad y de difícil tratamiento.

La ansiedad, la angustia y las alteraciones fisiológicas que genera el dormir menos tiempo a medida que avanza la edad, y la exigencia de conservar el máximo que se pueda esa desconexión fisiológica, tientan al médico a satisfacer la demanda del paciente.

Lo primero a descartar frente a un paciente geronte insomne es la depresión.

Las alteraciones fisiológicas del sueño a esta edad se caracterizan por:

- a) Disminución del tiempo total de sueño.
- b) Aumento de la fase 1.
- c) Disminución de las fases III y IV del sueño profundo.
- d) Presencia de períodos de sueño diurno.
- e) Necesidad de realizar siestas.

Los trastornos primarios del sueño son más comunes que en jóvenes. Es fundamental hacer un cuidadoso interrogatorio para evaluar de qué tipo de insomnio se trata, cuál es su evolución y si debe ser medicado o no.

El insomnio puede estar asociado a trastornos somáticos o psiquiátricos y al uso de fármacos:

- Trastornos somáticos: insuficiencia cardíaca congestiva con disnea nocturna, EPOC,

dolor.

- Trastornos psiquiátricos: trastornos del estado de ánimo, trastornos por ansiedad, demencia, delirium, abuso de sustancias, abstinencia a drogas.

- Fármacos: estimulantes, antidepresivos, beta-bloqueantes, cafeína.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-4. Tratamiento de los trastornos del sueño / Tratamiento del insomnio

Tratamiento del insomnio

El insomnio transitorio (evolución menor de dos semanas) está relacionado con la ansiedad frente a situaciones concretas. Conviene recurrir a métodos no convencionales antes de medicar y, en caso de necesitar hacerlo, es aconsejable dar un hipnótico durante un período corto (de uno a dos meses) y luego retirarlo gradualmente.

El insomnio asociado a síntomas depresivos puede medicarse con benzodiazepinas junto con antidepresivos como la mianserina, el trazodone o la nortriptilina. En cambio, cuando se asocia con enfermedades orgánicas son preferibles las dosis bajas de antipsicóticos sedativos, ya que éstos disminuyen la posibilidad de los efectos paradójicos.

Por el uso prolongado de las benzodiazepinas y sus efectos acumulativos hay que ser muy cuidadoso en la elección de la droga. Se sabe que producen, según las dosis administradas, efectos residuales o de hang-over al día siguiente y, en algunos casos, depresiones graves.

Se han descrito como tóxicas en pacientes geriátricos, dosis de 30 mg de flurazepam, 4 mg de flunitrazepam y 5 mg de nitrazepam.

Si bien las benzodiazepinas de acción ultracorta, como el midazolam, son eficaces como hipnoinductores al comienzo del tratamiento, presentan el inconveniente de perder este efecto después de dos semanas, aproximadamente, de administrarlas de forma continua. Esta disminución del efecto hipnótico se presenta primero como insomnio matinal o disminución en el tiempo total del dormir, lo que hace necesario el aumento de la dosis, que por su escaso margen terapéutico puede inducir fenómenos de intolerancia. Por el contrario, en caso de ser tolerada, estos incrementos en la dosis pueden originar un síndrome de dependencia, con el riesgo de aparición de un síndrome de abstinencia al tratar de suspenderla. Otro efecto indeseado es el efecto rebote.

El alprazolam y el clonazepam han mostrado ser buenos hipnoinductores en pacientes de tercera edad, aunque producen fenómenos de tolerancia y dependencia y pueden acumularse por su larga vida media.

Actualmente se cuenta con drogas diferentes a las citadas anteriormente, como la zopiclona y el zolpidem, que por sus características serían más inocuas.

La zopiclona tiene menores efectos sobre los rendimientos psicomotor e intelectual y, menor efecto rebote que las BZD. Cuando se la suspende disminuye el tiempo de latencia del sueño y mejora su calidad.

Por su vida media corta no se producirían fenómenos acumulativos. La vida media es de 6 horas en personas mayores de 65 años y 8 horas en mayores de 80 años. Se debe disminuir la dosis en pacientes con daño hepático. No se detectó tolerancia en los estudios de investigación. La dosis aconsejable es de 7,5 mg.

El zolpidem es una droga selectiva que actúa sobre el receptor omega-1 del complejo GABA. Tiene una vida media corta, de 2 a 4 horas y se excreta como metabolito inactivo por orina y heces.

En los ancianos con insuficiencia renal se debe utilizar la mitad de la dosis. No tiene efecto sobre los gases en sangre ni sobre la respiración. Acorta el tiempo de latencia del sueño; su efecto sedativo no se asocia a miorelajación ni ataxia, no produce somnolencia diurna ni insomnio rebote al suspenderlo. La dosis aconsejable es de 5 a 10 mg, ya que con dosis mayores se observó somnolencia diurna y ataxia.

No debe olvidarse el uso del antihistamínico difenhidramina, que actúa por sus efectos sedantes. Lamentablemente, produce tolerancia y al cabo de 20 a 30 días deben incrementarse las dosis con el consiguiente aumento de sus efectos anticolinérgicos adversos. Por esta razón, después de este período, es conveniente cambiarlo por otro hipnótico.

No hay estudios controlados con melatonina en ancianos. En series pequeñas de casos mejoró la calidad del sueño y disminuyó los despertares nocturnos en dosis de 2 mg/noche.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-5. Tratamiento de la depresión 16-5. Tratamiento de la depresión

La administración del antidepresivo, con el perfil adecuado, como prueba terapéutica, se torna imprescindible cuando existe el diagnóstico presuntivo de pseudodemencia.

A los síntomas que definen una depresión en sus diferentes formas de presentación a cualquier edad, en la tercera edad se agregan factores que hacen más difícil su diagnóstico, como los trastornos cognitivos, las enfermedades orgánicas concurrentes y la polimedicación.

Es importante tener en cuenta que el ánimo deprimido puede no ser predominante y el cuadro presentarse con anergia, somnolencia, anhedonia, pérdida de interés, ansiedad, despertar temprano, hiporexia, trastornos somáticos, preocupación excesiva por el cuerpo y trastornos cognitivos, que hay que diferenciar de un síndrome demencial (ver cap. 5).

Las enfermedades orgánicas pueden ser causa o coexistir de manera evolutiva con un episodio depresivo. Las más comunes son las demencias, la enfermedad de Parkinson, el hipotiroidismo, la falla renal, hepática o cardíaca y el cáncer.

La polimedicación puede generar o profundizar una depresión, ya sea por los efectos adversos de los diferentes fármacos o a través de la interacción medicamentosa.

Algunos fármacos tienen características depresógenas: benzodiazepinas, hipnóticos, beta-bloqueantes, metildopa, neurolepticos.

La depresión subsindrómica es la más frecuente en gerontes, seguida en segundo lugar por la distimia y por la depresión mayor, lo cual hace, conjuntamente con la presentación clínica atípica en esta edad, el subdiagnóstico del trastorno. Es fundamental el diagnóstico temprano, ya que la depresión se asocia a un alto grado de morbilidad: la tasa de suicidio es elevada en gerontes con trastornos mentales, no así en aquellos sanos.

Las recaídas durante el tratamiento antidepresivo son más frecuentes que en adultos jóvenes.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-5. Tratamiento de la depresión / Elección del antidepresivo

Elección del antidepresivo

En el momento de la elección de un antidepresivo es fundamental hacer el diagnóstico correcto del tipo de depresión que se va a tratar, las enfermedades médicas y los fármacos que el paciente tenga indicados. Estos factores y el perfil de efectos adversos son determinantes, ya que la eficacia de los diferentes antidepresivos es similar.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-5. Tratamiento de la depresión / Antidepresivos cíclicos

Antidepresivos cíclicos

Los antidepresivos cíclicos demostraron su eficacia hace ya muchos años y continúan siendo de utilidad en la clínica, aunque los efectos adversos que poseen hacen a la limitación de su indicación.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-5. Tratamiento de la depresión / Cambios fisiológicos y farmacocinéticos

Cambios fisiológicos y farmacocinéticos

El ritmo de conversión de la imipramina en desimipramina, de la amitriptilina en nortriptilina y el de la excreción de todos los antidepresivos depende de los procesos de demetilación, hidroxilación y glucuronización que se reafizan en el hígado. Si bien todos estos procesos enzimáticos están determinados genéticamente, decrecen con el envejecimiento y por las enfermedades hepáticas.

Los tiempos de vida media de los antidepresivos no varían mucho con la edad, pero el aumento del volumen de distribución y la mayor cantidad de droga libre provocan un incremento de sus efectos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-5. Tratamiento de la depresión / Efectos adversos

Efectos adversos

Los efectos adversos de este grupo a los que nos vamos a referir son: los efectos anticolinérgicos periféricos, los efectos cardiovasculares y los efectos anticolinérgicos centrales.

De los antidepresivos cíclicos, las aminos secundarias nortriptilina y desimipramina son las que tienen un perfil de efectos secundarios más benigno en ancianos.

Los efectos anticolinérgicos periféricos son constipación, sequedad bucal, retención urinaria y aumento de la presión ocular. La constipación en esta población conlleva un mayor riesgo de producir una obstrucción intestinal, por bolo fecal o íleo paralítico. La retención urinaria es una posibilidad importante a tener en cuenta sobre todo en pacientes con adenoma de próstata.

Se debe conocer la presión ocular al momento de la prescripción, aunque sólo es contraindicación el glaucoma de ángulo cerrado. Si no es así, se puede indicar este tipo de antidepresivos, siempre que el glaucoma esté controlado.

Hay que considerar la diferente potencia anticolinérgica de los antidepresivos para un manejo clínico tendiente a evitar los efectos indeseables descriptos (ver cap. 6).

Los efectos adversos cardiovasculares no se presentan en pacientes gerontes, sin trastornos previos. Se pueden utilizar los antidepresivos de primera generación, teniendo en cuenta las dosis, la presencia de enfermedades orgánicas, y otras medicaciones.

En dosis terapéuticas, los antidepresivos cíclicos lentifican la conducción cardíaca y producen aumento del ritmo cardíaco. Prolongan el intervalo PR, QRS y QT del ECG, lo cual en sujetos normales no es clínicamente significativo. Estos efectos se deben a la acción sobre los neurotransmisores centrales, que se transmiten al corazón por la vía simpática y parasimpática, actuando discretamente sobre el miocardio y el haz de Purkinje, lo cual explica los efectos inotrópicos, antiarrítmicos y de hipotensión postural.

En pacientes con trastornos cardiovasculares que presentan alteraciones de la conducción AV, especialmente bloqueo de rama, los riesgos son: la hipotensión arterial en la insuficiencia cardíaca, la enfermedad coronaria y las arritmias. La hipotensión postural debe tenerse muy en cuenta por el peligro que suponen, para un geronte, las caídas abruptas, que pueden ocasionar fracturas de cadera y hematomas subdurales. El 20 % de los pacientes gerontes tratados con antidepresivos presentan hipotensión postural. Esto es por el antagonismo alfa-1 adrenérgico en los vasos periféricos. Puede ser un efecto inicial que disminuye con los días. La nortriptilina es la que produce menos hipotensión entre los

antidepresivos de primera generación.

La amoxapina es menos cardiotoxica que los antidepresivos de primera generación, pero por actuar sobre receptores dopaminérgicos, en forma similar a los neurolépticos puede generar efectos extrapiramidales.

Los síntomas de las sobredosis de los antidepresivos son: taquicardia, hipotensión, trastornos de la conducción (con prolongación de los intervalos PR, QRS, o QT del EEG). En situaciones más graves, se observan el bloqueo AV, las arritmias ventriculares y, por último, colapso y muerte. Estos efectos son dosis dependientes.

Los efectos anticolinérgicos centrales se deben a que con la edad, existe una disminución de las neuronas colinérgicas, lo que ocasiona mayor sensibilidad a los efectos anticolinérgicos y a la producción de trastornos cognitivos.

La depresión en la tercera edad se asocia en primer lugar a la disminución de la concentración y la atención y, en menor grado a los déficits de la memoria anterógrada y menos aún de la retrógrada: el efecto anticolinérgico psicofarmacológico produce iguales síntomas.

Los antidepresivos tienen afinidad con los receptores muscarínicos. La amitriptilina posee 1/10 de la acción de la atropina, pero es administrada en dosis que aumentan mucho esta afinidad; la desimipramina por el contrario es el tricíclico con menor efecto anticolinérgico.

El 10-35 % de los pacientes tratados con antidepresivos desarrollan síndromes confusionales atribuibles a la acción anticolinérgica, y puede haber agravamiento de los síntomas psicóticos, aun con la producción de síndromes delirantes. También disminuyen el umbral convulsivo, en especial la maprotilina y el bupropion.

La sedación excesiva, que es debida básicamente al bloqueo de los receptores H1, y el enlentecimiento psicomotor son efectos secundarios que producen o incrementan la inactividad y el aislamiento, motivos suficientes para intentar un cambio de medicación.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-5. Tratamiento de la depresión / Interacciones

Interacciones

Las interacciones más importantes de los antidepresivos cíclicos en la tercera edad se establecen con las drogas antihipertensivas, ya que estas últimas se prescriben

habitualmente en los trastornos cardiovasculares de la senectud.

Los síntomas provocados por la hipertensión arterial -como cefalea, falta de equilibrio, mareos, apatía, tristeza, visión borrosa- son difíciles de diferenciar de los del síndrome depresivo senil. La tristeza producida por el envejecimiento y la hipertensión complican la adecuada evaluación de los efectos farmacológicos que deben realizar el cardiólogo y el psiquiatra.

Además, casi todos los medicamentos hipotensores producen sedación y somnolencia. Es conveniente determinar, fehacientemente, si los síntomas depresivos son consecuencia de la medicación indicada.

La situación ideal es tratar de compatibilizar el tratamiento antidepresivo con el cardiológico:

- 1) Indicar un tratamiento de prueba durante un mes con antidepresivos tricíclicos, ya que, de por sí, son hipotensores.
- 2) Si se necesitan antihipertensivos, se preferirán los beta-bloqueantes o bloqueantes cálcicos, en especial aquellos que el especialista considere que producen menos alteraciones sobre el aparato psíquico.
- 3) Los bloqueantes alfa-adrenérgicos, derivados de la guanetidina, debrisoquina y betanecol, hoy ya en desuso, son bloqueados en su captación por la terminal sináptica por los antidepresivos tricíclicos.
- 4) Bloqueantes adrenérgicos centrales: los tricíclicos disminuyen la sensibilidad de; autorreceptor presináptico alfa-adrenérgico, y es necesario aumentar la dosis de los bloqueantes adrenérgicos centrales, como la clonidina, para que continúe produciendo el efecto hipotensor.
- 5) La metildopa también tiene un efecto central, que es antagonizado por los antidepresivos. Puesto que su efecto secundario es la sedación, no debe prescribírsele a enfermos depresivos.
- 6) Anticolinérgicos: se produce una potenciación que incrementa el efecto anticolinérgico (cuadro 5).
- 7) Antiácidos: disminuyen la absorción de los tricíclicos.
- 8) En el citocromo P450, los tricíclicos interaccionan a nivel de las enzimas 1A2, 2D6 3A3/4, 2C19 y 2C9/10 con: antipsicóticos, IRSS, venlafaxina, moclobemida, benzodiazepinas, zopiclona, carbamazepina, antiarrítmicos, beta-bloqueantes, opiáceos, antihistamínicos, antiinflamatorio-s no esteroideos, esteroideos y antibióticos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-5. Tratamiento de la depresión / Dosis y vías de administración de los antidepresivos

*Dosis y vías de administración
de los antidepresivos*

Las dosis de iniciación deben ser bajas y gradualmente incrementadas. El período de latencia puede ser más largo que en los adultos. Las dosis de antidepresivos en geriatría son las que se pueden observar en el cuadro 6. La dosis de nortriptilina es de 25 a 150 mg/día, para un nivel plasmático de

100-150 ng/ml; la desimipramina es 50 a 200 mg/día para un nivel de 125 ng/ml. La vía intravenosa se utiliza poco por sus efectos riesgosos sobre el aparato vascular.

Si hay dudas en relación con la respuesta clínica y las dosis administradas,

conviene determinar la concentración sanguínea de los antidepresivos para evitar la sub o sobredosificación.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-5. Tratamiento de la depresión / Antidepresivos sedativos no anticolinérgicos

Antidepresivos sedativos no anticolinérgicos

La mianserina y el trazodone son antidepresivos útiles en pacientes con ansiedad, agitación o insomnio por su eficacia sedativa y sus pocos efectos anticolinérgicos. Pueden producir sedación excesiva y enlentecimiento psicomotor. Otros efectos adversos poco probables son la producción de agranulocitosis por la mianserina y de hipotensión ortostática, sequedad bucal, taquiarritmias y priapismo por el trazodone.

P S I K O L I B R O

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-5. Tratamiento de la depresión /
Antidepresivos IRSS**

Antidepresivos IRSS

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tienen varias ventajas en relación a otros antidepresivos, para su utilización en pacientes de tercera edad, ya que no producen sedación, ni hipotensión ortostática, son poco cardiopáticos y sus efectos anticolinérgicos son escasos. Mejoran el estado de ánimo y los rendimientos psicomotor y cognitivo.

Además, son eficaces en el tratamiento de la agitación asociada a los cuadros demenciales.

Las diferencias entre las distintas moléculas de este grupo están relacionadas con la farmacocinética y el metabolismo hepático, lo cual implica con la interacción con otras drogas.

La fluoxetina tiene una vida media larga de 2 a 4 días, posee un metabolito activo, la norfluoxetina, cuya vida media es de alrededor de 7 a 14 días. Su concentración plasmática en gerontes puede ser 80-100 % mayor que en adultos jóvenes, por lo que se recomienda utilizar dosis bajas, lo mismo sucede con la paroxetina. La vida media de la paroxetina es de 21 horas, de 15 horas la de la fluvoxamina y 26 horas la de la sertralina.

La fluvoxamina tiene en los gerontes un 50 % de reducción en su metabolismo, mientras que la sertralina se mantiene en concentraciones similares a la de adultos jóvenes.

La paroxetina tiene mayores efectos anticolinérgicos (ver cap. 6, 6-11).

La inhibición del sistema enzimático hepático, a través del citocromo P450, es muy importante a considerar en pacientes polimedcados: la paroxetina es la más inhibidora, seguida por la fluoxetina y luego por la sertralina:

- la fluoxetina y la paroxetina ejercen la inhibición sobre la enzima 2C19 por lo que interactúan con antiarrítmicos, antipsicóticos, beta-bloqueantes, opiáceos, antidepresivos tricíclicos y venlafaxina;

- la sertralina inhibe la enzima 3A4 e interactúa con: antiarrítmicos, benzodiazepinas, anticonvulsivantes, bloqueantes cálcicos, analgésicos, corticoides, antihistamínicos y antibióticos;

- el citalopram inhibe la enzima 2C19 e interactúa con: tricíclicos, moclobemida, diazepam y barbitúricos;

- la fluvoxamina actúa sobre la enzima 1A2 e inhibe el metabolismo de la clozapina, la teofilina, la cafeína.

Otro mecanismo importante de interacción de los IRSS con otras drogas es a través de su alto índice de unión a las proteínas plasmáticas, que es del 99 % para la sertralina y del 80 % para la fluvoxamina.

Las dosificaciones de los diferentes IRSS son las siguientes:

Fluoxetina 5 a 40 mg/día; sertralina 50 a 200 mg/día; paroxetina 5 a 40 mg/día; citalopram; 10 a 40 mg/día; fluvoxamina; 50 a 200 mg/día.

Los efectos adversos de los IRSS se pueden dividir en los que aparecen en el período agudo y los del período de mantenimiento. Los del período agudo, son los habituales durante un tratamiento con IRSS a cualquier edad: trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, anorexia), ansiedad, insomnio, cefaleas y disfunciones sexuales. En esta edad es más común la bradicardia.

En el período de mantenimiento son más comunes los efectos extrapiramidales (acatisia), apatía y el síndrome inadecuado de hormona antidiurética, por lo que es recomendable efectuar el seguimiento de estos pacientes con ionogramas de control con el fin de determinar posibles riesgos de hiponatremias.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-5. Tratamiento de la depresión /
Antidepresivos IMAO**

Antidepresivos IMAO

Los IMAO AB, como la tranilcipromina, no son aconsejables en esta población debido a sus efectos sobre la presión arterial. Producen frecuentemente hipotensión arterial, debe considerarse la posibilidad de la producción de crisis hipertensivas (por la tiramina contenida en los alimentos) y la disminución del rendimiento cardíaco por aumento de la inhibición vagal.

Debe administrarse al comienzo en dosis bajas (10 mg/día) y no sobrepasar los 40 mg/día. Se deben informar, en caso de indicar tranilcipromina, las restricciones alimentarias y realizar periódicos controles de la presión arterial.

Puede ser útil en depresiones resistentes a otros antidepresivos. La moclobemida, un

inhibidor selectivo de la MAO A, mejora en estos pacientes el estado de ánimo, el rendimiento psicomotor y los trastornos cognitivos. Otras ventajas son sus pobres efectos anticolinérgicos y cardiotoxicos. Además disminuye la MAO A, que al igual que la MAO B, están aumentadas en pacientes añosos y con demencia. No es necesario durante su uso realizar restricciones alimentarias. La farmacocinética no varía con la edad, por lo cual las dosis usuales son similares a las de los adultos jóvenes (300 a 450 mg/día). Los efectos adversos son sequedad bucal, cefalea, vértigo, agitación e insomnio. No es fatal en sobredosis.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-5. Tratamiento de la depresión / Otros antidepresivos

Otros antidepresivos

La venlafaxina en gerontes demostró en diferentes estudios una tolerancia y un perfil favorable. La edad prácticamente no afectó la farmacocinética y la excreción fue un 15 % menor, posiblemente por la disminución de la función renal. Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas, sequedad bucal, somnolencia, inquietud, sudoración y aumento de la presión arterial diastólica. La hipertensión se presenta en el 3-15 % de los pacientes medicados, con dosis altas, por lo que se recomienda monitorear la presión arterial. No es necesario utilizar dosis menores a las de los adultos jóvenes (75-375 mg/día) por la edad, pero sí en pacientes con algún grado de insuficiencia renal o hepática. Puede ser útil en pacientes con depresión resistente.

La tianeptina demostró ser eficaz en pacientes añosos, mejoró la depresión y la ansiedad. Tiene efectos positivos sobre la cognición y la aparición de efectos adversos fue menor al 10% de los pacientes. No presenta efectos anticolinérgicos, no es cardiotoxico y no produciría hipotensión ortostática. La dosis oscila alrededor de los 25-37.5 mg/día.

La mirtazapina ha demostrado en 2 estudios en gerontes, doble ciego comparativos con amitriptilina, trazodone y placebo, una eficacia similar, con mejoría de la ansiedad y del insomnio. Los efectos secundarios, con dosis similares a las que se utilizan en pacientes jóvenes, son sequedad bucal, constipación, fatiga, mareos, somnolencia y sedación excesiva. La dosis diaria es de 15-45 mg.

Los psicoestimulantes mostraron eficacia en la clínica en un grupo pequeño de pacientes con demencia, depresión y apatía, si bien no hay estudios controlados. También demuestran su utilidad en pacientes con enfermedades orgánicas sistémicas.

La dosis de dextroanfetamina o metilfenidato es de 5 a 40 mg/día. Los efectos secundarios

son taquicardia, insomnio, agitación y anorexia.

La amantadina y la bromocriptina se utilizan en iguales situaciones que los anteriores, en dosis de 100 a 200 mg /día y 1,25 a 2,50 mg/día respectivamente. La amantadina puede producir efectos anticolinérgicos; y la bromocriptina, psicosis, confusión y disquinesias.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-5. Tratamiento de la depresión / Electroconvulsivoterapia

Electroconvulsivoterapia

Hay que considerar la electroconvulsivoterapia en pacientes con depresión psicótica, con catatonía, con negativismo, con riesgo de suicidio, o cuando hay resistencia al tratamiento con antidepresivos. Su eficacia se observó en estudios abiertos. Las complicaciones más frecuentes son las cardiovasculares: bradicardia o taquicardia, hipertensión y arritmias. Posteriormente pueden presentarse trastornos cognitivos (de la memoria, desorientación y confusión).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-6. Tratamiento de la pseudodemencia 16-6. Tratamiento de la pseudodemencia

Aunque no posea una clara identidad propia, es conveniente la realización de estudios complementarios, para diferenciarla de la depresión y de la demencia.

Históricamente se definió la pseudodemencia en función de un aparente deterioro cognitivo orgánico con síntomas reversibles e inconstantes, que no podían catalogarse con las características de irreversibilidad de la demencia degenerativa.

La discusión que se genera en relación con este tema es si la depresión por sí misma causa el trastorno cognitivo: demencia depresiva o si hay un trastorno degenerativo cerebral concomitante. La dicotomización es irreversibilidad-reversibilidad, estructural-funcional, orgánico-no orgánico.

Con los estudios a más largo plazo, se acepta a la pseudodemencia más emparentada con las demencias que con el déficit cognitivo de la depresión mayor, tanto es así que hay autores que la consideran un subtipo de demencia.

Dado que el 15 % de la población mayor de 65 años padece síntomas depresivos y entre el 10-20 % de los pacientes con depresión mayor manifiestan trastornos cognitivos, sólo es posible diagnosticar la pseudodemencia de manera retrospectiva, luego de haber efectuado el tratamiento de la depresión, aunque existen algunos aspectos clínicos que pueden orientar al diagnóstico.

Para el diagnóstico diferencial se pueden establecer los siguientes subgrupos:

- 1) Depresión mayor sin pseudodemencia.
- 2) Pseudodemencia.
- 3) Demencia degenerativa sin depresión.
- 4) Depresión de la demencia degenerativa.
- 5) Concurrencia independiente de demencia y depresión.

Los estudios complementarios no son más orientadores para el diagnóstico que la clínica. En las demencias los neurotransmisores se alteran en una fase tardía de la enfermedad y el test de supresión a la dexametasona no es significativo, ya que se demostró que los pacientes con enfermedad de Alzheimer y aquellos con ansiedad y agitación tienen hipercortisolemia.

Algunos datos sugestivos de pseudodemencia son:

- El EEG de sueño muestra una disminución del tiempo de latencia REM: el primer REM alargado, y existe una moderada disminución del porcentaje total de REM.
- La tomografía computada puede mostrar tanto en las demencias depresivas como en las degenerativas atrofia crocica difusa a predominio temporomedial y global.
- La resonancia magnética nuclear muestra en las demencias hiperintensidad temporomedial y de sustancia blanca periventricular, mientras que en la depresión la hiperintensidad es predominante en núcleos subcorticales.

- El SPECT muestra en la demencia degenerativa, hipoflujo en la zona temporomedial y global y en la depresión en la zona prefrontal y la de los núcleos subcorticales.

Si bien la depresión mayor es la causa del 60 % de los cuadros pseudodemenciales, otras causas posibles son la enfermedad bipolar, la esquizofrenia, los trastornos de la personalidad y otras psicosis.

El pronóstico a largo plazo del paciente con pseudodemencia es incierto. En un estudio realizado con 8 años de seguimiento un porcentaje del 89 % de este tipo de pacientes evolucionaron hacia la demencia.

Se deben indicar antidepresivos, seleccionando aquellos con pobre efecto anticolinérgico, para no agregar un factor que acentúe el déficit cognitivo de manera de no contaminar la prueba terapéutica. Una pregunta que deberán responder los estudios clínicos a largo plazo, es si los fármacos que mejoran el metabolismo cerebral pueden ser coadyuvantes eficaces del tratamiento de la pseudodemencia depresiva.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-7. Tratamiento de la enfermedad bipolar 16-7. Tratamiento de la enfermedad bipolar

Si es recurrente y se utiliza litio, el control deberá ser mayor que en otras edades.

La incidencia de la enfermedad bipolar disminuye con la edad, siendo en la población mayor de 65 años de 0,4 %, constituyendo un 10 % de todos los trastornos afectivos de los gerontes.

Los pacientes que presentan su primer episodio maníaco en esta etapa de la vida, tienen como antecedente episodios depresivos recurrentes, según demuestran diferentes estudios realizados. La presencia de manía es indicador de enfermedad cerebral orgánica.

Los factores desencadenantes de manía son:

- Enfermedades cerebrales: traumatismos, tumores, enfermedades cerebrovasculares, infecciones, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer.

- Enfermedades sistémicas: déficit de vitamina B 12, policitemia, carcinoma pulmonar con producción de ACTH.

- Fármacos antidepresivos, corticoides, levodopa, yohimbina, tiroxina, amantadina, captopril, baclofen, hidralazina, fenitoína.

- Sucesos que generen estrés.

La manía en gerontes es clínicamente heterogénea, con menos excitación y más cuadros mixtos de depresión con agitación y agresividad que en los adultos jóvenes. Ellos presentan con mayor frecuencia delirios, alucinaciones y trastornos cognitivos. La incidencia de recaídas en los gerontes es alta, con una morbimortalidad mayor que la depresión. Se debe hacer diagnóstico diferencial con la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el delirium y la demencia.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-7. Tratamiento de la enfermedad bipolar / Anticíclicos

Anticíclicos

Litio

La disminución de la cantidad de líquido corporal y la disminución de la filtración glomerular, aumentan la concentración de litio plasmático. Se deben utilizar dosis 30 al 60 % menores que en los adultos jóvenes, comenzando con 75 a 150 mg/día. Los controles previos y durante el tratamiento deben ser estrictos, sobre todo los de la función renal y cardíaca, T3 y T4, calcemia y examen neurológico.

La litemia profiláctica es 0,4-0,7 meq/L.

Se debe considerar las interacciones con otros fármacos (diuréticos, antiinflamatorios no esteroides). (Ver Capítulo 6, anticíclicos). Los efectos adversos más comunes son (ver cap. 7, 7-12):

- Neurológicos: trastornos cognitivos, delirium, temblor, síntomas extrapiramidales, ataxia, incoordinación y nistagmo. La presencia de trastornos neurológicos o la administración conjunta con anticonvulsivantes o neurolépticos, pueden aumentar la neurotoxicidad.

- Endocrinológicos: hipotiroidismo.

- Gastrointestinales: irritación gastrointestinal.

- Cardiovasculares: inversión de la onda T del ECG, alargamiento del PR, arritmias ventriculares y frecuentemente bradicardia.

- Renales: disminución de la concentración glomerular, diabetes insípida.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-7. Tratamiento de la enfermedad bipolar / Anticíclicos / Anticonvulsivantes:

Anticonvulsivantes:

La carbamazepina puede producir sedación, confusión, ataxia, agranulocitosis y aumento de las enzimas hepáticas. Las arritmias cardíacas, la disminución de la T3 y T4 y la hiponatremia son más frecuentes que en adultos jóvenes.

Los efectos adversos del clonazepam son los de las benzodiazepinas .

No existen hasta la fecha estudios controlados con anticonvulsivantes en gerontes. Algunos estudios abiertos comprobaron la buena tolerancia del valproato con efectos sedativos y anticolinérgicos leves. El valproato inhibe el sistema enzimático hepático, por lo que puede aumentar la concentración de otras drogas. Es necesario el seguimiento con el hepatograma ya que se ha observado el aumento de las enzimas hepáticas (ver cap. 7, 7-13).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /

Psicofarmacología geriátrica / 16-8. Tratamiento de las psicosis

16-8. Tratamiento de las psicosis

Los antipsicóticos atípicos o sedativos pueden usarse en caso de síntomas de excitación o agresividad de origen demencial.

Los trastornos psicóticos de la tercera edad son la esquizofrenia, el trastorno delirante, los trastornos del estado del ánimo, la demencia y otros trastornos orgánicos cerebrales o secundarios a enfermedades médicas o al uso de fármacos. Los más comunes son los secundarios.

La esquizofrenia de comienzo tardío, después de los 45 años, es más frecuente en mujeres y se presenta con menos síntomas negativos. Los síntomas positivos y la respuesta a los neurolépticos son similares a la esquizofrenia de comienzo temprano. Desde la aparición de los primeros neurolépticos se ha hecho muy difícil comprobar las diferencias o ventajas clínicas de un antipsicótico sobre otro. Este hecho encaminó la búsqueda de nuevos antipsicóticos que conservaran la misma potencia terapéutica pero que poseyeran menores efectos adversos. La elección del antipsicótico más apropiado para la tercera edad debe tener en cuenta variables más complejas que en el adulto. En casos de urgencia, se puede iniciar el tratamiento con el psicofármaco que, históricamente, haya sido el más efectivo para ese paciente.

A continuación se mencionan algunos ítemes que se deberán tener en cuenta para la administración de antipsicóticos en esta etapa de la vida.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-8. Tratamiento de las psicosis / Elección del antipsicótico

Elección del antipsicótico

Los antipsicóticos son útiles en la tercera edad cuando hay productividad psicótica, pero también en cuadros de agitación, ansiedad, agresión, hostilidad, irritabilidad e insomnio.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-8. Tratamiento de las psicosis / Antipsicóticos típicos

Antipsicóticos típicos

Los síntomas paranoides son los más frecuentes, ya sea en la enfermedad de Alzheimer o en la depresión. El 33,5 % de pacientes con enfermedad de Alzheimer tiene síntomas psicóticos. Los clásicos fenotiazínicos (clorpromazina, levomepromazina) se emplean de acuerdo con el estado cardiovascular del enfermo, teniendo en cuenta sus antecedentes de hipotensión arterial e insuficiencia cardíaca y coronaria.

También resultan útiles los neurolépticos de transición (en especial, la timidazina). Se debe vigilar la posibilidad de inducir arritmias con dosis elevadas o en pacientes que padecen de hipotiroidismo.

La sedación puede aumentar la confusión en los enfermos con demencia; esta tranquilización juntamente con la desorientación provoca, a su vez, angustia y agitación. Cortar este circuito exige ajustes de dosis y fármacos que deben contrabalancearse entre sí.

Cuando se presentan síntomas delirantes y persecutorios en cuadros mentales orgánicos se preferirán los neurolépticos incisivos. Dentro de este grupo, se debe prestar atención a los efectos de la trifluoperazina, el haloperidol, el bromperidol y el zuclopentixol porque pueden desencadenar síndromes extrapiramidales latentes, no detectados antes de administrar la medicación. Las tasas de presentación de movimientos hiperquinéticos espontáneos en individuos de la tercera edad que no reciben medicación neuroléptica varía entre el 0 % y el 36 %. Tomando un valor medio de 18 %, la probabilidad de que se presenten efectos extrapiramidales con el uso de antipsicóticos es muy elevada.

En casos en los que coexisten síntomas de agitación y de delirio, se debe dar prioridad a la sedación. De no regularse adecuadamente la tranquilización del enfermo, el abordaje familiar psicoterapéutico o institucional será ineficaz. Por sus efectos de sedación, las fenotiazinas alifáticas (prometazina, clorpromazina, levomepromazina) continúan siendo los fármacos de elección dentro de los antipsicóticos típicos, frente a las benzodiazepinas, que producirán ataxia y riesgo de efectos paradójicos al ser necesario utilizarlas en dosis elevadas.

También se han utilizado los Beta-bloqueantes, el clonazepam, la carbamazepina y el valproato en casos de agresividad.

El diagnóstico de esquizofrenia residual, parafrenia, demencia y síndrome orgánico de la personalidad no significa que se deban emplear inevitablemente los neurolépticos.

Se debe tener presente que suspender la medicación antipsicótica que toma el paciente desde tiempo antes y a la cual se la responsabiliza por el deterioro de las funciones intelectuales o cognitivas que se desean explorar, puede llegar a ocasionar:

- a) recaídas de la enfermedad (rebrotos),
- b) síndromes de abstinencia (con aumento de los efectos secundarios neurovegetativos), y
- c) disquinesias

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-8. Tratamiento de las psicosis /
Antipsicóticos atípicos**

Antipsicóticos atípicos

Este grupo de antipsicóticos tiene las ventajas de producir con menor incidencia extrapiramidalismos y disquinesias tardías y la efectividad sobre los síntomas negativos, pero son escasos los estudios controlados realizados en gerontes.

La clozapina es un antipsicótico de buen efecto antidelirante y sedante en todas las etapas de la vida. La eficacia observada en la clínica es buena, ya sea en pacientes dementizados o no. Produce menos efectos extrapiramidales y disquinesia tardía. La hipotensión ortostática, la letargia, las complicaciones respiratorias y la agranulocitosis son más frecuente que en jóvenes, por lo cual su uso requiere de controles hematológicos semanales. Se deben considerar el riesgo de convulsiones y los efectos anticolinérgicos. Es útil en cuadros psicóticos y también en cuadros de agitación, inquietud y agresividad. Se debe comenzar con dosis bajas de hasta 6.25 mg/día e ir subiendo la dosis lentamente.

Con la risperidona, al igual que con clozapina, se observa una buena efectividad en pacientes dementizados y no dementizados. Produce menos trastornos cognitivos que el haloperidol. Mejora, como todos los antipsicóticos atípicos, los síntomas negativos de la esquizofrenia. A dosis bajas tiene una acción mejoradora del ánimo. Es útil en pacientes esquizofrénicos, esquizoafectivos, bipolares y dementes (ver cap. 3, 3-7).

Sus efectos adversos son los síntomas extrapiramidales, la hipotensión, el vértigo, la somnolencia, la agitación y el insomnio. A dosis bajas los efectos extrapiramidales son infrecuentes. Tiene poco efecto anticolinérgico. Se debe comenzar con 0,25 mg/día, hasta un máximo de 2-3 mg/día.

La olanzapina presenta buena tolerancia aun en pacientes con demencia ya que tiene pocos efectos anticolinérgicos y extrapiramidales. Es poco hipotensora y produce una sedación moderada. Los efectos adversos observados son: agitación, somnolencia, hostilidad, confusión y aumento de peso.

No habría cambios farmacocinéticos inducidos por la edad, con lo cual la dosis a utilizar es como en los adultos jóvenes (10-20 mg/día).

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-8. Tratamiento de las psicosis / Cambios
fisiológicos y farmacocinéticos**

Cambios fisiológicos y farmacocinéticos

La obesidad y la disminución del flujo hepático y de la filtración glomerular pueden producir acumulación del medicamento y de metabolitos farmacológicamente activos.

Así, por ejemplo, el haloperidol puede acumularse:

- a) por tener un tiempo largo de vida media.
- b) por almacenarse en el tejido adiposo, y
- c) por una deficiencia de excreción al no tener buena filtración glomerular, generalmente acentuada en el geronte por el uso de medicamentos con acción beta-bloqueante.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-8. Tratamiento de las psicosis /
Interacciones medicamentosas**

Interacciones medicamentosas

- 1) Drogas antihipertensivas. Las fenotiazinas disminuyen el efecto antihipertensivo de la reserpina, la clonidina, la alfa-metil-dopa y la guanetidina por competir en la recaptación neuronal de neurotransmisores. La asociación con clonidina y flufenazina produjo, en algunos casos, confusión y manía. Este fenómeno se debió a que se

potenció el efecto alfa-adrenérgico agonista de la clonidina con el bloqueo dopamínico producido por la flufenazina, lo que determinó un incremento de transmisores noradrenérgicos.

Estas drogas antihipertensivas pueden, a su vez, potenciar el efecto hipotensor ortostático de las fenotiazinas, que inhiben el reflejo vasopresor central y provocan el bloqueo de receptores alfa-adrenérgicos.

2) Sedantes, alcohol y antihistamínicos. Todos potencian el efecto hipotensor de las fenotiazinas y, a su vez, éstas interactúan con el alcohol.

3) Antidiabéticos orales. La clorpromazina disminuye el efecto antidiabético de la tolbutamida y puede inducir la aparición de un síndrome neuroléptico maligno.

4) Levodopa. Los neurolépticos disminuyen el efecto de la levodopa.

5) A nivel del citocromo P450 interactúan, según las diferentes isoenzimas, con 1A2, antidepressivos cíclicos, tacrina, zopiclona, metoclopramida, paracetamol, warfarina, propranolol, cafeína, teofilina, aminofilina, metoclopramida, con 2D6. antidepressivos cíclicos, IRSS, venlafaxina, beta-bloqueantes, antiarrítmicos, opiáceos, metoclopramida.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-8. Tratamiento de las psicosis / Dosificación y vías de administración

Dosificación y vías de administración

Si bien en los trastornos crónicos se debe comenzar con dosis 1/3 a 1/2 menores que las administradas a los adultos, tampoco deben ser demasiado bajas, ya que no se conseguirán los efectos terapéuticos buscados y sí, en cambio, aparecerán los colaterales.

Con la aparición de efectos secundarios se recomienda administrar las dosis repartidas en el día, en lo posible más de tres veces, con el fin de evitar los de efectos indeseables.

Se debe indicar la mayor dosis por la noche. La "dosis efectiva de mantenimiento" sólo se logrará entre los 7 y 30 días. La adecuación de las dosis es más precoz para las butirofenonas que para las fenotiazinas. Si no se observa mejoría a los 30 días después de haber cumplido las indicaciones médicas ("adherencia" o compliance), y la dosificación es adecuada, se considerará que la medicación ha fracasado. El fracaso de un antipsicótico no invalida el éxito de otro de composición química diferente.

Muchas veces es necesario utilizar los neurolépticos con vida media prolongada, cuando se torna difícil garantizar el cumplimiento de la medicación. Debe recordarse que algunos síndromes extrapiramidales se presentan tardíamente, y una vez administrado el preparado de acción retardada quizá sea necesario recurrir a tratamientos antiparkinsonianos que pueden empeorar el cuadro mental orgánico.

La excitación psicomotriz, ya sea de origen delirante o demencial, es una de las situaciones agudas más comunes que se presentan. Se utilizarán las preparaciones intramusculares o intravenosas. En general, las dosis parenterales tienen el doble de potencia que las que se administran por vía oral, y actúan rápidamente.

Si se realiza neuroleptización rápida por vía oral con haloperidol, es preferible llevar a cabo un monitoreo cardiológico, aunque el efecto cardiotoxico de las butirofenonas es menor en comparación con el de las fenotiazinas.

La presencia de somnolencia, obnubilación y confusión indicará la sobredosificación.

Una vez contrarrestada la sintomatología aguda, se procederá a buscar la dosis mínima efectiva, como se describió en el párrafo anterior.

En estos cuadros de excitación con diagnóstico de trastornos mentales orgánicos no es conveniente prescribir benzodiazepinas ni barbitúricos, aun los de acción ultracorta por vía intravenosa, debido a que pueden provocar ataxia cerebelosa, perturbaciones mnésicas reacciones paradójicas y, si existe el componente orgánico cerebral, es probable que se incremente la confusión mental por el aumento del consumo de oxígeno.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-8. Tratamiento de las psicosis / Efectos adversos de los antipsicóticos

Efectos adversos de los antipsicóticos

Dado que la posibilidad de la eficacia terapéutica es similar para todos los neurolépticos, es fundamental el conocimiento de estas acciones indeseables, ya que la elección del antipsicótico responde a la ecuación entre beneficio terapéutico/ riesgo de efectos colaterales.

Los antipsicóticos de alta potencia producen predominantemente síntomas extrapiramidales y los de baja potencia sedación excesiva, confusión, delirium, hipotensión ortostática y efectos anticolinérgicos centrales.

A continuación, nos referiremos a aquellos que son más importantes en la tercera edad.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-8. Tratamiento de las psicosis / Efectos
adversos de los antipsicóticos / A) Aparato cardiovascular**
A) Aparato cardiovascular

Hipotensión arterial. Es el efecto secundario más común del grupo fenotiazínico alifático (clorpromazina, levomepromazina, promazina) y piperidínico (pipotiazina, properciazina). Esta acción se debe al bloqueo de los receptores alfa-adrenérgicos periféricos. En casos graves, cuando la hipotensión no cede con la suspensión de la medicación, se debe recurrir a la reposición de líquidos y al uso de sustancias noradrenérgicas.

Alteraciones electrocardiográficas. El alargamiento del segmento QT, la aparición de la onda U y las alteraciones de la onda T son anomalías frecuentes.

El retardo de la repolarización ventricular QT no está vinculado a las alteraciones de la onda T. Este tipo de acción quinidínica es más común con las fenotiazinas que con las butirofenonas.

El poder analgésico de las fenotiazinas, en tratamientos prolongados, puede enmascarar el dolor de la lesión miocárdica, sin detectarse a tiempo el infarto de miocardio.

Arritmias. Se han descrito numerosos tipos de arritmia, pero sigue siendo la muerte súbita por fibrilación ventricular la que más preocupa. Sin embargo, los casos informados fueron medicados con dosis muy altas de clorpromazina (600-6000 mg) y de tioridazina (800 mg). Esta acción se atribuye al antagonismo que algunos neurolepticos poseen sobre el calcio, a semejanza de lo que ocurre con otras drogas similares bloqueantes de ese ion.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-8. Tratamiento de las psicosis / Efectos
adversos de los antipsicóticos / B) Efectos anticolinérgicos**
B) Efectos anticolinérgicos

El efecto muscarínico es el más común en los derivados fenotiazínicos. Incluye retención urinaria, trastornos de la acomodación visual, agravación de glaucoma, constipación, vértigo, etcétera.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-8. Tratamiento de las psicosis / Efectos
adversos de los antipsicóticos / C) Reacciones alérgicas**
C) Reacciones alérgicas

La agranulocitosis, la dermatitis fotosensible, los trastornos oculares y la hepatitis colostática son considerados fenómenos de idiosincrasia medicamentosa que no se presentan más frecuentemente que en jóvenes. Estos efectos pueden prevenirse, ya que su instalación depende de las dosis y de la duración del tratamiento. La revisión oftalmológica periódica y las determinaciones de laboratorio, en el caso de colostasis hepática, deben planificarse sistemáticamente.

En este último caso, es mejor determinar los ácidos biliares en plasma que las fosfatasa alcalinas, ya que aquellos normalmente circulan de forma enterohepática y su pasaje a la circulación sanguínea sugiere la existencia de colostasis intrahepática. La incidencia de disfunción hepática severa con clorpromazina llega al 1 %; sin embargo, los trastornos leves, que son más comunes, se deberían a un bloqueo de la membrana del hepatocito que produce inhibición de la secreción biliar.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-8. Tratamiento de las psicosis / Efectos
adversos de los antipsicóticos / D) Efectos neurológicos**
D) Efectos neurológicos

Entre los efectos extrapiramidales, la disquinesia precoz, que aparece en los primeros días de tratamiento; la acatisia, que debe diferenciarse de una agravación psicótica, y el síndrome parkinsoniano, que se presenta entre la primera y la cuarta semana, son síntomas habituales cuando se utilizan butirofenonas, tioxantenos y fenotiazinas piperazínicas.

El tratamiento será, en primer lugar, la disminución de la dosis. Solamente en casos de acentuarse la sintomatología se utilizarán anticolinérgicos, dado que este tipo de asociación incrementa el delirio, las alucinaciones y otros síntomas psicóticos. Es preferible el tratamiento con difenhidramina, diazepam o amantadina.

La disquinesia tardía es más frecuente en pacientes ancianos que en jóvenes, presentando este cuadro la mitad de los pacientes medicados con neurolepticos de alta potencia en el segundo año de tratamiento, y aún más en el tercero.

Los factores de riesgo para la presentación de la disquinesia tardía son: larga duración del tratamiento neuroleptico, historia de alcoholismo y presencia de temblores o movimientos anormales previos al tratamiento.

El mejor tratamiento de la disquinesia tardía y el síndrome de abstinencia por neurolépticos es realizar una adecuada profilaxis:

- 1) Ajustar las dosis iniciales.
- 2) Indicar la suspensión progresiva, una vez finalizado el tratamiento.
- 3) Realizar los cambios de dosificación siempre de forma gradual y lenta.
- 4) Utilizar en todos los casos dosis bajas clínicamente efectivas.

El síndrome neuroléptico maligno se puede presentar en pacientes gerontes y sobre todo en aquellos con deterioro orgánico, por ser más propensos a sufrir este síndrome potencialmente letal. Podría estar asociado con una rápida disminución de dopamina. Está caracterizado por síntomas extrapiramidales, hipertermia, agitación, confusión, leucocitosis, aumento de la creatinfosfoquinasa, inestabilidad autonómica e incontinencia. La frecuencia de aparición de este síndrome en pacientes tratados con neurolépticos es de 0,07 a 1,4%.

Se debe discontinuar el tratamiento con neurolépticos y realizar el tratamiento del estado general. Si hace falta, puede darse bromocriptina o amantadina. Para reinstalar el tratamiento se deben indicar neurolépticos de baja potencia, después de una espera de, por lo menos, dos semanas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial 16-9. Tratamiento del síndrome demencia

Aunque no existan pruebas clínicas irrefutables de eficacias farmacológicas, se recomienda utilizar el medicamento más apropiado, a fin de acompañar al deterioro mental, con un adecuado vínculo terapéutico del paciente-familia. De lo contrario el sentimiento de indefensión y muerte es causa de angustia y depresión.

Históricamente, se ha utilizado el término demencia para definir un cuadro en el cual se produce un deterioro progresivo, global e irreversible de las funciones psíquicas superiores (alteraciones cognitivas), asociado a hallazgos neuropatológicos específicos.

Plantear el tratamiento psicofarmacológico de las demencias de tipo Alzheimer puede convertirse en algo muy breve o muy extenso, según se analicen las drogas que han demostrado fehacientemente algo de utilidad o se detallan las innumerables experiencias con los fármacos que se encuentran en investigación. Ello se debe a que solamente la mejoría de los trastornos cognitivos en la clínica es la prueba de su utilidad.

Si, en cambio, deseamos mejorar los síntomas aislados o las conductas de las demencias degenerativas, lo explicitado en los párrafos anteriores demuestra que se dispone de un verdadero arsenal de medicaciones para ayudar al paciente y a la familia a sobrellevar esta larga enfermedad involutiva.

El DSM-IV detalla el concepto de demencia, y justifica su diagnóstico de la manera siguiente:

- a) El deterioro de la memoria se acompaña de un deterioro del pensamiento abstracto o de la capacidad de juicio, de otras alteraciones de las funciones corticales superiores o de un cambio de personalidad.
- b) Se ha llevado a cabo una investigación competente en busca de una causa orgánica específica.
- c) Se ha descartado todo diagnóstico de trastorno mental no orgánico potencialmente responsable de la alteración (por ejemplo, la depresión mayor, que explicaría el deterioro cognitivo). Las demencias pueden clasificarse según su origen:
 - Demencia degenerativa primaria tipo Alzheimer.
 - Demencia por infartos múltiples.
 - Demencia infecciosa (neurosífilis terciaria, meningitis tuberculosa y vírica, encefalitis vírica, sida, enfermedad de Jacob-Creutzfeld).
 - Demencias postraumáticas.
 - Demencia tóxico-metabólicas (uremia perniciosa, deficiencia de ácido fólico, hipotiroidismo, intoxicación por bromuro, postanoxia, posthipoglucemia).
 - Demencia por hidrocefalia normotensiva.
 - Demencia por enfermedades neurológicas (corea de Huntington, esclerosis múltiples, enfermedad de Pick, degeneración cerebelosa, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Parkinson).

La enfermedad de Alzheimer es la más común de las demencias, representando el 50-75 % de las mismas. En los últimos años su frecuencia se ha incrementado dramáticamente por el aumento de la expectativa de vida. La incidencia de los otros tipos de demencias es muchísimo menor: la demencia multiinfarto es del 17 %, la mixta (Alzheimer + multiinfarto) 14 %, la parkinsoniana 2%, la producida por otras enfermedades neurológicas 7 %, por trastornos psiquiátricos 1 %, quedando sólo un 7 % debida a causas desconocidas.

Clínicamente la enfermedad de Alzheimer tiene un curso insidioso y lentamente progresivo

a menos que halla un suceso en la vida del paciente que produzca una evolución abrupta, como puede ser una enfermedad médica o un duelo. Los subtipos para el DSM-IV son: con delirium, con síntomas psicóticos, con depresión o no complicada.

En 1984 el National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) y el Alzheimer Disease and Related Disorders Association (ADRDA), de acuerdo a McKhann y colaboradores, definieron los cuatro criterios para el diagnóstico de "probable Alzheimer":

- 1) presencia de demencia progresiva,
- 2) ausencia de alteración de la conciencia al momento del diagnóstico,
- 3) comienzo entre los 40 y 90 años,
- 4) ausencia de enfermedades sistémicas u otras enfermedades cerebrales que puedan por sí solas dar cuenta de la demencia.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial / Histopatología de la enfermedad de Alzheimer

Histopatología de la enfermedad de Alzheimer

No hay una histopatología patognomónica de la enfermedad de Alzheimer. Las lesiones presentes en esta enfermedad son comunes al envejecimiento y a síndromes demenciales de diferentes etiologías como la enfermedad de Parkinson, las demencias vasculares, el síndrome de Down, la demencia pugilística, etc. La diferencia histopatológica es la densidad de las lesiones, que son:

- Placas seniles: están constituidas por amiloide extracelular beta-A4, microglia y astrocitos.
- Degeneración neurofibrilar son proteínas hiperfosforiladas, en forma anormal, helicoidales, apareadas.
- Angiopatía amiloide en arterias medianas del cerebro.
- Pérdida de neuronas de manera predominante en zonas corticales, subcorticales y en hipocampo.

Histopatología de las demencias degenerativas

- Placas seniles (PS): Amiloide extracelular, glucoproteína de membrana A4.
- Degeneración neurofibrilar (DNF): Fosfoproteínas fosforiladas en forma anormal de alto PM (presentes normalmente en axones).
- Angiopatía amiloide en arterias medianas: Amiloide + DNF
- Pérdidas de neuronas de manera predominante en zonas corticales, subcorticales y en hipocampo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial / Histopatología de la enfermedad de Alzheimer / Etiopatogenia Etiopatogenia

Hay múltiples hipótesis que intentan explicar la etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer, y dan cuenta de procesos genéticos y neurobiológicos que se producen simultáneamente:

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial / Histopatología de la enfermedad de Alzheimer / Etiopatogenia / 1) Hipótesis amiloides:

1) Hipótesis amiloides:

- Anomalía de degradación de la proteína precursora de amiloide (APP): la proteína precursora llamada Pre-A4 o AAP (Amyloid Precursor Protein), codificada en el cromosoma 21 tiene de 695 a 770 residuos de aminoácidos, siendo un constituyente normal de las membranas neuronales normales. La proteína B-amiloidea A4 es el producto de una anomalía de la degradación de la APP, que debería ser clivada intra y

extracelularmente por una proteasa. Esta proteína anormal, que es insoluble, se deposita en los cuerpos y prolongaciones neuronales, constituyendo las placas seniles. La pregunta que aún no es posible responder es si es la responsable de la neurodegeneración o se acumula debido a ello.

Las placas seniles son esféricas extracelulares con fibrillas de 6 nm a 10 nm de proteína B-amiloidea (conocida como B/A4), que aparece como metabolismo anormal de degradación del mencionado precursor (APP). El depósito de la proteína B-amiloide está en relación directa con la edad, pero los síntomas clínicos con déficit cognitivo aparecen 50 años más tarde. Las placas seniles se forman más a nivel hipocámpico y menos en los núcleos subcorticales y las capas 11 y 111 del neocórtex.

- Anomalía de la apolipoproteína E (APO-E): esta proteína, que degrada la sustancia amiloide, se conforma anormalmente por una anomalía codificada en el cromosoma 19. Este defecto conduce a que el amiloide no se degrade adecuadamente y se deposite en las neuronas.

La apolipoproteína E desempeña un rol importante en el transporte, generación y clearance de los lípidos. El tejido cerebral contiene un alto nivel de mRNA de la Apo E. Por otra parte la concentración de esta lipoproteína en el LCR es mucho más elevada de lo que podría esperarse de una simple difusión a través de la barrera hematoencefálica, sugiriendo que la Apo E es sintetizada y secretada por los astrocitos cerebrales y los desórdenes del SNC y lesiones nerviosas periféricas, y favorece la mielinización, la depositación de la proteína betaamiloidea, la formación de las neurofibrillas y modifica la plasticidad neuronal.

Las síntesis de las distintas isoformas de la apolipoproteína E están regidas genéticamente por un gen que presenta 3 alelos comunes (2, 3 y 4) y determinan 6 genotipos en la población general: 2/ 2, 2/ 3, 2/ 4, 3/ 3, 3/ 4 y 4/ 4, codificantes de las principales isoformas de la Apolipoproteína E. El estudio de las variantes de la Apo E-4 se encuentra con mayor frecuencia en los pacientes con Alzheimer que en los controles de la población general, hallándose una mayor frecuencia genotípica del grupo Apo E-4/3 y 3/3. La asociación entre los genotipos y pacientes coinciden con la presencia de 1 o 2 alelos, constituyéndose en una variable alélica importante para la susceptibilidad del Alzheimer en la población general; su identificación marcaría un factor de riesgo en la instalación más temprana de la enfermedad. En consecuencia, la utilidad de la genotipificación de la apolipoproteína E sería beneficiosa como medio de investigación y en el futuro del diagnóstico para los individuos sintomáticos, en la subdivisión de pacientes con riesgo biológico y en el monitoreo de los agentes terapéuticos que conduzcan a una modificación de los caracteres clínicos tempranos de la enfermedad.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial /**

Histopatología de la enfermedad de Alzheimer / Etiopatogenia / 2) Hipótesis glutamatérgicas:

2) Hipótesis glutamatérgicas:

- degeneración neurofibrilar: el aumento de aminoácidos excitatorios produce un aumento de Ca intraneuronal, lo cual activa la proteasa C y produce cambios enzimáticos celulares. Esto lleva a la fosforilación anómala de las proteínas tan que toman la forma de neurofibrillas helicoidales dobles y generan la ruptura del citoesqueleto y la destrucción de la membrana neuronal.

A estos pares se suman otras proteínas, que en la enfermedad de Alzheimer -por acción de proteoquinasas diferentes- tienen un peso molecular y una distribución anormal, como los cuerpos de Hirano y las degeneraciones granulovasculares.

La degeneración neurofibrilar es mayor en el hipocampo y los núcleos subcorticales, y en las áreas asociativas del neocórtex en las capas III y V.

Hay estudios que demuestran que la muerte neuronal tiene un correlato directo con la degeneración neurofibrilar, no así con el número de placas seniles.

- formación de radicales libres: esta hipótesis excitotóxica es importante en los procesos degenerativos de diferentes trastornos psiquiátricos. El aumento del glutamato y del Ca intraneuronal dejan como producto de la actividad enzimática radicales de oxígeno libres. Estos dañan las organelas celulares, peroxidan los lípidos de membrana e influyen negativamente en la respiración y formación de energía mitocondrial, y conducen a la muerte neuronal.

El aumento de la actividad de la glutación superóxido dismutasa en cerebro, fibroblastos y glóbulos rojos, se interpreta como una respuesta compensatoria a un aumento de la demanda de captura de oxígeno.

Además, pareciera que los radicales libres contribuyen a la depositación del amiloide.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial / Histopatología de la enfermedad de Alzheimer / Etiopatogenia / 3) Hipótesis colinérgica:

3) Hipótesis colinérgica:

Numerosos estudios dan cuenta de que el trastorno cognitivo en la enfermedad de Alzheimer está relacionado con la disminución de la neurotransmisión colinérgica. La pérdida de neuronas en el núcleo basal de Meynert produce una disminución de las

PSIKOLIBRO

proyecciones colinérgicas a corteza e hipocampo. A favor de esta hipótesis está también que la administración de escopolamina produce alteraciones de la memoria similares a las de la enfermedad de Alzheimer. En estudios postmortem de cerebros de pacientes con este tipo de demencia se encontró un 40-90 % disminuida la colinoacetiltransferasa, enzima implicada en la síntesis de acetilcolina.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial / Histopatología de la enfermedad de Alzheimer / Etiopatogenia / 4) Hipótesis inmunológica:

4) Hipótesis inmunológica:

En la enfermedad de Alzheimer hay una hiperreactividad inmunológica.

Las citoquinas (interleuquinas 1 y 6) producidas por el aumento de la actividad de la microglía al depositarse el amiloide en las neuronas, que generan la degeneración neurofibrilar, aumentan en plasma. También se encuentran aumentadas la alfa-antiquimotripsina y la alfa-2 macroglobulina. Las citoquinas influirían en la regulación de la expresión genética de la APP y/o el proceso proteolítico colaborando en la producción de radicales de oxígeno libres, de allí la importancia de algunos estudios realizados con antiinflamatorios no esteroides.

La respuesta inflamatoria hace que los astrocitos y la microglía pasen a formar parte de las placas seniles.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial / Exámenes complementarios

Exámenes complementarios

- Análisis completo de sangre y orina
- Ionograma
- Análisis metabólicos
- Función tiroidea

- Dosaje de B12 y folato
- VDRL y HIV
- ECG
- Rx de tórax

La importancia de estos exámenes radica en el hecho de que hay un 15 % de las demencias que tienen un tratamiento específico para lograr su reversibilidad, si se logra definir correctamente el diagnóstico: encefalopatía, depresión, enfermedad tiroidea, infecciones del SNC (neurosífilis, meningitis), deficiencias vitamínicas (ácido fólico, B1 2), y lesiones estructurales (hematoma subdural, tumores, hidrocefalia).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial / Tests neuropsicológicos

Tests neuropsicológicos

Los tests son un instrumento útil en las demencias tanto para el diagnóstico diferencial como para evaluar el deterioro cognitivo y la respuesta a la medicación. Los más usados son: Examen Mental (MMSE, Mini-Mental State Examination, de Folstein), Escala de Memoria Subjetiva, Escala de Hachinski, Clinical Dementia Rating (CDR), Evaluación Clínica Global (CG1, Clinical Global Impression), Blessed Dementia Rating Scale (BDRS), Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Behaviour Rating Scale for Dementia (BRSD).

El MMSE es el más usado, ya que de una manera breve permite evaluar la atención, las memorias, la comprensión y la praxia en 10 a 15 minutos de entrevista, con un score que oscila de 0 a 30 puntos. Los pacientes que habitualmente se incluyen en los estudios clínicos tienen puntajes entre 10 y 26.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /

Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial /

Marcadores biológicos

Marcadores biológicos

Se encuentran en estudio diversos métodos de detección específica de esta enfermedad: marcadores en líquido cefalorraquídeo y plasma, marcadores extraneuronales, neuroimágenes, déficits de neurotransmisores y estudios genéticos. No hay diagnóstico de certeza de la enfermedad de Alzheimer y el diagnóstico en vida es por exclusión.

Hay marcadores potenciales positivos y negativos: los positivos reflejan el proceso patológico de la enfermedad y los negativos muestran la patología no relacionada con la enfermedad de Alzheimer y pueden servir para diagnosticar casos de demencia mixta y demencia vascular.

Sin embargo la enfermedad de Alzheimer se puede desarrollar sin la presencia de la Apo E-4, lo que hace que el test no tenga la sensibilidad necesaria para los procedimientos de screening.

Recientemente se ha podido aislar una secuencia genética de nucleótidos en tejidos cerebrales con enfermedad de Alzheimer. La misma es la AD7c-NTP-cDNA de 1.442 nucleótidos. Esta secuencia se pudo preparar comercialmente y radioligarla a anticuerpos monoclonales. Ello permite la especificidad del test, con esta secuencia proteica, dosable en líquido cefalorraquídeo por punción lumbar, en portadores de comienzo reciente o avanzado de la enfermedad de Alzheimer.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial / Marcadores extraneuronales

Marcadores extraneuronales

Se ha confirmado la presencia de depósitos amiloides en meninges, células endoteliales, hígado, riñón y músculo cardíaco, así como reacción inmunoquímica a los filamentos helicoidales en cultivos de fibroblastos de piel.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial / Neuroimágenes

Neuroimágenes

La tomografía por emisión de fotones (SPECT) demuestra hipometabolismo cerebral en las demencias. El hipometabolismo precede a los signos clínicos. Con la tomografía por emisión de protones (PET), se observa una disminución del flujo cerebral, del consumo de glucosa y de receptores nicotínicos sensibles a la acetilcolina. El hipometabolismo es de un 50 % en relación con sujetos normales y produce asimetrías en el neocórtex, especialmente en las zonas asociativas cortico-corticales, y predominantemente en la zona: parietotemporal.

Los déficit en el hemisferio izquierdo producen alteraciones predominantes del lenguaje, y en el hemisferio derecho, trastornos visuoespaciales. En la resonancia magnética nuclear de cerebro se observa atrofia cortical y subcortical, atrofia del hipocampo importante, agrandamiento de los ventrículos laterales y leucocariosis.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial / Neuroimágenes / Deficit de neurotransmisores

Deficit de neurotransmisores

La colina, la acetiltransferasa, la acetilcolinesterasa, la serotonina, el GABA, la noradrenalina, la dopamina y los diferentes neuropéptidos están reducidos en su actividad.

El dosaje de ácido homovanílico en LCR (metabolito de la dopamina) se reduce al 33 % en la enfermedad de Alzheimer, y al 77 % cuando se asocia la enfermedad de Parkinson a la primera. Participan de estas disminuciones en LCR el ácido 5-hidroxiindolacético (metabolito de la serotonina) en el 22 y la acetilcolinesterasa (metabolito de la colina), en el 27 % (84).

En cambio, el sistema excitador cortical glutamatérgico está aumentado, y provoca toxicidad neuronal a través del aumento del calcio intracelular. El glutamato en concentraciones-normales tendría un papel en la ontogénesis y la plasticidad neuronal. En

concentraciones aumentadas sería tóxico al actuar en el nivel del ARNm.

Las MAO A y B están aumentadas.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial /
Anomalías genéticas**

Anomalías genéticas

Los estudios actuales tienden a la realización de un mapa genético de la enfermedad de Alzheimer y ya se han encontrado cuatro cromosomas implicados. Se observó que los pacientes con síndrome de Down desarrollan, de forma frecuente, demencia entre la tercera y cuarta década de la vida. Hay múltiples hipótesis por confirmar sobre la relación entre estas dos patologías y el cromosoma 21. Existen estudios, que demuestran que en los pacientes con síndrome de Down, que no desarrollan demencia, el SPECT muestra igualmente imagen de hipoflujo temporoparietal. Las anomalías genéticas encontradas hasta el momento son:

1. El riesgo de enfermedad en la descendencia directa llega al 20-50 %.
2. No hay duplicación en el cromosoma 21, a diferencia del síndrome de Down (no hay trisomía).
3. Falta de codificación genética de la proteína A4, gene GART (productor de un exceso de purinas) y gene SOD (productor de un exceso de radicales libres).
4. La predisposición genética para la mutación del APP se encuentra en el brazo del cromosoma 21, loci D 21/513/16/1/11, con transmisión dominante autosómica.
5. La anomalía de la apolipoproteína E-4 está codificada en el cromosoma 19, y está implicada en el comienzo temprano de la enfermedad; su rol en la etiopatogenia aún no se conoce.
6. En los cromosomas 14 y 1 están codificadas las mutaciones de dos proteínas: la

SIS2 (presenilina 1) y la STM2 (presenilina 2) respectivamente, que están implicadas en el Alzheimer de comienzo temprano y, que determinan cambios en los canales iónicos de membrana, en el transporte de proteínas intracelular y en la diferenciación celular.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial /
Subtipos de la enfermedad de Alzheimer**

Subtipos de la enfermedad de Alzheimer

Actualmente, teniendo en cuenta la heterogeneidad de la enfermedad, la discusión se centra en si existen subtipos o si hay estadios más o menos acelerados de un mismo tipo. Diversos estudios llevados a cabo al respecto sostienen la hipótesis de que hay síntomas que marcan un pronóstico de deterioro precoz. Hay dos formas de expresión de la enfermedad de Alzheimer: la enfermedad de Alzheimer de tipo presenil y la de tipo senil.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial /
Tratamiento psicofarmacológico**

Tratamiento psicofarmacológico

A) Tratamiento de la disfunción de la neurotransmisión

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial /
Tratamiento psicofarmacológico / A) Tratamiento de la disfunción de la
neurotransmisión**

A) Tratamiento de la disfunción de la neurotransmisión

Es en realidad el tratamiento de la ansiedad, de la depresión, de los síntomas psicóticos, de la agresividad, de la hiperactividad, del insomnio y del trastorno cognitivo.

Drogas que actúan sobre la línea colinérgica:

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial /
Tratamiento psicofarmacológico / A) Tratamiento de la disfunción de la
neurotransmisión / 1. Precusores de colina.**

1. Precusores de colina.

La colina ha dejado de utilizarse, ya que su corta vida media impedía su efectividad. La lecitina produce una elevación de colina plasmática e intraeritrocitaria. Ello se debería a un aumento de la fosfatidilcolina plasmática y del ácido fosfatídico eritrocitario, medido por una fosfolipasa D de membrana. Se pensó que estos efectos serían posibles en el nivel neuronal, lo cual no se cumplió, ya que el daño neuronal preexistente dificulta la síntesis de acetilcolina cerebral. Tiene poco efecto en la clínica.

La 4-amino-piridina inhibe los canales de potasio, prolonga el potencial de acción y aumenta la entrada de calcio celular, todo lo cual estimularía la liberación de neurotransmisores. No está probada su utilidad clínica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /

**Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial /
Tratamiento psicofarmacológico / A) Tratamiento de la disfunción de la
neurotransmisión / 2. Uso de inhibidores de la colinesterasa**

2. Uso de inhibidores de la colinesterasa

La fisostigmina tiene una vida media corta y un pasaje errático a través de la barrera hematoencefálica. Las náuseas y los efectos anticolinérgicos son los más molestos.

La tacrina o tetra-hidro-aminoacridina (THA): es un inhibidor reversible de la colinesterasa. Tiene un efecto directo sobre los receptores muscarínicos y nicotínicos. Actúa en la postsinapsis, lo cual sería favorable, ya que las neuronas dañadas en la enfermedad de Alzheimer son las presinápticas. Bloquea los canales de potasio provocando el aumento del potasio intracelular, lo cual prolonga el potencial de acción en las neuronas piramidales del hipocampo.

Disminuye la recaptación de noradrenalina y de serotonina en el córtex y de dopamina en el núcleo estriado en ratas. Demostró eficacia, en comparación con placebo, en las demencias degenerativas leves o moderadas, no así en las demencias asociadas a la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington o el multiinfarto.

Desde 1981, 8 estudios controlados con placebo en combinación o no con lecitina mostraron resultados controvertidos. En algunos la mejoría era notoria y en otros no había cambios significativos.

La tacrina se metaboliza en el hígado (en el citocromo P450 del sistema 1A2), tiene una vida media de 2-4 horas.

Los efectos secundarios más graves de la tacrina son las náuseas y los vómitos (14 %) y la elevación de enzimas hepáticas, especialmente la transaminasa glutámico-oxalacética, en un 40 % de los casos estudiados. En general el aumento de enzimas hepáticas se produce dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. Es más frecuente en mujeres. Discontinuado el tratamiento las enzimas vuelven a límites normales en 4 a 6 semanas. Se deben hacer controles de las enzimas semanalmente, las primeras 6 semanas, luego mensualmente por dos meses y luego cada 3 meses. El aumento de dosis debe ser de 40 mg cada 6 semanas.

Dentro de los efectos secundarios más comunes aparecen las náuseas, los vómitos, el dolor abdominal, la anorexia, la bradicardia, las mialgias y la ataxia. Está contraindicada en la úlcera péptica, el asma, la bradicardia y la insuficiencia hepática.

La rivastigmina (SDZ ENA 713) es un inhibidor de la acetilcolinesterasa cerebral selectivo, tipo carbamato. Su propiedad de inhibición pseudo-irreversible hace que, aun eliminada la droga, la inhibición de la acetilcolinesterasa persista.

La vida media es de una hora y la duración de su acción es de 10 horas. Ello se debe a que en el caso de la unión de la acetilcolina a la enzima en el sitio acetato, la hidrólisis es rápida y la enzima se regenera en microsegundos. En cambio, la disociación de la droga de; sitio carbamato es mucho más lenta y, en el mismo proceso es desdoblada

dando como producto un compuesto fenólico que se elimina por riñón.

Tiene selectividad por la acetilcolinesterasa central, con escasa inhibición sobre la periférica. Inhibe sólo un 30-40 % de la acetilcolinesterasa periférica.

En estudios experimentales se comprobó que su efecto se ejerce en corteza e hipocampo. Pareciera, además, que podría disminuir la formación de APP.

La rivastigmina se absorbe completamente por vía oral, con un pico máximo una hora después de su administración. Se une de manera débil a las proteínas plasmáticas y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Su metabolismo es por hidrólisis, por las esterases implicadas en su mecanismo de acción. El 90 % se elimina, en 24 horas, por vía renal. Debido a su metabolización hepática, tiene un bajo índice de interacción medicamentosa.

El programa de ensayos clínico ADENA (Alzheimer's Disease Treatment con ENA-713), se realizó de forma multicéntrica en Alemania, Canadá, Estados Unidos, Francia e Inglaterra. Incluyó alrededor de 3.000 pacientes asignados a rivastigmina y 1.100 al placebo, durante 26 semanas de tratamiento. El 40 % de los pacientes fueron mayores de 75 años. El 85 % presentó enfermedades concomitantes y recibió otras medicaciones, simultáneamente. Se utilizaron varias escalas, en especial la subescala cognitiva de las Adas (Alzheimer's Disease Assessment Scale). Ella mide puntajes de las áreas de la memoria, razonamiento, lenguaje y orientación.

Los cambios en la calidad de vida evaluados por la escala de deterioro progresivo (PDS), fueron significativamente mejores en el grupo tratado con rivastigmina cuando se usaron las dosis más altas.

Se demostró su eficacia en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada, a través de los test cognitivos y en los de funcionamiento global, siendo las dosis más efectivas entre 6 y 12 mg.

Los predictores de respuesta favorable serían los siguientes:

- estadio de enfermedad leve a moderado;
- comienzo tardío, y
- ausencia de Apo E, alelo 4.

Los efectos adversos descritos fueron leves y abarcaron náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, cefaleas, mareos, temblor, fatiga, agitación e insomnio.

La dosis inicial es 3 mg/día en dos tomas, hasta ascender de manera gradual a una dosis máxima de 12 mg/día. La respuesta terapéutica es lineal, ya que el aumento de dosis aumenta la eficacia clínica. Es conveniente su administración durante las comidas, para disminuir la incidencia de los efectos adversos.

El donepezil es un inhibidor reversible de la colinesterasa, más potente que la tacrina.

En 2 estudios doble ciego que englobaron a 900 pacientes de 50 a 94 años con demencia leve a moderada, se observó mejoría cognitiva o detención del declinamiento evaluada por las escalas ADAS y por el MMSE durante 15 y 30 semanas. Los dosis utilizadas fueron 5-10 mg /día. El donepezil se absorbe casi en un 100 % por vía oral, tiene un pico entre las 3 y 4 horas luego de su ingestión, se une a las proteínas plasmáticas en un 96 % aproximadamente, sin desplazar a otra drogas en su unión a las mismas, se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 por el 2D6 y el 3A4 en forma lenta y no saturable. No se conoce aún si puede inducir, en algún grado, el sistema enzimático hepático pero los inductores a nivel 2D6 y 3A4 pueden aumentar la eliminación del donepezil. Otra parte se excreta por vía renal. Su vida media es de 70 horas lo que permite su administración en una sola toma diaria.

Los efectos secundarios son náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, insomnio, fatiga y calambres. La bradicardia, el síncope, el aumento de la acidez gástrica, el broncoespasmo y las convulsiones son poco frecuentes. Parece que existe una tolerancia a los efectos indeseables en dosis altas (10 mg/día), ya que a las 6 semanas se aprecia una reducción importante de los mismos.

El metilfonate es un inhibidor irreversible de la colinesterasa, de acción relativamente selectiva sobre la butirilcolinesterasa. Pese a tener una vida media de 2.5 hs., su efecto inhibitorio sobre la enzima persiste durante 50 días, Los estudios clínicos realizados durante 12 y 26 semanas demostraron la superioridad de la droga frente al placebo. La mayor eficacia fue en dosis altas (60-80 mg/día), que en dosis bajas (30-60 mg/día) (25b). Otros compuestos en investigación son la galantamina, el huperzine A y B y la hetilfisostigmina.

La administración de agonistas colinérgicos (betanecol, arecolina, minaprina, nicotina) es controvertida (98).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial / Tratamiento psicofarmacológico / A) Tratamiento de la disfunción de la neurotransmisión / 3. Drogas que actúan sobre la línea aminérgica:

3. Drogas que actúan sobre la línea aminérgica:

La selegilina o L-deprenyl actúa sobre el déficit de aminas y tendría acción antioxidante. Hay 6 estudios a doble ciego con 500 pacientes de los cuales 5 muestran que es superior a placebo y 1 mostró mejoría cognitiva significativa. La dosis es de 5 a 10 mg/día.

El efecto secundario más frecuente es la hipotensión ortostática. Otros son: la irritabilidad, la ansiedad y como todos los IMAO puede producir crisis hipertensivas (98,107). La clonidina y la guanfacina no mostraron efectos significativos (ver cap. 15).

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial /
Tratamiento psicofarmacológico / A) Tratamiento de la disfunción de la
neurotransmisión / 4. Combinaciones**

4. Combinaciones

Las combinaciones más usuales son un inhibidor de la colinesterasa (tacrina, donepezil) con: agentes colinérgicos (colina, lecitina), serotoninérgicos (fluoxetina, citalopram, sertralina), nor-adrenérgicos (desimipramina, yohimbina, clonidina) o dopaminérgicos (bromocriptina, haloperidol)

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial /
Tratamiento psicofarmacológico / B) Tratamiento del trastorno del
metabolismo neuronal (Neuroprotectores)**

**B) Tratamiento del trastorno del metabolismo neuronal
(Neuroprotectores)**

- 1) Fosfatidilserina
- 2) Acetil-1-carnitina
- 3) Gangliósidos
- 4) Antagonistas del N-Metil-D-Aspartato (NMDA)
- 5) Bloqueantes de calcio
- 6) Nootropos
- 7) Idebenona
- 8) Bifemelano
- 9) Estrógenos
- 10) Vitamina E
- 11) Antiinflamatorios
- 12) Factor de crecimiento neuronal

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial /
Tratamiento psicofarmacológico / B) Tratamiento del trastorno del
metabolismo neuronal (Neuroprotectores) / 1) Fosfatidilserina**

1) Fosfatidilserina

Es un fosfolípido naturalmente presente en la capa interna de las membranas neuronales. La fosfatidilserina es un glicerofosfolípido natural, obtenido del tejido nervioso bovino. Luego de su administración oral, los niveles plasmáticos alcanzan una meseta entre 1 y 4 horas después de la administración. Atraviesa eficientemente la BHE y va a ubicarse en el lugar de la fosfatidilserina endógena.

Dentro del SNC hay múltiples reacciones influenciadas por la presencia de este fosfolípido: la activación de la bomba de sodio; la estimulación enzimática de la tirosinohidroxilasa y la proteínquinasa C; la modulación de receptores benzodiazepínicos y de glutamato y la normalización de los niveles de aluminio, zinc y cobre.

Las modificaciones estructurales neuronales producen aumento de los neurotransmisores: aumentan el ácido homovanílico y la serotonina en el LCR, y disminuiría la atrofia de neuronas colinérgicas.

En pacientes con enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto o enfermedad de Parkinson y depresiones moderadas hubo mejorías del deterioro cognitivo, de la inhibición y de los síntomas depresivos.

La dosis es de 200 a 400 mg/día.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial /
Tratamiento psicofarmacológico / B) Tratamiento del trastorno del
metabolismo neuronal (Neuroprotectores) / 2) Acetil-1-carnitina**

2) Acetil-1-carnitina

Considerada como un agente colinérgico, sin embargo es un transportador fisiológico de los ácidos grasos libres a través de la membrana mitocondrial por intermedio de la acetil-1-CoA. Se pudo observar el decremento del pigmento de lipofuscina y un aumento de la función colinérgica en demencias moderadas.

Se la ha ensayado clínicamente en dosis de alrededor de 2 g/día durante períodos que

PSIKOLIBRO

llegaron al año de duración. Los resultados comparativos evidencian mejorías en demencias moderadas con los tests que evaluaban la cognición y la psicomotricidad, no así los estados afectivos. En otro estudio comparativo con placebo de 130 pacientes, durante un año, se observó un menor deterioro con los tests de atención y praxia, en comparación con el placebo.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial /
Tratamiento psicofarmacológico / B) Tratamiento del trastorno del
metabolismo neuronal (Neuroprotectores) / 3) Gangliósidos**
3) Gangliósidos

Actúan sobre la denominada neuroplasticidad. Se llama así a aquellos mecanismos adaptativos que tratan de recobrar la función normal después de daños neuronales. Se observó que la glia puede sintetizar neuroesteroides que actúan sobre las neuronas dañadas.

El monogangliósido GM1 y los nuevos compuestos, como la N-dicloroetilesfingosina (LIGA 20) y la N-acetilesfingosina (LIGA 4) de acción más potente, evitan la acción neurotóxica del calcio ionizado, incorporado a la célula por la activación de los receptores debido a los aminoácidos excitatorios.

Se los encuentra como componentes de las membranas neuronales en forma de glicolípidos, y se los usó como reconstituyentes en los casos de daños medulares y cerebrales en animales de experimentación.

Son de mayor utilidad en las demencias de causa vascular, debido a que en ellas se observa un aumento de los receptores glutaminérgicos.

Lamentablemente, el pasaje a través de la barrera hematoencefálica es errático, y las evidencias de mayor efectividad aparecen cuando se administran por vía intravenosa o intratecal.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial /
Tratamiento psicofarmacológico / B) Tratamiento del trastorno del
metabolismo neuronal (Neuroprotectores) / 4) Antagonistas del
N-Metil-D-Aspartato (NMDA)**
4) Antagonistas del N-Metil-D-Aspartato (NMDA)

La milacemida no demostró ser eficaz y la cicloserina produjo leve mejoría.

La memantina es un antagonista NMDA no competitivo. Bloquea el canal de calcio de dicho receptor, con lo cual frena la entrada masiva de calcio a las neuronas y la excitotoxicidad que éste produce. Además es un agonista del receptor AMPA. En estudios a doble ciego se observó mejoría cognitiva y de la conducta.

Los efectos secundarios son: vómitos, inquietud, mareos, vértigo y cansancio.

La dosis es 15-20 mg/día.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial /
Tratamiento psicofarmacológico / B) Tratamiento del trastorno del
metabolismo neuronal (Neuroprotectores) / 5) Bloqueantes cálcicos**
5) Bloqueantes cálcicos

Han tenido un desarrollo importante en los últimos años, a través de la farmacología cardiológica en Alemania y Suiza, al poder utilizarse las dihidropiridinas, en especial la nifedipina, como bloqueantes cálcicos con acción antihipertensiva.

Al sintetizarse la nimodipina, que tiene facilidad de cruzar la barrera hematoencefálica, su uso como antagonista cálcico se extendió a la patología vascular cerebral y, finalmente, a la demencia.

Se ha podido demostrar que, en sujetos normales, los receptores al glutamato y al aspartato son importantes para el aprendizaje, y que los canales al calcio se abren para aumentar la fosforilización a su requerimiento. Sin embargo, en la demencia, se produce un aumento innecesario del calcio por la acción excitatoria de los glutamatos, con aumento de la permeabilidad de los denominados canales L neuronales, que llevaría a un aumento de la disponibilidad del ion para la formación de sustancia amiloidea o neurofibrillas.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial /
Tratamiento psicofarmacológico / B) Tratamiento del trastorno del
metabolismo neuronal (Neuroprotectores) / 6) Nootropos**
6) Nootropos

PSIKOLIBRO

El piracetam y el aniracetam son derivados del GABA.

En estudios efectuados en sujetos normales con piracetam se pudo comprobar que aumentan el aprendizaje. En un experimento realizado con estudiantes, a los que se les hacía escuchar dos mensajes diferentes uno con el oído derecho y otro con el izquierdo, las frases escritas, luego de terminar de escucharlas, fueron 15 % más recordadas en los estudiantes que tomaron piracetam comparados con los que no recibieron el nootropo. El estudio más reciente, de 1993, mostró a largo plazo disminución del declinamiento cognitivo, en altas dosis.

El aniracetam actúa de manera selectiva sobre los receptores glutamatérgicos AMPA, produciendo un retardo en el cierre de los canales ionotrópicos, incrementando así la respuesta eléctrica postsináptica y activando la potenciación a largo plazo (LTP, Long Term Potentiation) en el hipotálamo, cerebelo y corteza. Protege a las neuronas de la excitotoxicidad por exceso de glutamato implicado en el aprendizaje y se lo postula como neuroprotector de la neurotransmisión colinérgica.

El LTP se caracteriza por la activación simultánea de la pre y postsinapsis, lo que permite una mayor fijación de los engramas. Los engramas son los cambios neuronales que se producen durante el proceso de fijación de la memoria (considerada como tal el registro, fijación y consolidación de una conducta aprendida) (ver cap. 1, 1-19).

Es necesario, a nivel postsináptico, la activación de los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) -que por vía glutamatérgica activan los canales iónicos y permiten la entrada del calcio- y, a nivel presináptico, el aumento del glutamato. Luego continuará la cadena de fijación, a través de la activación de las proteinoquinasas y calmodulina-Ca dependientes. El componente lento del LTP, depende de los receptores NMDA en tanto que el rápido de los receptores AMPA (alfa amino 3- hidroxilo, 5-metil, 4-isoxasol propiónico). El AMPA presenta dos subtipos de receptores, uno rápido (que potencia la estimulación) y otro lento, ambos regulan la entrada del sodio y la salida del potasio. El aniracetam modifica el fenómeno del LTP al prolongar la entrada del calcio y facilitar este tipo de respuesta de neuroplasticidad, donde se coactivan las neuronas.

Se absorbe por vía oral, tiene un pico plasmático a las 3.5 horas de su ingestión, se une a la albúmina plasmática en un 67 % y se metaboliza en hígado por intermedio de 2 metabolitos activos. En estudios a doble ciego el aniracetam produjo mejoría cognitiva y del comportamiento objetivado por medio de tests neuropsicológicos, a lo largo de 6 meses de estudio. Los efectos adversos son: ansiedad, inquietud e insomnio y en menor proporción epigastralgia, cefalea, somnolencia, astenia y vértigo.

La dosis es de 1500 mg/día.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /

Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial / Tratamiento psicofarmacológico / B) Tratamiento del trastorno del metabolismo neuronal (Neuroprotectores) / 7) Idebenona

7) Idebenona

Es un compuesto derivado de la benzoquinona, sintetizado en 1982 en el Japón. Los estudios de efectividad clínica comparativos con otras drogas y su efecto beneficioso en pacientes con déficit cognitivo, en especial los originados por multiinfarto o por accidentes cerebrovasculares, se desarrollaron a partir de 1987.

Estudios experimentales demostraron que la idebenona es capaz de restaurar la cadena respiratoria mitocondrial, capturando radicales libres y protegiendo, por su acción antioxidante, la vía de degradación del NADH Citocromo-G-reductasa, de manera superior a la de la vitamina E.

Inhibe la agregación plaquetaria, la síntesis de prostaglandinas y el tromboxano B2. Incrementa el turn-over de serotonina, noradrenalina y acetilcolina; aumenta la utilización de la glucosa del ATP y disminuye los niveles de lactato.

La idebenona posee una vida media de 13-21 horas, lo cual permite administrarla una vez por día en dosis de 90-100 mg diarios. Se cree que es más útil hacerlo a continuación de la ingesta alimentaria para disminuir la competencia plasmática con su metabolito inactivo. Su excreción se realiza por las vías renal y hepática.

Los efectos secundarios son infrecuentes (rash cutáneo, náuseas, epigastralgia, diarrea, pérdida del apetito, temblor, insomnio, mareos, cefaleas y aumentos reversibles de las transaminasas hepáticas y fosfatasa alcalina).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /

Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial / Tratamiento psicofarmacológico / B) Tratamiento del trastorno del metabolismo neuronal (Neuroprotectores) / 8) Bifemelano

8) Bifemelano

El bifemelano mejora los trastornos cognitivos a través de su acción antioxidante, mejora el metabolismo neuronal e incrementa la neurotransmisión colinérgica. Tendría, además, una acción antianóxica (110).

Sus efectos adversos son: náuseas, anorexia, somnolencia, cefaleas, cansancio y reacciones de hipersensibilidad.

La dosis diaria es de 150 mg/día.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial /
Tratamiento psicofarmacológico / B) Tratamiento del trastorno del
metabolismo neuronal (Neuroprotectores) / 9) Estrógenos**
9)Estrógenos

Está en estudio el rol de los estrógenos en la enfermedad de Alzheimer, ya que se vio en mujeres posmenopáusicas un aumento del riesgo de enfermar y, que la terapia estrogénica de reemplazo sería por el contrario protectora.)

Algunos mecanismos postulados por los cuales los estrógenos influirían en lo cognitivo son:

- aumentan la actividad de la colina acetiltransferasa en corteza frontal, amígdala e hipocampo.
- aumentan los receptores muscarínicos en hipocampo y los disminuyen en área preóptica.
- en algunas zonas cerebrales actúan como agonistas colinérgicos, aumentan la actividad de la noradrenalina y de la serotonina y colaboran en la neurotransmisión excitatoria que implican al NMDA.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial /
Tratamiento psicofarmacológico / B) Tratamiento del trastorno del
metabolismo neuronal (Neuroprotectores) / 10) Vitamina E**
10) Vitamina E

La vitamina E tiene efecto antioxidante. Se observó en un estudio reciente a doble ciego con 341 pacientes a dosis de 1000 UI/día, una declinación del deterioro cognitivo. Hay estudios que aconsejan la dosis de 400 UI/día.

En estudios animales se vio que retarda la degeneración neuronal. Los efectos secundarios no están aún bien determinados, siendo algunos de ellos los siguientes: alteración de la coagulación en pacientes con déficit de vitamina K, aumento de las caídas y síncope.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /

**Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial /
Tratamiento psicofarmacológico / B) Tratamiento del trastorno del
metabolismo neuronal (Neuroprotectores) / 11) Antiinflamatorios**
11)Antiinflamatorios

Existen estudios clínicos en los últimos años con ibuprofeno, indometacina, aspirina y prednisona, que muestran efectos beneficiosos. Hay en curso un estudio acerca del mecanismo de los antiinflamatorios en la enfermedad de Alzheimer y de la duración adecuada del tratamiento.

Otras drogas que siguen siendo estudiadas son la colchicina, la hidroxicloquina, metotrexate y las sales de oro. Con prednisona y colchicina se observó disminución del declinamiento cognitivo, y con hidroxicloquina se constató una disminución de los niveles en plasma de Beta 4.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-9. Tratamiento del síndrome demencial /
Tratamiento psicofarmacológico / B) Tratamiento del trastorno del
metabolismo neuronal (Neuroprotectores) / 12) Factor de crecimiento neuronal**
12)Factor de crecimiento neuronal

No hay fármacos que actúen sobre el crecimiento neuronal o sobre sus receptores. Los factores del crecimiento neuronal y fibroblástico están en vías de experimentación, ya que deben ser administrados por vía intratecal. En el caso de una paciente con demencia a la que se le administró el factor de crecimiento por bomba intratecal durante 3 meses, se logró una mejoría del EEG, y en los estudios con tomografía por emisión positrónica se comprobó un incremento de los receptores nicotínicos.

Sin embargo, se puede favorecer la producción de la proteína beta amiloidea. Con respecto a los implantes de fibroblastos productores del factor de crecimiento neuronal, está en fase de experimentación en animales.

Si bien hay datos que muestran la implicancia del factor genético en la etiología de la enfermedad de Alzheimer, la expresión fenotípica de la enfermedad depende de la interacción de lo genético con factores individuales y ambientales que todavía no se conocen.

PSIKOLIBRO

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología geriátrica / 16-10. Consideraciones generales del
tratamiento**

16-10. Consideraciones generales del tratamiento

Hasta la actualidad, las drogas de eficacia probadas en la enfermedad de Alzheimer son los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la combinación de estas drogas con otras que actúen sobre la misma u otras líneas de neurotransmisores.

Se pueden asociar los inhibidores de la acetilcolinesterasa (tacrina, donepezil, rivastigmina) con:

- a) anticolinérgicos (lecitina, nicotina);
- b) aminérgicos (IMAO, desimipramina, nortriptilina, clonidina);
- c) serotoninérgicos (IRSS, moclobemida, risperidona);
- d) dopaminérgicos (L-deprenyl, bromocriptina, neurolépticos);
- e) antioxidantes (idebenona, vitamina E);
- f) antiinflamatorios (aspirina, ibuprofeno, prednisona).

Si se trata de la enfermedad de Alzheimer leve, las demencias de tipo vascular o de otras causas no degenerativas, los moduladores glutamatérgicos (aniracetam, memantina) y los compuestos neuroprotectores y activadores del metabolismo neuronal (idebenona, bifemelano, fosfatidilserina, Pacetilcarnitina, gangliósidos) pueden producir una disminución del declinamiento y/o una mejoría cognitiva. Estas drogas pueden ser combinadas con las anteriormente nombradas. El efecto cognitivo aparece de 1 a 6 meses de comenzado el tratamiento.

Si bien hay datos que muestran la implicancia del factor genético en la etiología del Alzheimer, la expresión fenotípica de la enfermedad depende de la interacción de lo genético con factores individuales y ambientales a conocer, al igual que los instrumentos terapéuticos que le den una mejor calidad de vida a quienes padecen un síndrome demencial.

Dado que en estos momentos transcurre la "era sintomática" del tratamiento, además de los efectos terapéuticos y colaterales de los diferentes fármacos, se deberá tener en cuenta -si se lo considera efectivo- la relación económica entre costo y beneficio, ya que el tratamiento es prácticamente de por vida. La esperanza terapéutica radica en que, en un futuro próximo, se desarrollen tratamientos a largo plazo preventivos (genéticos, antiamiloides, antiautoinmunes, etc.).

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual
femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio**

**Psicofarmacología en los trastornos
relacionados con el ciclo sexual femenino.
Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio**

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual
femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-1. Introducción
17-1. Introducción**

Las hormonas esteroideas actúan sobre la membrana celular de las neuronas a través de canales iónicos y sobre receptores ligados a la proteína G. En presencia de la hormona, el receptor intracelular ha sido hallado en el núcleo de la célula, donde regula la transcripción al ARN mensajero y puede modificar la síntesis proteica. Este modelo es una forma de comunicación genética directa con los genes. El estrógeno se convierte así en un factor de transcripción

El pánico, las fobias, el TOC, la depresión mayor y la distimia son trastornos más comunes en las mujeres que en los hombres.

Estas diferencias suficientemente comprobadas en la prevalencia no se corresponden aún con los hallazgos biológicos, pese a los numerosos aportes de la neuroinmunoendocrinología.

Hay innumerables razones históricas para que esta dificultad persista. Generalmente en los paradigmas de investigación se toman modelos animales, que en la mayoría de los casos son machos, para "evitar" la interferencia de los trastornos producidos por el "estrogeno" sobre la actividad neuronal.

Las mujeres en edad fértil son éticamente excluidas en las fases de investigación de nuevos psicofármacos. Los conocimientos acerca de las drogas y embarazo eran, hasta hace muy poco, la consecuencia de estudios retrospectivos por ingesta casual, al ignorarse la situación del embarazo.

Los nuevos agentes psicotrópicos son lanzados al mercado con poco conocimiento acerca de su efectividad y tolerancia en las mujeres, de su potencial interacción con las hormonas exógenas y de sus efectos sobre el feto.

Existe conciencia médica para la no-intervención, aunque la situación clínica se plantee como extrema. Tomamos como precepto, que la efectividad y tolerancia es igual para hombres que para mujeres. Por ejemplo, las pacientes psiquiátricas, presentan un mayor riesgo de padecer cáncer de mama, probablemente, por el efecto que tienen los antipsicóticos de provocar aumentos de los niveles de la prolactina.

Stahl se pregunta si los estrógenos hacen del cerebro un órgano sexual o si son hormonas sexuales neurotransmisores

Los receptores estrogénicos son diferentes al de los neurotransmisores. Influyen sobre el estado de ánimo, las funciones cognitivas y la sinaptogénesis. La acción neurobiológica de los estrógenos y otras hormonas sexuales en el SNC explica su relación con el comportamiento.

Las hormonas esteroideas actúan, por lo menos, en dos formas sobre la membrana celular de las neuronas: a través de canales iónicos y sobre receptores ligados a la proteína G.

En presencia de la hormona, el receptor intracelular, ha sido hallado en el núcleo de la célula, donde regula la transcripción al ARN mensajero. El estrógeno se convierte así, en un factor de transcripción genética (ver cap. 1, 1-19).

Cuando los genes son activados, toda clase de eventos pueden suceder en una célula. Estos efectos han sido estudiados en tejidos relacionados más tradicionalmente a los efectos hormonales, órganos de la reproducción, huesos, sistema cardiovascular. En la neurona, a largo plazo, la alteración de la expresión genética puede alterarse dramáticamente, construyendo o desmantelando sinapsis durante un ciclo sexual.

La presencia de estrógenos puede activar la sinaptogénesis y su ausencia no sólo detiene la misma, sino que activa un mecanismo excitotóxico de liberación de glutamato, con destrucción celular.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-2. Síndrome premenstrual

17-2. Síndrome premenstrual

El seguimiento de varios ciclos menstruales permite diferenciar alguno de los tres síndromes premenstruales. El relato de la pareja, o los hijos, es importante para aclarar el ciclo anímico mensual.

Es un síndrome que aparece en la mayoría de los ciclos menstruales de algunas mujeres, cuya etiopatogenia aún permanece a oscuras. Tiene influencia sobre el estado de ánimo, muchas veces es necesario tratarlo. Más del 80 % de las mujeres tienen uno o dos síntomas, de ellas un 20 % requieren medicación y un 2-8 % presenta síntomas severos.

Los trastornos inherentes al período premenstrual pueden dividirse en:

1) Síndrome premenstrual:

sus síntomas pueden ser la irritabilidad o los síntomas físicos, con alteraciones leves del estado de ánimo; no interfiere en el funcionamiento habitual.

2) Trastorno disfórico premenstrual:

con síntomas afectivos y por ansiedad, produce deterioro en la vida de relación y laboral. En el DSM-IV están definidos dentro de los "trastornos depresivos no especificados". Puede comenzar a cualquier edad, siendo la más habitual entre la segunda y tercera década de la vida. Suele presentarse todos los meses o en la mayoría de los mismos. La población de riesgo está constituida por mujeres con antecedentes personales o familiares de trastornos afectivos de ansiedad y unipolares o bipolares. Las que presentan historia de episodios afectivos o psicóticos en el post-parto, están especialmente predisuestas a presentar síntomas disfóricos premenstruales. La disforia premenstrual puede predecir un trastorno psiquiátrico futuro, generalmente la depresión mayor.

PSIKOLIBRO

3) Exacerbación de trastornos previos:
hay trastornos psicopatológicos y sistémicos que se modifican a lo largo del ciclo, y sufren intensificación premenstrual:

- psicopatológicos: psicosis, estrés postraumático, TOC, tricotilomanía, fobias, pánico, ansiedad generalizada, depresión unipolar o bipolar.
- sistémicos: porfiria aguda, colon irritable, lupus eritematoso sistémico, hiperbilirrubinemia premenstrual, herpes genital, migraña, epilepsia, alergia, asma, trastornos tiroideos.

Criterios para el diagnóstico de Trastorno Disfórico Premenstrual (DSM-IV)

Cinco síntomas como mínimo: ánimo deprimido, labilidad del ánimo, ansiedad, tensión, enojo, irritabilidad, cansancio, disminución del interés y la concentración, hiperfagia, trastornos del sueño, sensación de estar "fuera de control", y síntomas físicos como dolores de diferente localización o aumento de peso.

Al menos uno de los síntomas debe ser relativo al estado de ánimo.

Los síntomas están presentes en la fase lútea de la mayor parte de los ciclos durante el último año.

Los síntomas causan deterioro en las relaciones sociales y laborales.

Los síntomas están ausentes al menos una semana luego de la menstruación.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-2. Síndrome premenstrual / Etiopatogenia

Etiopatogenia

El mecanismo íntimo del síndrome aún no se conoce, pero las hipótesis apuntan a los

múltiples neurotransmisores e inmuno-neuropéptidos implicados en la regulación hormonal del ciclo menstrual. En el ciclo normal, durante el primer día menstrual, los estrógenos y la progesterona se encuentran con bajos niveles sanguíneos. La hormona de liberación gonadotrópica (LH-RH) se secreta de manera pulsátil, desde el hipotálamo, y estimula la secreción de la hormona folículo-estimulante (FSH) de la hipófisis. La FSH estimula la secreción de estrógenos de los folículos ováricos y produce la proliferación del endometrio. Los estrógenos aquí producidos, y otras hormonas (inhibina), producen un feedback negativo sobre la FSH de la hipófisis, hasta que un folículo se convierte en predominante y comienza a secretar sus propios estrógenos.

Por motivos que aún se desconocen, antes de comenzar la segunda fase del ciclo, los estrógenos ejercen un repentino estímulo sobre los pulsos de LH-RH, que ocasionan la liberación de hormona luteinizante (LH) hipofisaria. El aumento de los niveles de LH permite la expulsión del óvulo del folículo entre 35 y 44 hs., luego del comienzo de su secreción. Ello determina el final de la fase folicular y el comienzo de la lútea (el cuerpo lúteo comienza a secretar progesterona, y en menor grado estradiol).

Las endorfinas inhiben la frecuencia de los pulsos de LH-RH. Si no existe fertilización, el cuerpo lúteo se atrofia y la progesterona, al decaer abruptamente de nivel, produce la descamación del endometrio con la consiguiente menstruación, alrededor del día 14' de la ovulación. La disminución del estradiol permite el aumento de los niveles de FSH, dando como resultado la reiniciación del ciclo.

En el trastorno disfórico no se ha podido comprobar ninguna diferencia entre los niveles de las diferentes hormonas, respecto del ciclo menstrual normal.

Sí se han podido demostrar algunos cambios en:

- los pulsos de LH,
- una respuesta anormal a la prueba de estimulación por TRH,
- una respuesta aplanada del cortisol y la HC a la estimulación por L-Triptófano,
- una respuesta aumentada del cortisol a la estimulación con CRH,
- un aumento de la temperatura con melatonina aumentada, y
- una disminución de la cantidad de ondas lentas en EEG del sueño.

Algunas endorfinas aumentan en el pico de la fase lútea, lo que daría cuenta de la depresión y los ataques de voracidad, para luego caer abruptamente en la fase premenstrual, donde aparecen la irritabilidad, el insomnio y la transpiración. El estradiol aumenta el nivel de glutamatos, con la hipersensibilidad del receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA), lo cual posibilita el ingreso de iones cálcicos a la neurona. Son conocidos los síntomas de opresión de nuca y tórax, cefaleas, náuseas y dolores abdominales como producto de la hiperglutaminergia.

Entre el sistema suprahipotalámico y el hipotalámico, hay interpuesto un sistema modulador, compuesto por péptidos opioides y neuronas catecolaminérgicas, sobre el cual interaccionan. La noradrenalina, la adrenalina, la dopamina y las endorfinas tienden a

aumentar la liberación de hormona liberadora de gonadotrofinas, mientras que las beta endorfinas, por el contrario, disminuyen su liberación. La adrenalina podría tener un rol en la ovulación.

Otras sustancias de regulación serían el GABA y la serotonina, ya que se observó que la progesterona interactúa con receptores para el GABA, y que la serotonina disminuye durante la fase lútea en mujeres con alteraciones del ánimo premenstruales.

Aún es desconocido por qué el hipotálamo modifica su funcionamiento en la pubertad y todavía en la menopausia. Se cree que el factor genético cumpliría un rol importante.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-3. Tratamiento del síndrome premenstrual

17-3. Tratamiento del síndrome premenstrual

La prueba terapéutica con antidepresivos IRSS, de ser exitosa, produce un cambio del ánimo agregado al farmacológico. Al trastorno cíclico se lo piensa habitualmente como "incurable".

De los tratamientos practicados con hormonas, diuréticos y antidepresivos, este último es el que ha demostrado mayor efectividad. Produce una mejoría sintomática más constante en comparación con otros abordajes.

Basados en la hipótesis serotoninérgica, los estudios actuales están centrados en el uso de los IRSS. La serotonina es modificada por los estrógenos y la progesterona. Está implicada en el cambio del ánimo, de la irritabilidad y de la hiperorexia premenstrual, con disminución de su transporte plaquetario.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-3. Tratamiento del síndrome premenstrual / Antidepresivos

Antidepresivos

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) han demostrado su eficacia frente al placebo. Los más estudiados son la fluoxetina, la sertralina y la paroxetina. La fluoxetina ha demostrado la mayor eficacia con dosis de 20-60 mg/día. La remisión sintomática se produce, en la mayoría de los casos, a partir del segundo ciclo menstrual.

En un estudio multicéntrico con sertralina (50-200 mg/día), se encontraron resultados similares, con beneficio evidente a partir del primer ciclo.

Existen estudios con tricíclicos (nortriptilina, clomipramina e imipramina), con efectividad superior al placebo. La respuesta positiva a la clomipramina se observó en tratamiento continuo o administrado en la fase lútea (6).

Los antidepresivos parecen ser el tratamiento más promisorio para el síndrome premenstrual. Se necesitan estudios controlados, con mayor número de pacientes, para poder sacar conclusiones más consistentes.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-3. Tratamiento del síndrome premenstrual / Otros fármacos

Otros fármacos

Se ha ensayado la clonidina (agonista alfa-2 presináptico), teniendo en cuenta el exceso de actividad noradrenérgica postulado.

La naltrexona podría inhibir los efectos de la abstinencia premenstrual a opioides endógenos. Dada entre los días 9 y 18 del ciclo, se encontró superior a placebo. Los efectos adversos fueron náuseas, mareos y disminución del apetito.

Se ha utilizado litio, alprazolam y buspirona con diferentes éxitos.

P S I K O L I B R O

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual
femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-3. Tratamiento
del síndrome premenstrual / Coadyuvantes del tratamiento
Psicofarmacológico
Coadyuvantes del tratamiento Psicofarmacológico**

Suplementos nutricionales:

con el antecedente de que la vitamina B6 es eficaz en algunos casos de depresión generada por el uso de anticonceptivos, se probó en la depresión pre-menstrual. Los resultados son controvertidos, pero con informes de mejoría. El mecanismo de acción se debería a que el requerimiento de vitamina B6 es mayor, por el aumento de la kinurenina-niacina, necesaria para el metabolismo del triptófano, inducido por los estrógenos (la excreción de triptófano disminuye en mujeres con depresión premenstrual). La dosis es de 50 mg/día.

Hormonas:

con la hipótesis de que los síntomas son consecuencia de un desbalance hormonal: disminución de progesterona y aumento de estrógenos, se administró progesterona y anticonceptivos con resultados positivos para algunos estudios y nulos para otros.

Si se administra un análogo de la hormona LH-RH, como es el leuprolide, se produce un alivio de los síntomas premenstruales. Las pacientes que no presentaron menstruaciones por el bloqueo del ciclo ovulatorio, mejoraron los síntomas de sofocones, turgencia mamaria, depresión, ansiedad y nerviosismo. En cambio, en las que presentaban depresión mayor no hubo alivio sintomático.

Ello permite demostrar, en pacientes depresivas mayores, que la tensión premenstrual no depende del componente estrogénico. El bloqueo de la LH-RH no impide que persistan los síntomas de la tensión premenstrual, a diferencia del grupo control, con tensión premenstrual, que sí se alivia con el bloqueo de la LH-RH.

Estas estrategias son de poca utilidad, al igual que con danazol (antigonadotrofina). Sólo se utilizan en casos de resistencia a otros abordajes.

La pregunta de si es necesaria la fase lútea para el desarrollo de los síntomas pudo aclararse en una experiencia en la que se bloqueó la progesterona con mifepristone (RU 486) y simultáneamente se administró placebo u hormona coriónica humana. Esta última con el fin de mantener la fase luteal. En ambos casos se produjo la menstruación.

Se pudo demostrar que las pacientes con tensión premenstrual presentaron los mismos síntomas, pese a que el patrón endocrinológico correspondía a una fase folicular temprana. Ello hace pensar que el síndrome representaría un trastorno autónomo, que es

seguramente gatillado o desincronizado por el ciclo menstrual.

Bromocriptina:

dado que la prolactina aumenta en la fase lútea, se intentó inhibirla con bromocriptina, con algunos resultados positivos. Los efectos secundarios son: náuseas, cefalea, vómitos, marcos, fatiga y taquicardia.

Diuréticos:

en el período premenstrual se producen fluctuaciones en la filtración capilar y de la permeabilidad a las proteínas plasmáticas. Existe un aumento del agua corporal total y del potasio. La espironolactona demostró ser más eficaz que el placebo en estas pacientes. Los diuréticos serían efectivos en mujeres con aumento de peso premenstrual.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual
femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-4. Trastornos
psiquiátricos del embarazo, parto y puerperio
17-4. Trastornos psiquiátricos del embarazo, parto
y puerperio**

Existen trastornos psiquiátricos de mayor y menor gravedad. En todos ellos, además de las medidas psicoterapéuticas, habrá que considerar la oportunidad del tratamiento psicofarmacológico adecuado. Es necesario en esta etapa conocer los efectos de los psicofármacos sobre la madre y el feto, aun aquellos conocidos y probados como inocuos a través del tiempo.

Después del parto se distinguen síndromes psiquiátricos de diferente gravedad. Cada uno, con sus características, riesgos e indicaciones terapéuticas. En todos ellos hay una tendencia persistente a las variaciones rápidas y aparentes remisiones totales, seguidas de exacerbaciones (llamados "mercurialidad").

Desde la descripción de Marcé, en 1858, en Insania en mujeres embarazadas y puérperas, estas variaciones han sido asociadas a los cambios fisiológicos que se producen durante el embarazo.

Pese a los denodados esfuerzos de una organización científica, creada para tal propósito por Marcé, que reunió a psiquiatras y obstetras de cinco continentes, no existe aún lugar definitivo en ninguna clasificación oficial para este tipo de trastornos.

El objetivo fundamental es prevenir la gravedad y el peligro de su no-detección, o de considerarlos de similares características de presentación que los mismos trastornos fuera del embarazo. En el DSM-IV se comienza a perfilar una tentativa de inclusión en diferentes apartados.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual
femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-5. Alteraciones
biológicas en el embarazo
17-5. Alteraciones biológicas en el embarazo**

En el embarazo, los desencadenantes biológicos de los trastornos mentales son dominantes. En esta etapa, el conocimiento de los mismos permite disminuir la vulnerabilidad psíquica.

Durante el embarazo y el puerperio los factores desencadenantes de origen biológico son dominantes sobre los psicosociales. Aunque el nuevo rol de madre, las expectativas sociales y familiares, el miedo a las dificultades económicas, la pérdida del soporte familiar y los conflictos de pareja son lo suficientemente estresantes como para precipitar un episodio de descompensación.

El eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo está muy comprometido en el desarrollo y crecimiento del embrión desde sus primeras etapas. Dado que en las mujeres con desórdenes afectivos también se altera, el embarazo se convierte en un factor de vulnerabilidad del trastorno.

En 1978, Amino describió un grupo de mujeres puérperas con anticuerpos anti tiroideos, piernas frías, piel seca y tumefacción de la parte anterior del cuello.

Los anticuerpos aumentan durante 2 a 5 meses luego del nacimiento, para disminuir después del año. Esto se produce por una activación de ciertas inmunoglobulinas que producen células beta clonadas.

Los eventos de vida negativos aumentan la incidencia de la enfermedad de Graves.

Los niños que nacen de madres con anticuerpos antitiroideos tienen disminución de los escores de crecimiento. Luego de un año, el 83 % de estas pacientes son eutiroides. El 17 % devienen hipotiroideas y deben ser diagnosticadas como enfermedad de Hashimoto, exacerbada por el repique de anticuerpos en el post-parto (7).

Luego del parto se producen cambios hormonales importantes en las hormonas tiroideas, progesterona, estradiol, cortisol, prolactina y endorfinas.

La progesterona se une a la proteína transportadora de cortisol CB6; el estradiol se une a la globulina transportadora de hormona sexual SHB 6. Los valores de proteínas totales están incrementados al final del embarazo (32).

Los niveles plasmáticos de progesterona y estradiol libres son predictores útiles del desencadenamiento del trabajo de parto. Estos cambios son importantes en la modulación del humor.

La progesterona disminuye en las madres depresivas que no lactan, y también en las que alimentan sus bebés con pecho.

La prolactina está muy disminuida en toda la población depresiva. Su aumento en las madres que amamantan se explica por el estímulo de la succión.

Los estrógenos y progesterona están relacionados con la modulación de receptores de linfocitos y plaquetas. El número de receptores alfa-2 adrenérgicos linfocíticos disminuye luego del nacimiento, conjuntamente con los estrógenos y la progesterona.

En ratas ovariectomizadas, los estrógenos inducen una disminución de los receptores 5-HT1 y disminución de receptores beta adrenérgicos.

La progesterona disminuye los 5-HT1 y aumenta los 5-HT2. La combinación de estrógenos con progesterona disminuye los 5-HT2.

La modulación de estos dos tipos de receptores es importante en el premenstruo y en el post-parto.

La necrosis del lóbulo anterior de la hipófisis presenta cuadro de hipopituitarismo (1/30.000 nacimientos), que cursa con depresión e hipotiroidismo. Sheham describió 2 tipos de trastornos psiquiátricos en las pacientes con insuficiencia pituitaria, debido a la isquemia de la glándula y zonas diencefálicas afines:

- 1- Pacientes con permanente apatía e indiferencia, similar al mixedema.

2- Pacientes que presentan ataques con productividad de corta duración, con intervalos que parecen deberse a cambios bioquímicos.

Estos cuadros, clínicamente, podrían ser similares a la depresión mayor postrado y a la psicosis puerperal, respectivamente. Sería entonces, un modelo de insuficiencia pituitaria de menor grado o de mayor grado asociado a una disfunción diencefálica.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual
femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-6. Síndromes de
baja gravedad puerperal**
17-6. Síndromes de baja gravedad puerperal

El maternity blues es un síndrome transitorio caracterizado por episodios de llanto, confusión, insomnio, inquietud, sensación de agotamiento y muchas veces cefalea. Puede desaparecer por unas pocas horas y luego reaparecer. Se lo considera una respuesta normal y fisiológica. Se lo atribuye a la experiencia subjetiva de la activación del sistema límbico por la ocitocina, en el giro anterior del cíngulo. En cambio la depresión post-natal es un trastorno depresivo de menor intensidad pero puede durar largo tiempo.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual
femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-6. Síndromes de
baja gravedad puerperal / 1) Maternity Blues**
1) Maternity Blues

Puede desaparecer por unas pocas horas y luego reaparecer. Su incidencia varía del 30-60 % de las primíparas. Algunos autores lo consideran una respuesta normal y fisiológica. Se lo atribuye a la experiencia subjetiva de la activación del sistema límbico por la ocitocina (OC).

Las neuronas ocitocinérgicas (efecto estrógeno dependiente) se proyectan, en los mamíferos, hacia zonas cerebrales relacionadas con el comportamiento maternal, tanto en

las hembras como en los machos. También están implicadas en el comportamiento sexual y constituyentes el gatillo disparador del comportamiento materno.

En las ratas en los últimos días del embarazo y la mañana siguiente al parto, la ocitocina disminuye en el hipotálamo anterior donde es sintetizada, mientras sus concentraciones se incrementan en sus proyecciones extrahipotalámicas a los receptores de los núcleos de la base (estría terminalis).

Los maternity blues podrían tener relación con las variaciones de estrógenos y progesterona que se generan luego del alumbramiento.

Se ha insistido en el uso de estrógenos de larga duración, por vía parenteral, durante el período expulsivo para prevenir el síndrome, con resultados dudosos.

El corto período de hospitalización hace que este fenómeno ocurra cuando las pacientes retornan a su hogar, lo que hace difícil evaluar su evolución, ya que de un comienzo aparentemente benigno puede evolucionar a una psicosis puerperal en el 1/1.000 de nacimientos. Raramente aparecen antes del tercer día del post-parto y remiten en 2 semanas.

No necesitan tratamiento psicofarmacológico, a excepción de la utilización de algún tranquilizante o hipnótico esporádico.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual
femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-6. Síndromes de
baja gravedad puerperal / 2) Depresión post-natal**
2) Depresión post-natal

La depresión post-natal se presenta con el 10 % de los nacimientos. Su denominación es para diferenciarla de un trastorno depresivo de menor intensidad que la depresión mayor post-parto. Dura alrededor de un año o más con aislamiento, irritabilidad, comportamiento antisocial y aumento de la incidencia de divorcios.

Muchas veces pasa desapercibida aun para familiares y profesionales, por interpretársela como un cambio del estilo de vida de la paciente por el nacimiento del bebé. Tiene características similares a la distimia. Debe efectuarse tratamiento antidepresivo en todos los casos detectados.

PSIKOLIBRO

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual
femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-7. Síndromes de
alta gravedad puerperal**
17-7. Síndromes de alta gravedad puerpera

El riesgo se incrementa en los primeros 3 meses posteriores al parto. Las pacientes con antecedentes psicóticos tienen recurrencia sintomática y en este período los desencadenantes de origen biológico dominan sobre los psicosociales. La esquizofrenia suele simular en este período a las características del trastorno bipolar, mientras que la depresión mayor suele tener un comienzo más tardío, con más alto riesgo de suicidio e infanticidio.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual
femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-7. Síndromes de
alta gravedad puerperal / 1) Psicosis puerperal**
1) Psicosis puerperal

Su incidencia es de 1-4/1.000 nacimientos. El riesgo se incrementa en los primeros 3 meses posteriores al parto. Las primíparas son las más afectadas. Es 15 veces más frecuente que en mujeres no puerperas.

Se caracteriza por una marcada agitación, confusión, alteraciones del sueño, alucinaciones, delirios bizarros y paranoides, comportamiento violento. El ánimo puede estar disminuido o aumentado. Las alucinaciones tienen la característica de ser muy vívidas. Las pacientes simulan y actúan fácilmente. Esto es lo que hace a este trastorno particularmente riesgoso para el suicidio y el infanticidio.

El embarazo y el parto suelen desencadenar un primer episodio de trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo o esquizofrenia. El trastorno bipolar suele tener un comienzo violento, ciclicización rápida y resistencia al tratamiento habitual.

Las pacientes esquizofrénicas suelen tener menores controles prenatales, menor período gestacional, con el consecuente aumento de incidencia de recién nacidos de bajo peso al nacer y mayor número de muertes neonatales.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual
femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-7. Síndromes de
alta gravedad puerperal / 2) Depresión mayor post-parto**
2) Depresión mayor post-parto

Comienza a los 20 días del parto. Tiene un comienzo lento e insidioso, suele ser más profunda entre la 5ª y 6ª semana. El estado de ánimo es menos variable que en la psicosis puerperal.

Los contenidos del pensamiento suelen girar en torno a ideas de fracaso en la función materna, cuestionamientos sobre la propia existencia y la femineidad. Se puede presentar con excesiva fatiga, retención de líquido, piel seca, frío en las extremidades y pérdida del cabello. De no ser tratadas se van desmejorando lentamente año tras año hasta demenciarse.

El suicidio es el peor riesgo, tiene la característica de ser sumamente premeditado y deliberado.

Algunas pacientes no se recuperan más de su depresión. Está asociada a una mayor incidencia de acontecimientos diarios traumáticos (life events) en los 12 meses previos al parto.

En el síndrome de Sheehan, Hatotami y Namura presenta síntomas similares al trastorno por estrés post-traumático. El tratamiento es sustitutivo con hormona tiroidea; si existe exacerbación de los síntomas se debe suprimir la terapia hormonal.

Hipo e hipertiroidismo están asociados a la depresión que muchas veces se acompaña de productividad psicótica.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual
femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-7. Síndromes de
alta gravedad puerperal / 3) Depresión psicótica post-parto**
3) Depresión psicótica post-parto

Clínicamente es la combinación de la psicosis puerperal con la depresión mayor post-parto. Tiene la violencia y la mercurialidad de la psicosis puerperal y la severa melancolía de la depresión cuando comienza tardíamente en el puerperio.

Las características psicóticas son menos notorias y la depresión suele permitir ocasionalmente a la paciente hacerse cargo de algunas responsabilidades, en lo referente a su casa o al bebé. Los episodios psicóticos son ocasionales y ocultos. Los episodios alucinatorios son recurrentes y repentinos.

La mercurialidad patognomónica de los cuadros más graves hace que tanto la familia como el equipo tratante se confundan con la "mejoría". La disminución de la tensión aparece cuando la paciente ya ha planificado cómo "liberarse" del objeto "demoníaco y persecutorio". La culpa persecutoria es insostenible, al considerarse un fracaso como madre, mujer y persona.

Se describió en pacientes, 1-6 meses luego del post-parto, al que se denominó en la literatura alemana como amencia.

Es un estado de depresión y confusión con ocasionales episodios de alucinaciones auditivas y grosero delirio. Hay variaciones del ánimo (maníaco-depresivo), con comportamiento violento, agresivo y desconocimiento de los familiares. Suele haber amnesia de los episodios violentos. Entre episodios, el pensamiento es lógico, pero suele estar enlentecido.

El infanticidio ocurre la mayoría de las veces 10 semanas luego del parto.

En una revisión de pacientes con ideas obsesivas de infanticidio (como principal síntoma egodistónico), el 50 % las desarrollaron durante el embarazo o el parto. En el 43 % se asocian a pensamientos suicidas.

La relación entre pensamientos intrusivos de infanticidio y el acto filicida estaría determinada por diversas causas:

1. Ideas de contenido altruista, con relación al filicidio.
2. Es el mandato de una alucinación.
3. Se efectúa como una venganza hacia el marido (síndrome de Medea).
4. Aparece como "accidental" en niños apaleados.

Estos casos requieren altas dosis de medicación. Si hay fracaso de la medicación luego de 6 semanas, la mayoría de las veces es necesario emplear una serie corta de TEC, con las precauciones del caso y terapia sustitutiva con hormona tiroidea.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-8. Trastorno bipolar durante el embarazo y el puerperio 17-8. Trastorno bipolar durante el embarazo y el puerperio

La recaída puede originarse por el mismo embarazo, por el abandono de la medicación o por ser un hijo una "salida maníaca" de un brote previo. Afirmar que "no se debe medicar en el embarazo" por miedo a la teratogenia, establece una ecuación de riesgo/beneficio extremadamente perjudicial para la madre. " familia debe conocer y tomar decisiones con la ayuda profesional.

En las pacientes con trastorno bipolar, el embarazo suele ser una de las causas más frecuentes de comienzo o recaída. En muchas ocasiones la recaída se debe a la necesidad de interrumpir la profilaxis con litio u otro anticíclico.

El puerperio es el escenario de abruptas descompensaciones, debido al impacto de factores estresantes biológicos, psicológicos y sociales.

Frente a una paciente bipolar que manifiesta deseos de embarazarse, es necesario entonces advertirle a ella y a su pareja y/o familia, de los riesgos de la reagudización:

I. Aconsejar prácticas anticonceptivas para todas las mujeres con trastorno bipolar en edad fértil.

II. Evaluar la necesidad de profilaxis con litio:

- a. En mujeres con único episodio de inestabilidad afectiva: intentar la disminución gradual y discontinuar la profilaxis antes del embarazo; no indicar litio al comienzo del embarazo; reintroducirlo durante el 2do y 3er. trimestre si es necesario.
- b. En mujeres con trastorno bipolar severo, en quienes la discontinuidad de la profilaxis con litio posee un riesgo sustancial de incremento de la morbilidad: discontinuarlo temporariamente durante el período de embriogénesis; considerar su reintroducción con agentes antipsicóticos, si ocurre deterioro clínico.
- c. En mujeres con trastorno bipolar severo, en quienes la discontinuidad de la profilaxis con litio posee un riesgo inaceptable de incremento de la morbilidad: mantener la terapia con litio durante todo el embarazo.

III. Otras consideraciones para mujeres que toman litio,

durante todo o parte del 1er. trimestre del embarazo son:

- a. Advertir del riesgo teratogénico, tan temprano como sea posible.
- b. Ofrecer diagnóstico prenatal por ecocardiografía fetal y examen con ultrasonido de alta resolución, entre las 164-181 semanas de gestación.

Si bien no existe un conocimiento apropiado de la incidencia ~j&, es útil informar sobre el elevado índice de predominio familiar, hereditario o no. La incidencia en la descendencia de primer grado es del 1.5-10.2 %, con un promedio del 5,8 %. El riesgo de primer grado para trastorno afectivo, en la descendencia de estas pacientes, es del 15-20 %. Estos porcentajes se elevan para los hijos de pacientes que han tenido un comienzo de la enfermedad en edad temprana. No sucede lo mismo con los hijos de cicloras rápidas, ni tampoco parece incidir la cantidad de episodios previos que haya presentado la madre. El riesgo aumenta considerablemente cuando ambos progenitores presentan el trastorno.

Se debe informar sobre los riesgos teratogénicos que implica continuar con la medicación, en los casos de peligros graves para la madre o el feto. También, de que si presenta un episodio durante el embarazo o post-parto, seguramente presentará otros en nuevos embarazos. Es factible que la modalidad de presentación vire hacia la ciclización rápida.

Aun cuando no haya inconvenientes durante el embarazo y el parto, los síntomas suelen exacerbarse espectacularmente durante el puerperio. Alrededor del 40 % de las pacientes bipolares puede presentar uno o más episodios en el post-parto (maníacos o depresivos).

Durante el embarazo y el puerperio el curso de la enfermedad bipolar suele caracterizarse por precoces episodios de descompensación afectiva. Existen largos intervalos entre ellos, al comienzo de la misma, pero con sucesivas recurrencias. Progresivamente hay acortamiento de los intervalos, a medida que se desarrolla el proceso.

Kraepelin fue el que observó que el primer episodio suele estar desencadenado por situaciones de pérdida (hoy llamados life events), no así los episodios posteriores.

Post, en 1992, retoma este concepto en su desarrollo sobre el efecto kindling, que tendrían los factores estresantes en el desencadenamiento de la enfermedad. La sumatoria de dichos factores generaría una vulnerabilidad o sensibilización, que queda codificada genéticamente por la activación de factores de transcripción, los cuales afectan la expresión del ARNm, alterando la síntesis de receptores, inmunoneuropéptidos, factores de crecimiento neuronal, etc., a largo plazo.

Este concepto afirma la necesidad de intervenir, en forma precoz y continua, en el tratamiento de la enfermedad y en la posible evitación de situaciones estresantes.

El embarazo es para estas pacientes una situación de intenso estrés bio-psico-social.

Si una paciente bipolar decide embarazarse, el paso a seguir es determinar cómo manejar su medicación. Se debe considerar el estado actual de la paciente, el curso previo del

trastorno, la severidad de sus episodios previos y la reacción frente a este embarazo o embarazos anteriores.

El litio tiene efecto teratogénico comprobado. Hay una estrecha relación entre la exposición al mismo en el primer trimestre y la aparición de la malformación de Ebstein (1 / 1.000). La anomalía se caracteriza por: insuficiencia tricúspide, ductus arterioso persistente, hipoplasia del ventrículo derecho, estenosis o atresia pulmonar, prolapso de válvula mitral y síndrome de Wolf Parkinson White. Existe un acortamiento del tiempo de vida total. Sin embargo, otros autores demuestran que la exposición intraútero al litio es menor a la descripta.

Es conveniente discontinuar el litio luego de la menstruación del período anterior al que la paciente decida concebir.

Cuando se ha producido exposición al litio, durante el primer trimestre, debe indicarse a las 18 semanas de gestación, una ultrasonografía fetal, para evaluar las posibles malformaciones cardiovasculares.

La toxicidad neonatal aparece con trastornos respiratorios, arritmias cardíacas e hipotonía en el recién nacido.

El índice de recidiva fue del 61,5 %, para las pacientes que no recibieron litio inmediatamente después del período expulsivo. En cambio sólo fue del 7,1 %, para las que recibieron el ion.

En las pacientes que requieren continuar con litio, las dosis deben ser aumentadas debido al incremento del filtrado glomerular, por lo que las concentraciones plasmáticas deben ser controladas semanalmente. Si la paciente se ha quedado embarazada tomando litio, la medicación debe ser suspendida por lo menos durante el primer trimestre. Si la paciente recibió litio durante el embarazo es necesario suspenderlo por lo menos el día del parto para reducir las posibilidades de toxicidad en la madre y el bebé.

Los episodios leves durante el embarazo suelen poder manejarse sin medicación. En casos graves puede resultar útil la alternativa del uso de la electroconvulsivoterapia (TEC) cuando peligran la vida de la madre y el feto.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual
femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-9. Uso de
psicofármacos durante el embarazo y puerperio**

17-9. Uso de psicofármacos durante el embarazo y puerperio

La decisión del uso no debe quedar a cargo de un profesional. La recomendación será del equipo tratante (una vez considerada la ecuación riesgo/beneficio). La decisión se tomará de manera conjunta con la paciente y/o la familia.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-9. Uso de psicofármacos durante el embarazo y puerperio / Antidepresivos Antidepresivos

Es recomendable seguir las siguientes pautas:

- 1) Indicarlos, si fuera necesario, en el primer trimestre del embarazo con controles estrictos.
- 2) Informar a la pareja para que pueda tomar su propia decisión.
- 3) Conocer los diferentes grupos farmacológicos y sus diferencias en torno a la seguridad en el segundo y tercer trimestre.
- 4) Ajustar las dosis en cada trimestre. Son convenientes los dosajes plasmáticos.
- 5) Disminuirlos o suspenderlos gradualmente, 2 semanas antes del parto.
- 6) Luego del nacimiento, observar al niño por los posibles síntomas tóxicos o de abstinencia.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-9. Uso de psicofármacos durante el embarazo y puerperio / Antidepresivos / Tricíclicos Tricíclicos

No se evidenciaron aumentos de las malformaciones congénitas por la utilización de antidepresivos tricíclicos durante el embarazo. En algunos estudios, se los asoció con malformaciones de los miembros, aunque ello no fue reconfirmado.

La nortriptilina y la desimipramina tienen las ventajas de su pobre efecto anticolinérgico y la posibilidad de dosar su nivel plasmático.

Las dosis deben ser incrementadas progresivamente debido: a) a la disminución de la capacidad de unión a las proteínas plasmáticas; b) al aumento de la actividad metabólica hepática; c) a la disminución de la motilidad gástrica provocada por la progesterona, y d) a la disminución de la absorción e incremento del volumen de distribución.

Por todos estos cambios farmacocinéticos, se deben incrementar las dosis durante el tercer trimestre, de acuerdo a los niveles plasmáticos del antidepresivo. Es útil realizar un dosaje plasmático por trimestre.

La toxicidad neonatal se manifiesta por síntomas anticolinérgicos: obstrucción intestinal funcional y retención urinaria. La concentración plasmática de los antidepresivos tricíclicos, en el recién nacido, es la del 1 % de la madre.

Hay que tener en cuenta la posibilidad de un síndrome de abstinencia (taquicardia, taquipnea, cianosis, irritabilidad, hipertonia, clonus, espasmos y convulsiones). Con la disminución gradual de los antidepresivos y la suspensión 2 semanas antes del parto, se puede evitar el síndrome.

Aunque no se observaron anomalías con dosis de 100-125 mg/día de imipramina, no se aconseja la lactación durante el uso de antidepresivos.

La amitriptilina, desimipramina y trazodone, tienen un pico de aumento de su concentración en leche materna, 4-6 horas después de la ingesta oral.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-9. Uso de psicofármacos durante el embarazo y puerperio / Antidepresivos / IMAO IMAO

La tranilcipromina y fenelzina serían teratogénicas. De 21 casos estudiados, se encontraron en 3 de ellos, malformaciones fetales. Su uso en el embarazo es complicado por la hipotensión, las posibles crisis hipertensivas y las restricciones alimentarias.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-9. Uso de psicofármacos durante el embarazo y puerperio / Antidepresivos / IRSS IRSS

PSIKOLIBRO

Se ha estudiado la fluoxetina en 1.500 pacientes, la paroxetina en 63, la sertralina en 2 y la fluvoxamina en 17. Ninguna de ellas muestra hasta la fecha aumento en el riesgo de malformaciones.

El uso de fluoxetina está asociado a un mayor índice de amenazas de aborto durante el primer trimestre del embarazo, aunque en un estudio de 485 casos el riesgo es similar al de la población general.

La relación leche/plasma de la sertralina y la desmetilsertralina es 0.952.35/0.80-3.14, y el de la fluoxetina y la norfluoxetina es 0.29 y 0.21 respectivamente.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual
femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-9. Uso de
psicofármacos durante el embarazo y puerperio / Antidepresivos /
Estimulantes**

Estimulantes

En casos de mujeres adictas a las anfetaminas, se observó en los niños retraso en el desarrollo y partos prematuros. Al momento del nacimiento se produce un síndrome con irritabilidad, llanto, sacudidas, laxitud y apnea. Dos estudios informaron sobre malformaciones del paladar. Hay informes de conductas violentas durante la infancia, en niños de madres adictas a las anfetaminas durante el embarazo.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual
femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-9. Uso de
psicofármacos durante el embarazo y puerperio / Antimaníacos**

Antimaníacos

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual
femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-9. Uso de
psicofármacos durante el embarazo y puerperio / Antimaníacos / Litio**

El litio se utiliza como antimaníaco y para la profilaxis de la ciclación bipolar en dosis de 900 a 2400 mg/día. Las dosis utilizadas durante el embarazo tienen que ser mayores, para mantener una litemia útil. Se deben hacer dosajes antes, durante y después del embarazo ya que el nivel plasmático puede variar.

La concentración de litio en el líquido amniótico es mayor que en plasma fetal. Tiene un efecto teratogénico comprobado, cuyo mecanismo sería a través del aumento de colina eritrocitaria fetal.

Estudios iniciales reportaban un aumento de 400 veces el riesgo de enfermedad de Ebstein en niños cuyas madres habían tomado litio durante el primer trimestre del embarazo. Los reportes actuales han variado el aumento del riesgo a 10-20 veces. La incidencia sería de 1/1000 a 2000, en presencia de litio y 1/20.000 en los controles.

Otros efectos teratogénicos son: bocio, letargia y diabetes insípida, que pueden prolongarse por dos o más meses. Además, predispone a la macrosomía y a partos pretérmino, con una incidencia del 36 y 37 %, respectivamente.

La evaluación riesgo/beneficio del tratamiento se plantea en relación con la posibilidad de malformaciones fetales vs. el riesgo de recaídas de la madre.

Los criterios para el uso del litio serían los siguientes:

Enfermedad bipolar leve a moderada

- Promover la planificación del embarazo.
- No dar litio en el 12 trimestre; sí en el 29 y 32 trimestre.
- Disminuir el litio gradualmente antes del parto.
- Reiniciar el tratamiento 24 horas después del parto.

Enfermedad bipolar severa

- Evaluar riesgo de recaída vs. riesgo de malformaciones.
- Si se va a indicar litio, informar sobre el riesgo de malformaciones.
- Seguimiento del desarrollo fetal con ultrasonido.

PSIKOLIBRO

Si hay recaída: hospitalizar, restituir el litio, antipsicóticos (considerar TEC).

La vida media del litio en el recién nacido es de 3-4 días, a diferencia de la vida media en el adulto, que es de 10-20 horas.

La toxicidad en el recién nacido se manifiesta con hipotonía, cianosis, bradicardia, hipotiroidismo, hepatomegalia, cardiomegalia, arritmias cardíacas, inversión de la onda T del ECG, sangrado gastrointestinal, diabetes insípida, polihidramnios, convulsiones y shock. Generalmente los síntomas revierten espontáneamente en dos semanas.

Durante la lactancia, el litio está contraindicado por el riesgo de toxicidad. La concentración de litio en leche materna es 1.5 veces mayor que en plasma. Se debe tener precaución si se indica bromocriptina para la interrupción de la lactancia, ya que hay casos descritos de manía con su uso.

Según el seguimiento durante 5 años de niños que han sido expuestos al litio intraútero, éstos no han presentado trastornos. De cualquier forma estos estudios deben ser corroborados.

Durante el puerperio el litio cumple un rol fundamental en mujeres bipolares. Las estadísticas muestran un alto índice de episodios psicóticos en mujeres que discontinúan el litio.

Cuando se indica litio en el post-parto se debe estar atento frente a la posibilidad de que se produzca hipotiroidismo, ya que esta población es más vulnerable al mismo. El 90 % de los pacientes, que desarrollan hipotiroidismo durante el tratamiento con litio son mujeres, y el post-parto es un período de especial riesgo. Hay que considerar que el hipotiroidismo puede ser un impulsor de ciclos rápidos, en pacientes bipolares.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual
femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-9. Uso de
psicofármacos durante el embarazo y puerperio / Antimaníacos /
Anticonvulsivantes
Anticonvulsivantes**

La carbamazepina se usó durante el embarazo en base a su efecto anticonvulsivante. Los efectos antimaníacos y anticiclantes para el tratamiento de la enfermedad bipolar se conocieron mucho después. Las dosis varían de 400 a 1600 mg/día. La concentración en plasma fetal es del 50- 80 % de la concentración en plasma materno.

Produce el 1 % de espina bífida en niños expuestos, en el primer trimestre del embarazo. Además, ocasiona malformaciones craneofaciales e hipoplasia de las uñas. En diferentes

reportes, su uso se asoció a polidactilia, alteraciones del septum y del cierre ductal, malformaciones anales y genitales, hernia inguinal, microcefalia y atresia de tiroides.

El metabolito productor de efectos teratogénicos es el epóxido carbamazepina

Se ha descrito el "síndrome carbamazepina" que tiene dismorfismo facial y retraso mental. Dependería de factores heredo-familiares, por los cuales habría una disminución de hidrolasa-epóxido y un aumento de carbamazepina epóxido, que sería la causante del síndrome. Se debe considerar la administración de ácido fólico (ver ácido valproico).

Es conveniente realizar una ecografía en la 16^o-18^o semana y dosar la alfa-fetoproteína, para la detección de malformaciones del tubo neural.

Con relación a la lactancia los estudios son controvertidos: algunos muestran que no habría contraindicación y evita un síndrome de abstinencia en el recién nacido, y otros reportan hepatotoxicidad.

El ácido valproico como profiláctico de la ciclación bipolar (ciclos rápidos o episodios mixtos), aun en pacientes resistentes a otros anticíclicos, le da un perfil terapéutico de eficacia.

La dosis diaria durante el embarazo es de 750-2000 mg/día, para llegar a un nivel plasmático de 50 ug/ml. La relación de la concentración plasma fetal/plasma materno es de 1.

La vida media del ácido valproico en el recién nacido es de 3040 horas, mientras que en el adulto es de 8-17 horas.

Se observa un 3-5 %, durante el primer trimestre del embarazo, de espina bífida. Hay autores que han descrito una reducción del riesgo de malformaciones del tubo neural con la administración a altas dosis de folato.

El ácido valproico interfiere en la síntesis de la glutatión-peroxidasa, por disminuir el selenio y aumentar los radicales libres de oxígeno. El folato revierte la formación de los radicales libres de oxígeno. También sería de utilidad durante el uso de cualquier anticonvulsivante.

A igual que con la carbamazepina, se debe monitorear con ecografía y alfa-fetoproteína para descartar malformaciones del tubo neural. También puede producir malformaciones craneofaciales, hipospadia, acortamiento de miembros, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hiperglucemia, hipofibrinogenemia, distress respiratorio y retardo del crecimiento intrauterino. Se informaron casos de ictericia por fallo hepático y muerte neonatal.

La lactancia durante el uso de ácido valproico es un tema controvertido; estaría contraindicada por no haber estudios suficientes. La concentración en leche materna es 1-19 %, de la concentración en plasma materno. No se observaron alteraciones en los lactantes.

mamadas e inestabilidad vasomotora. Puede haber síntomas anticolinérgicos como obstrucción intestinal funcional e ictericia.

Para evitar el síndrome de abstinencia neonatal hay que disminuir y, si fuera posible, suspender el antipsicótico gradualmente, las 2 semanas anteriores al parto.

La concentración leche/plasma para casi todos los antipsicóticos es de 1 (para el haloperidol es de 0.6).

La clozapina parece ser útil, también, para el tratamiento de la mastitis en la psicosis puerperal (36).

La lactancia se desaconseja, aunque parece haber diferencias entre los diferentes neurolepticos: el haloperidol pasa fácilmente a la leche materna, pero para una prescripción de 10-30 mg/día, la dosis que recibe el niño es de sólo de 7,5 ug/d. Con las fenotiazinas, excepto la clorpromazina, no hay inconvenientes. La clorpromazina provocó hipotonía, letargia y casos de muerte súbita en recién nacidos.

Con los antipsicóticos atípicos aún no hay experiencia

En el seguimiento durante un año, de 24 niños amamantados por madres que tomaban antipsicóticos (haloperidol, clorpromazina), o antidepressivos (imipramina, amitriptilina, clomipramina, fluvoxamina, fluoxetina), comparados con niños de madres medicadas con las mismas drogas, alimentados con biberón, no se encontraron trastornos del desarrollo.

Hay informes de que, con benzotropina, trihexifenidilo y amantadina, para el tratamiento de los extrapiramidalismos, se registró un aumento del riesgo de malformaciones (con amantadina aparecieron anomalías cardiovasculares).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-9. Uso de psicofármacos durante el embarazo y puerperio / Antipsicóticos

Antipsicóticos

El porcentaje de daño fetal en mujeres psicóticas, expuestas o no a los neurolepticos, fue el doble que en la población general.

Los antipsicóticos de baja potencia son los que presentan mayor índice de malformaciones. Se los utilizó, durante años, para el tratamiento de la hiperemesis gravídica.

En mujeres tratadas con fenotiazinas, se halló un 0.4 % más de malformaciones generales, que en la población control, en especial las que recibieron la medicación entre las 4^o-10^o semana de embarazo.

En cambio con haloperidol y trifluoperazina (en dosis bajas), no se reportaron malformaciones, en 100 mujeres con hiperemesis gravídica. Sin embargo, otros estudios asociaron el uso de estos antipsicóticos con acortamiento de los miembros y anencefalia.

Con clozapina hay un solo caso reportado, sin aparentes efectos nocivos.

Es conveniente el control de la presión arterial, igual que frente a la indicación de cualquier droga hipotensora, por la posible hipoperfusión placentaria debido a la hipotensión arterial con hipoxia fetal.

Los síntomas de toxicidad neonatal por antipsicóticos son: agitación, hipertonicidad, hiperreflexia, temblor, movimientos anormales y dificultad para alimentarse, que pueden durar hasta 10 meses después del parto. Las alteraciones de la conducta parecieran tener un patrón bifásico:

- Del 1^o al 5^o día: depresión, inestabilidad vasomotora, disminución de los movimientos y del llanto y dificultad para alimentarse.

- A partir del 6^o día: agitación, hiperreflexia, temblor, aumento de la frecuencia de las

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-9. Uso de psicofármacos durante el embarazo y puerperio / Ansiolíticos

Ansiolíticos

Los efectos de las benzodiazepinas (BZD) pueden estar disminuidos por los cambios fisiológicos, que incluyen el aumento de la distribución y el filtrado glomerular. Ambos se contrarrestan con un incremento de la absorción secundaria a la disminución del vaciado

PSIKOLIBRO

gástrico y con la disminución del metabolismo hepático, y la unión a proteínas. Finalmente, el efecto es de menor disponibilidad, aunque los niveles plasmáticos no cambien. Esto debe tenerse en cuenta, con relación a la exposición del feto.

El trastorno de pánico, es frecuente que mejore durante el 1o y 2o trimestre. Se postula que esto se debe al efecto ansiolítico de la progesterona.

La BZD de alta potencia, de preferencia, es el clonazepam, en dosis de 1-5 mg/día, durante 7 a 10 días. Dosis mayores son peligrosas para el feto.

Para evitar la exposición en el primer trimestre, es útil la implementación de técnicas cognitivo-conductuales, destinadas a evitar el "aura" e impedir la crisis de pánico.

La progesterona modularía en el centro respiratorio la hiperventilación, motivo por el cual, en el período expulsivo y del puerperio, con disminución importante de progesterona, las crisis pueden exacerbarse (ver cap. 8, 8-3).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-9. Uso de psicofármacos durante el embarazo y puerperio / Ansiolíticos / Diazepam Diazepam

Se utiliza habitualmente como sedante, ansiolítico y anticonvulsivante. Las dosis habituales son entre 5-20 mg/día.

El diazepam y su metabolito activo (n-desmetildiazepam) atraviesan libremente la placenta y se concentran en el plasma fetal dando concentraciones de 1-3 veces mayores que en la madre. Como el feto tiene menor clearance de droga, a los 5-10 minutos de su administración endovenosa se equilibran las concentraciones plasmáticas materna y fetal.

El pasaje transplacentario de diazepam es mayor a la 6 a semana, momento en que aumenta en el líquido amniótico, por lo que se presume que su concentración es alta durante la organogénesis.

Al igual que el ácido valproico, las benzodiazepinas tienen una estrecha relación con el sistema gabaérgico en el SNC, tanto de las madres, como de los fetos bajo su exposición.

Con el uso de diazepam en animales de experimentación se observó: paladar hendido, retraso madurativo y neoplasias post-natales.

Se comenzó a asociar el uso de diazepam en el primer trimestre con hernia inguinal, malformaciones cardíacas y estenosis pilórica. En el segundo trimestre con hemangiomas y defectos cardiovasculares.

Si se asocia diazepam con tabaco, el riesgo de malformaciones es 3.7 veces mayor que con la exposición al cigarrillo solo.

El uso de diazepam durante el trabajo de parto no sería lesivo para la madre ni el feto, cuando no se supera los 30 mg. Sin embargo, se describen dos síndromes neonatales frecuentes:

- el floppy infant syndrome: hipotonía, letargo y reflejo de succión débil, y
- el síndrome de retirada o de abstinencia: irritabilidad, hipertonia, vómitos, diarrea y succión vigorosa.

Otras alteraciones son: disminución de la variabilidad de la FCF y los movimientos fetales y la alteración en la regulación térmica.

En niños de pacientes eclámpticas, el dosaje de diazepam en cordón no se correlaciona con el estado clínico del recién nacido (depresión, hipotonía, etc.), lo que se explicaría por el rápido pasaje e impregnación en los tejidos del neonato.

En una evaluación de 550 niños, de 4 años de edad, que habían sido expuestos intraútero a diazepam, no se encontró aumento de malformaciones, ni del desarrollo neurológico, ni alteraciones intelectuales significativas.

Sólo algunos niños retardaron su desarrollo neurológico durante el primer año de vida, pero luego lo recuperaron equiparándose al resto de la población de su edad.

Es importante destacar que en los niños de madres con enfermedades mentales cónicas, que requieren benzodiazepinas prolongadamente, el entorno del niño es a veces la causa de la falta de desarrollo intelectual. Ello hace difícil diferenciar la probable acción de la droga, durante la gestación y la lactancia.

El diazepam pasa a la leche materna provocando letargo y disminución de peso del lactante. La American Academy of Pediatrics desaconseja su administración durante este período.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-9. Uso de psicofármacos durante el embarazo y puerperio / Ansiolíticos / Alprazolam Alprazolam

Su dosis habitual como ansiolítico es 1-1.5 mg/día.

De manera similar al diazepam se supone que el pasaje placentario es directo. No se le

han atribuido malformaciones congénitas cuando la exposición es posterior al primer trimestre.

Hay informes sobre estenosis pilórica, anquiloglosis, hernia umbilical, alteraciones en miembros inferiores y polimalformados, pero no se puede demostrar realmente una asociación directa con el alprazolam.

En los casos en que se asocian varias benzodiazepinas y abuso de alcohol, la incidencia de malformaciones es mayor, pero no se pudo relacionar directamente con las benzodiazepinas exclusivamente.

Se supone que la excreción en leche es igual que la del diazepam y que produce pérdida de peso y letargo en el lactante. Son muy pocos los casos reportados, pero los síntomas más frecuentes en lactantes de madres con dosis entre 3-8 mg/día son: irritabilidad, quejido y llanto que ceden espontáneamente entre los 2-3 días de suspendida la droga.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual
femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-9. Uso de
psicofármacos durante el embarazo y puerperio / Ansiolíticos / Lorazepam
Lorazepam**

La dosis habitual como ansiolítico es de 1 a 10 mg/día.

El uso de lorazepam en animales de experimentación, a una dosis de 36 mg/kg, no ha producido malformaciones del tubo neural, pero sí interfirió en la formación del paladar, por lo que se presume que en las crestas neurales hay receptores para benzodiazepinas, los cuales luego de ser bloqueados con flumazenil (administrado 3 horas luego del lorazepam), disminuyen la incidencia de malformaciones en el paladar de los animales evaluados.

El pasaje placentario es más lento que el del diazepam, pero también produce floppy infant syndrome.

No se informó de malformaciones asociadas en humanos, pero sí un aumento de la depresión respiratoria en el recién nacido, lo cual no llegó a ser estadísticamente significativo.

Se excreta en pequeñas concentraciones en leche, sin causar mayores efectos en el lactante. La American Academy of Pediatrics considera que el efecto del lorazepam sobre el neonato no se conoce realmente, por lo que recomienda evitar la exposición prolongada al mismo.

**Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /
Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual
femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-9. Uso de
psicofármacos durante el embarazo y puerperio / Ansiolíticos / Clonazepam
Clonazepam**

Superada la hipotonía y el letargo inicial, los neonatos evolucionan normalmente. La acumulación en el lactante es menor que en el feto, pero debido a las apneas que se observaron, se recomienda realizar dosajes plasmáticos en el recién nacido y en los lactantes de madres tratadas con clonazepam.

No se detecta clonazepam en sangre del cordón cuando las dosis diarias son de 0.5-1 mg/día. Hay ausencia de toxicidad neonatal con dosis de 0.5-3.5 mg/día. El riesgo se incrementa con dosis mayores a 5 mg/día.

A continuación se resumen las indicaciones y efectos de las benzodiazepinas:

- Se pueden usar en el embarazo: en cualquier procedimiento quirúrgico, en el "Abruptio placentae", durante la inducción del parto, en la ruptura de membranas con inicio prematuro del trabajo de parto, en las crisis de pánico.
- Se las debe evitar en el primer trimestre.
- Se debe usar la mínima dosis efectiva.
- Vigilar su administración durante el trabajo de parto y el período expulsivo.
- Las más utilizadas son el lorazepam y el clonazepam.
- Las malformaciones de paladar hendido, persistencia del ductus (no tienen confirmación de tener mayor incidencia que en la población general).
- Vigilar el síndrome de privación a los 21 días en el recién nacido (irritabilidad, insomnio, etc.), cuando las madres recibieron dosis mayores a 12-15 mg/día de diazepam o equivalentes.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV /

Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual femenino Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio / 17-9. Uso de psicofármacos durante el embarazo y puerperio / TEC Durante el embarazo

TEC Durante el embarazo

En una revisión de 300 casos de terapia electroconvulsivante (TEC) durante el embarazo, reportada entre los años 1941 y 1991 en Estados Unidos, se la señala como un instrumento relativamente seguro y eficaz si se siguen los pasos necesarios para disminuir sus riesgos:

1. Examen ginecológico.
2. Evitar drogas anticolinérgicas innecesarias.
3. Monitoreo fetal y monitoreo cardíaco a la madre.
4. Hidratación por vía intravenosa
5. Intubación si es necesario.
6. Evitar hiperventilación excesiva.

Las complicaciones reportadas fueron: arritmia cardíaca fetal en 5 casos; bradicardia durante la fase tónica; reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal, posiblemente atribuida a la anestesia.

Se consignaron contracciones uterinas en 2 casos; dolor abdominal intenso que cedió espontáneamente; parto prematuro en 4 casos; amenaza de aborto en 1,6 % de los 300 casos (valor menor al observado en la población general). Se estima que la TEC no debe incrementar considerablemente el riesgo de aborto. En todos los casos los bebés nacieron saludables.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales

Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales /

18-1. Introducción

18-1. Introducción

La psiquiatría genética ha avanzado durante los últimos años, y como resultado, la controversia naturaleza-educación ha sido, en gran medida, reemplazada por el concepto de multifactorialidad, el cual asume que factores genéticos y no genéticos contribuyen al desarrollo de la enfermedad. La posibilidad de un diagnóstico molecular para la predicción del riesgo de enfermedad en los hijos abre un futuro promisorio, de ayuda familiar.

El objetivo de este capítulo es introducir al lector en los principios y métodos de estudio aplicados a la investigación de la genética de las enfermedades mentales. Las enfermedades multifactoriales, también denominadas complejas, incluyen enfermedades comunes del adulto, entre ellas el labio leporino, las alergias, diferentes formas de diabetes, las enfermedades congénitas del corazón, la esquizofrenia y la enfermedad maníaco depresiva. Debido a la presencia de factores ambientales y genéticos, la etiología de las enfermedades multifactoriales es difícil de definir y su metodología más complicada que aquella aplicada a las enfermedades genéticas simples. Este capítulo describe los métodos de estudio de enfermedades complejas y presenta, como ejemplo, la genética de la esquizofrenia, incluyendo una breve descripción de los últimos estudios de la genética molecular.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-2. Metodología Epidemiológica
18-2. Metodología Epidemiológica

La psiquiatría genética utiliza metodología del campo de la genética cuantitativa, cuya asunción primaria es que la variación entre individuos, en una población, es determinada por factores del medio ambiente y factores genéticos.

La transmisión genética simple o Mendeliana puede ser de dos clases: recesiva, en la que el fenotipo es expresado solamente cuando el gen responsable está presente en estado homocigota o en "doble dosis", o dominante, en la cual el fenotipo es expresado cuando el gen se encuentra en estado heterocigota o "dosis única". La transmisión dominante implica la existencia de dos alelos diferentes, que son formas alternativas de genes. La localización de un gen se conoce como locus genético, el cual denota una localización cromosomal discreta; loci es el plural de locus.

La evidencia epidemiológica sugiere que ambos, el medio ambiente y la constitución genética, son importantes para la herencia de las enfermedades mentales. Los factores genéticos incluyen variaciones hereditarias en el ácido deoxirribonucleico (ADN). Los factores del medio ambiente incluyen todas las influencias no genéticas, entre ellas, las experiencias psicológicas y sociales, las enfermedades, el estrés, el embarazo, la nutrición, etc. También incluyen anomalías cromosomales como, por ejemplo, el síndrome de Down.

La genética cuantitativa aplicada a poblaciones humanas estima el efecto de los componentes genéticos y no genéticos a través de métodos cuasi-experimentales: métodos que emplean observaciones de la población, pero no incluyen experimentos. Por otra parte, la genética cuantitativa aplicada a las poblaciones animales emplea métodos experimentales basados en paradigmas múltiples de control de la reproducción. Entre los paradigmas de investigación utilizados por la psiquiatría genética:

- a) los estudios de familia,
- b) de gemelos y
- c) de adopción tienen especial importancia.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-2. Metodología Epidemiológica / a. Estudios familiares

a. Estudios familiares

Los estudios familiares fueron los primeros empleados por la psiquiatría genética. Los estudios familiares determinan si ciertos fenotipos, que pueden ser definidos como características observables en un organismo, por ejemplo, la altura, la inteligencia y la presión arterial, son más similares en personas de la misma familia que en personas no relacionadas por lazos de sangre, y si esta similitud es proporcional a la relación genética en los distintos grados de parentesco (padres-hijos, 50 %, hermanos 50 %, abuelos-nietos 25 %, primos primeros, 12,5 %, tíos primeros-sobrinos, 25 %, etc). Sin embargo, como el agrupamiento familiar puede ser causado por factores ambientales, genéticos o una mezcla de ambos, la demostración de agrupación familiar es necesaria, pero no suficiente para establecer transmisión genética.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-2. Metodología Epidemiológica / b. Estudios de gemelos

b. Estudios de gemelos

El estudio de la correlación fenotípica (concordancia o discordancia) en gemelos monocigotas y dicigotas ha sido utilizado en el análisis de numerosas características humanas. El principio de los estudios de gemelos es que los gemelos monocigotas son genéticamente 100 % idénticos pero los gemelos dicigotas promedian un 50% de similitud genética, no diferente de los hermanos no gemelos. Si un fenotipo es puramente ambiental, la concordancia entre gemelos monocigotas y dicigotas será similar. Por el contrario, en los casos en que factores genéticos son detectables, los gemelos monocigotas serán más similares entre sí que los dicigotas. Por otra parte, las diferencias entre gemelos monocigotas son explicadas por factores ambientales diferentes. Una correlación en gemelos monocigotas que disminuye aproximadamente por un factor de 2 en los gemelos dicigotas sugiere que los mecanismos hereditarios involucrados son simples. La influencia genética puede ser cuantificada por una serie de ecuaciones basadas en los resultados de las correlaciones entre gemelos (Pike and Plomin, 1995).

Los estudios de gemelos incluyen dos presunciones:

- 1) que los gemelos son representativos de la población general de no-gemelos y
- 2) que el medio ambiente es idéntico.

Ambas presunciones son frecuentemente motivos de controversia. Particularmente, los efectos ambientales en estudios de gemelos deben evaluarse adecuadamente o los datos de concordancia pueden conducir a conclusiones erróneas de la susceptibilidad genética.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-2. Metodología Epidemiológica / c. Estudios de adopción

c. Estudios de adopción

Los diseños de adopción se basan en hermanos adoptivos no relacionados genéticamente; la similitud entre ellos es adjudicada a un medio ambiente en común. Los diseños de adopción de crianza cruzada proveen un modelo elegante para diferenciar el conjunto de factores ambientales del conjunto de factores genéticos. Los experimentos de crianza cruzada incluyen dos paradigmas distintos:

- 1) hijos adoptivos de padres biológicos afectados (por ejemplo, enfermos con esquizofrenia) y padres adoptivos normales;
- 2) hijos adoptivos de padres biológicos normales y padres adoptivos afectados.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-3. Concepto de enfermedad multifactorial

18-3. Concepto de enfermedad multifactorial

Las enfermedades se denominan complejas porque no siguen un patrón de genética simple determinada por un solo gen, ni tampoco la transmisión genética de tipo mendeliano [recesiva o dominante (dos alelos diferentes en un mismo gen)]. El término "complejo" alude a la existencia de numerosos genes que contribuyen a un fenotipo.

Las enfermedades mentales no presentan variabilidad continua como la altura, la

inteligencia o la presión arterial y no pueden ser consideradas rasgos cuantitativos puros.

Las enfermedades complejas pueden presentar penetrancia incompleta, lo cual significa que no todas las personas portadoras de los genes de la enfermedad expresan la enfermedad. La penetrancia puede cuantificarse como la probabilidad condicional $P(x/g)$ de que un individuo con un genotipo g exprese el fenotipo x . La penetrancia completa es igual a 1,0 y la penetrancia incompleta es menor que 1. La presencia de fenocopias, personas que expresan el fenotipo pero no son portadoras de un gen que confiere susceptibilidad a la enfermedad, también puede contribuir a la complejidad. La presencia de epistasia, un término que denota la existencia de interacciones entre los genes, puede inferirse del análisis de las correlaciones familiares.

Ocasionalmente, la complejidad del fenotipo de una enfermedad puede ser atribuida simplemente a nuestra incapacidad de distinguir las diferentes formas etiológicas de la enfermedad. Los avances del conocimiento de la genética molecular, a través del descubrimiento de mutaciones, por ejemplo como en la enfermedad de Alzheimer y en ciertas formas familiares del cáncer de mama, permitieron simplificar (pero no resolver totalmente), la clasificación etiológica. Es importante también destacar que, incluso cuando un fenotipo o conjunto de fenotipos, que corresponden a una enfermedad común de la población, son definidos como complejos por el análisis de resultados de estudios de segregación familiar, no se elimina la posibilidad de que en algunas familias, un solo gen sea la causa de la enfermedad, particularmente en regiones aisladas geográficamente. Esto es posible porque en áreas aisladas geográficamente la variación (heterogeneidad) genética de la población es menor que en áreas donde la reproducción no está limitada a individuos de una región.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-3. Concepto de enfermedad multifactorial / a. Riesgo de recurrencia

a. Riesgo de recurrencia

El riesgo de recurrencia es el cociente entre la probabilidad de enfermedad en un hermano de una persona afectada con la enfermedad en estudio y la probabilidad de la enfermedad en la población general (prevalencia). Por ejemplo, si la prevalencia es 1% y el riesgo de la enfermedad en hermanos de los pacientes es 10% (10 veces más elevado que en la población general), el A de la enfermedad es 10 ($10\%/1\%=10$). El A se calcula empíricamente a partir del estudio de pacientes y de sus hermanos. Es por esto que es importante que los pacientes seleccionados para el estudio no presenten diferencias sistemáticas grandes con la enfermedad en la población general.

El riesgo de recurrencia aumenta considerablemente con la correlación familiar. Por otra parte, los valores de A son en general marcadamente menores en enfermedades multifactoriales que en condiciones monogénicas. Las enfermedades de alta prevalencia en la población general presentan A más pequeños.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-4. Métodos de investigación de genética molecular
18-4. Métodos de investigación de genética molecular

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-4. Métodos de investigación de genética molecular / a. Polimorfismos genéticos
a. Polimorfismos genéticos

Un gen está compuesto por una secuencia u orden discreto de nucleótidos en el ADN que codifica secuencia de aminoácidos de una proteína. Algunas posiciones en la secuencia de los nucleótidos varían en la población constituyendo polimorfismos genéticos expresados como alelos. Ocasionalmente, los diferentes alelos se traducen en diferencias en la estructura proteica con el potencial de producir cambios funcionales en la proteína, incluyendo la posibilidad de cambios específicos en la conducta. Los componentes genéticos asociados con las enfermedades psiquiátricas corresponden a polimorfismos de los ácidos nucleicos (ver cap. 1, 1-21).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-4. Métodos de investigación de genética molecular / b. Recombinación genética (crossing-over)
b. Recombinación genética (crossing-over)

Las células germinales contienen una copia de cada cromosoma (haploide) a diferencia de las células somáticas que contienen un conjunto completo o diploide, que significa que las células contienen dos copias de cada cromosoma en adición de los dos cromosomas sexuales (X e Y). Durante la fertilización el número los dos sets de cromosomas haploides se combinan y forman un set de cromosomas diploides.

La probabilidad de crossing over entre dos loci depende de la distancia entre los mismos. Las recombinaciones ocurren durante la meiosis 1, un proceso de división celular que ocurre en organismos con reproducción sexual y reduce el número de cromosomas en las células reproductivas a la mitad haploide. La recombinación es el resultado directo del crossing over cromosomal o recombinación entre porciones de los cromosomas apareados en las células germinales durante la meiosis. El conocimiento del proceso de meiosis es central para la comprensión de los principios genéticos.

La mitosis ocurre en las células somáticas y la meiosis en las células sexuales. Así se reduce el número de cromosomas a la mitad, ya que el ADN replicado tiene dos divisiones sucesivas, duplicando el cromosoma una sola vez. Las cuatro cromátidas (dos por cromosoma), se localizan en cada uno de los cuatro gametos (número simple o haploide de cromosomas).

Este proceso permite la distribución azarosa de los genes maternos y paternos en los gametos. En las mujeres, alrededor del 5to. mes de vida intrauterina, los ovogonios entran en meiosis y permanecerán así hasta la pubertad, momento en el cual la reanudan. Se completa cuando el espermatozoide fecunda el ovocito. Del millón original madurarán sólo 400 ovocitos. Por consecuencia, este largo período meiótico posibilita con la edad el desarrollo de aberraciones genéticas.

En el hombre los espermatogonios entran en meiosis en la pubertad, dura alrededor de 24 días y, a diferencia de la ovogénesis, la espermatogénesis se prolonga más tiempo.

En el curso de muchas generaciones numerosas recombinaciones ocurren al azar a lo largo de un cromosoma. Las recombinaciones localizadas entre marcadores separados por una gran distancia en el cromosoma son comunes, por ejemplo entre dos marcadores situados en puntas diferentes del cromosoma. Por otra parte, es improbable que una recombinación ocurra en un segmento corto de ADN (por ejemplo, 10-20 x 10 a la 3ra bases). Si un segmento de ADN corto contiene dos polimorfismos, uno o más alelos estarán asociados, un fenómeno que se conoce como desequilibrio genético. El número de recombinaciones genéticas determina la distancia genética entre dos genes; una distancia grande entre loci aumenta la probabilidad de crossing over o recombinaciones. Un número de recombinaciones pequeño indica cercanía genética o linkage; un gran número de recombinaciones indica mayor distancia genética (ver cap. 1).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-4. Métodos de investigación de genética molecular / c. Estrategias de mapeo genético: asociación y ligamiento (linkage)
c. Estrategias de mapeo genético: asociación y ligamiento (linkage)

Las dos estrategias básicas de la investigación en genética humana son la asociación y el

mapeo genético. Ambas se basan en el empleo de los polimorfismos genéticos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-4. Métodos de investigación de genética molecular / ¿Qué es la asociación?

¿Qué es la asociación?

La asociación existe cuando un alelo de un marcador es más frecuente en la población de pacientes que en la población general. Por ejemplo, dados m1 con alelos 1 y 2 y m2 con alelos A y B, con frecuencias f1, f2, fA y fB y haplotipos 1-A, 1-B, 2-A y 2-B, una asociación entre 1 y A, se expresará en un incremento de la frecuencia de los haplotipos 1-A y 2-B con respecto a 1-B y 2-A y, por lo tanto, $f_{1-A} > f_1 \times f_A$.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-4. Métodos de investigación de genética molecular / Genes candidatos

Genes candidatos

Un gen candidato es aquel que la evidencia experimental indica que podría estar involucrado en la fisiopatología, en nuestro caso, de enfermedades mentales (para una revisión de problema y los métodos para investigarlo, ver referencia bibliográfica I).

¿Tiene suficiente mérito la investigación de genes candidatos en psiquiatría? Éste es un tema controversial. No todos los genes expresados en el cerebro son, a priori, genes candidatos. La evidencia experimental que vincula un gen candidato con una enfermedad mental proviene de observaciones biológicas de la proteína codificada por dicho gen. Un ejemplo de genes candidatos en psiquiatría es el de los receptores de dopamina en enfermedades mentales que presentan síntomas de psicosis con esquizofrenia. Se ha postulado que los estudios de psiquiatría genética, basados en nuestro conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades mentales, han sobreestimado la evidencia que indica una relación entre estos genes y las enfermedades mentales. Debido a los numerosos genes que pueden ser considerados "razonables candidatos" para las enfermedades mentales. Algunos investigadores sostienen que esta estrategia necesariamente producirá un gran número de falsos positivos cuando las muestras testeadas son pequeñas

Experimentos genéticos en nuestro laboratorio no confirmaron varias hipótesis genéticas publicadas como positivas por otros grupos, incluyendo la asociación entre alcoholismo y el receptor D2 de dopamina (3), la asociación entre los receptores D2, D3 y D4 con

esquizofrenia (3-5) y la asociación fisiopatológica entre la subunidad estimuladora de la proteína G (6, 7) y la enfermedad bipolar.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-4. Métodos de investigación de genética molecular / Mapeo genético. Recombinación y distancia genética

Mapeo genético.

Recombinación y distancia genética

Cuando la proporción de recombinaciones observadas entre dos loci localizados en el mismo cromosoma es significativamente menor que el 50 %, se dice que están ligados o linked. La unidad de linkage es el centiMorgan (cM) que indica el número de recombinaciones que han ocurrido durante 100 divisiones celulares. El estudio de ligamiento genético o linkage permite la detección de los genes involucrados en el desarrollo de una enfermedad en ausencia del conocimiento previo de su fisiopatología debido a que el estudio de linkage no requiere asunciones sobre la fisiopatología.

Los mapas genéticos de los cromosomas están constituidos por marcadores multialélicos espaciados regularmente en el genoma con relaciones espaciales conocidas. La distancia genética del genoma humano es aproximadamente 3.300 cM que es cubierta típicamente con 350-400 marcadores. El mapeo genético requiere infraestructura de laboratorios para proyectos de gran escala.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-4. Métodos de investigación de genética molecular / Metodología estadística

Metodología estadística

Los métodos estadísticos de análisis del mapeo genético son de dos tipos: paramétricos y no-paramétricos. Los métodos paramétricos requieren un conocimiento previo del mecanismo de transmisión genética de la enfermedad, lo cual es posible en enfermedades con transmisión simple.

El lod score, o \log_{10} de la probabilidad de linkage, es el método más común en el mapeo genético de enfermedades simples. Un lod score $\sim 3,0$ indica linkage, es decir, un área cromosomal que contiene uno o más genes que confieren riesgo para una enfermedad. Un lod score de $\geq 3,0$ descarta linkage, pero exclusivamente bajo los parámetros genéticos

usados para el test. Por otra parte, los métodos no-paramétricos no requieren un conocimiento previo de la transmisión genética de la enfermedad. Por esta razón los métodos no-paramétricos han sido más favorecidos en el mapeo genético de enfermedades mentales. Algunos de estos métodos miden en hermanos afectados con una enfermedad el número o la proporción de alelos idénticos (compartidos) en los polimorfismos genéticos. En ausencia de linkage, los hermanos comparten en promedio el 50 % de los alelos, es decir, uno de los dos alelos por marcador. La presencia de 2 alelos idénticos de un marcador indica que el padre y la madre han transmitido el mismo alelo a los dos hermanos (cuadro 2). En una serie de hermanos, el promedio de alelos compartidos para cada marcador puede testearse estadísticamente. Las áreas cromosomales que presentan un exceso de alelos compartidos contienen un gen que confiere susceptibilidad para la enfermedad. Una ventaja del diseño de pares de hermanos enfermos es que no requiere el fenotipo "normal" para el análisis estadístico. Un tratamiento profundo de este tema puede encontrarse en los trabajos de Neil Risch (12-14).

Lander y Kruglyak propusieron un valor nominal de significancia de $2,2 \times 10^{-5}$ para el mapeo sistemático, ciertamente un valor de significancia muy difícil de alcanzar. Cuando los valores de significancia son menores ($7,4 \times 10^{-4}$) los resultados se clasifican como sugestivos, no definitivos. La replicación, los valores de significancia obtenidos en un segundo experimento en otra muestra de pacientes, requiere un nivel de significancia menos estricto ($p > 0,01$).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-5. Genética de la esquizofrenia: un paradigma de la genética de las enfermedades mentales

18-5. Genética de la esquizofrenia: un paradigma de la genética de las enfermedades mentales

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-5. Genética de la esquizofrenia: un paradigma de la genética de las enfermedades mentales / a. Aspectos clínicos relevantes a la investigación

genética

a. Aspectos clínicos relevantes a la investigación genética

La esquizofrenia es una enfermedad mental crónica de fisiopatología desconocida que afecta aproximadamente al 1 % de la población caracterizándose por pensamiento ilógico, aislamiento social, delirio, alucinaciones e incapacidad. El diagnóstico de la esquizofrenia se basa exclusivamente en criterios clínicos. Por otra parte, no hay tests de laboratorio que permitan el diagnóstico de la esquizofrenia.

El diagnóstico de la esquizofrenia no es siempre sencillo, incluso cuando se usa un conjunto de criterios estructurados de diagnóstico. Los estudios genéticos de la esquizofrenia requieren que el psiquiatra defina un conjunto (o conjuntos alternativos) de modelos diagnósticos. No hay consenso de cuál es la clasificación fenotípica que corresponde más precisamente con las relaciones familiares de los distintos síndromes de esquizofrenia. Los subtipos Krepelianos de la esquizofrenia (paranoide, hebefrénico y catatónico) no se heredan en formas clínicas específicas. La esquizofrenia clínicamente, y es posible que también genéticamente, presenta heterogeneidad genética (genes distintos pueden producir el mismo fenotipo). Este concepto fue propuesto primero por Eugen Bleuler.

La precisión de los resultados de los análisis genéticos depende del uso de definiciones fenotípicas correctas. Tanto los falsos positivos (por ejemplo, un individuo fenotípicamente normal que es erróneamente diagnosticado esquizofrénico) como los falsos negativos (individuo afectado con esquizofrenia pero clasificado normal) pueden afectar mucho el resultado de los análisis genéticos. El diagnóstico de normalidad es frágil cuando la evidencia clínica disponible es pobre y también tiende a ser inestable en individuos jóvenes (menores de 35). Por otra parte, una vez que un sujeto es clasificado como afectado con esquizofrenia, el diagnóstico tiende a ser estable. El efecto de los falsos negativos sobre los resultados experimentales depende de la clase de programas de computadora utilizados para el análisis genético. Debido a que los familiares no-afectados en el modelo de enfermedad estudiado son excluidos de ciertos análisis genéticos, como por ejemplo el de "pares de hermanos afectados", los falsos negativos tienen un efecto mínimo en los resultados de estos análisis. Por otra parte, los falsos negativos tienen un efecto similar a la penetrancia incompleta, disminuyendo el poder del análisis, en particular con el uso de métodos paramétricos.

La existencia de la dicotomía Krepeliana, enfermedad bipolar vs. esquizofrenia, particularmente en su forma más extrema, es motivo de controversia. Los síndromes esquizoafectivos están genéticamente relacionados con la enfermedad bipolar y con la esquizofrenia (para una revisión, ver Levinson, 1991). El investigador debe balancear las ventajas del poder estadístico que es aumentado por la inclusión de personas con enfermedad esquizoafectiva, con el riesgo potencial de un incremento en la heterogeneidad genética de la muestra clínica.

PSIKOLIBRO

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-5. Genética de la esquizofrenia: un paradigma de la genética de las enfermedades mentales / b. Modelos genéticos de esquizofrenia
b. Modelos genéticos de esquizofrenia

Los primeros estudios epidemiológicos que sugirieron un factor genético en la herencia de la esquizofrenia fueron conducidos en Alemania a principios de siglo y confirmados posteriormente por numerosos estudios de familias, de gemelos y de adopción.

Los estudios de adopción basados en el registro de adultos de Dinamarca produjeron resultados definitivos en favor de factores genéticos en la esquizofrenia. Un excelente análisis de la metodología básica, así como una defensa contra los argumentos de sus detractores, fue escrita por Seymour Kety. Kety y sus colaboradores compararon la prevalencia de esquizofrenia entre 1- adoptados de padres biológicos afectados con esquizofrenia y padres adoptivos normales, 2- adoptados de padres biológicos normales y padres adoptivos afectados con esquizofrenia y 3- un grupo control, el de adoptados con padres no afectados con esquizofrenia, ya sean padres biológicos o padres adoptivos. Los resultados mostraron un incremento en la prevalencia de esquizofrenia en los hijos de esquizofrénicos adoptados por padres no esquizofrénicos. Por otra parte, la adopción por padres esquizofrénicos (ya sea el padre o la madre la persona con esquizofrenia en la familia adoptiva) no produjo un incremento detectable en la prevalencia del espectro de esquizofrenia en hijos adoptivos de padres no esquizofrénicos. Estos estudios han sido validados recientemente empleando criterios diagnósticos actuales.

Los primeros investigadores asumieron que la esquizofrenia es heredada en forma simple pero no ha sido confirmada en estudios modernos. En 1982, O'Rourke y sus colaboradores analizaron los datos de las series publicadas de familias y de gemelos para esquizofrenia. Este tipo de estudio es conocido como meta-análisis. En los resultados de O'Rourke un locus genético único no predijo la incidencia de esquizofrenia en padres, hermanos, gemelos monocigotas y gemelos dicigotas o la incidencia de esquizofrenia en los hijos de dos padres afectados con la enfermedad (apareamiento doble). Posteriormente, Risch demostró que ciertas conclusiones sobre la herencia de la esquizofrenia pueden derivarse de los estudios de recurrencia familiar (13). Brevemente, el razonamiento utilizado por Risch, fue el siguiente: el cociente entre la concordancia para esquizofrenia en gemelos monocigóticos y dicigóticos es mayor que 2,0, donde un valor de 2,0 corresponde a enfermedades genéticas simples. Por otra parte, el k' de esquizofrenia es aproximadamente 10 (39, 40), considerablemente menor que el observado en condiciones monogénicas (un gen), como la fibrosis quística del páncreas ($k' = 500$) pero similar a las de otras enfermedades complejas, como la esclerosis múltiple ($X, = 40$) y la diabetes ($k' = 15$). Los resultados de las simulaciones de Risch fueron consistentes con la transmisión de la esquizofrenia por múltiples genes y epistasias.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-5. Genética de la esquizofrenia: un paradigma de la genética de las enfermedades mentales / C. Resultados del mapeo genético
C. Resultados del mapeo genético

Varios centros de investigación han iniciado estudios de mapeo genético completo y sistemático del genoma. Recientemente, el análisis combinado de varios grupos de investigación demostró que la acumulación de evidencia es en principio posible con el número de familias actualmente disponibles para estudios genéticos: en 1995, Straub y sus colaboradores publicaron un análisis con marcadores del área 6p24-p22 en 265 familias irlandesas. El lod score máximo fue 3,51 con el marcador D6S296 con un modelo diagnóstico amplio (esquizofrenia + espectro -el conjunto de síndromes relacionados con el diagnóstico de esquizofrenia en estudios familiares). Pulver y sus colaboradores analizaron la región 8p22-21 y obtuvieron un máximo lod score de 2,35. Catorce grupos de investigación de varios países (nuestro laboratorio incluido) analizaron conjuntamente 713 familias en cada una de estas regiones cromosomales. Los resultados fueron sugestivos de ligamiento genético en ambas cromosomas. Para el cromosoma 6p, el máximo lod score con heterogeneidad fue 2,19 y para el cromosoma 8p, la significancia máxima fue 2,22.

Recientemente, nuestro laboratorio (NIMH) investigó si hay un locus en el cromosoma 6 que confiere alto riesgo de esquizofrenia en nuestra colección de familia. Dos muestras clínicas fueron utilizadas, la primera para el mapeo sistemático y la segunda para replicación, usando exclusivamente modelos no-paramétricos para el análisis. Los resultados indicaron un incremento de los alelos compartidos por hermanos enfermos para marcadores múltiples en el brazo largo del cromosoma 6 (6q13-q26), una región que no había sido previamente sugerida en esquizofrenia

Los resultados actuales de mapeo genético sugieren que, en forma consistente con los datos epidemiológicos, múltiples genes en varios cromosomas estarían vinculados con la esquizofrenia. En los próximos años el estudio de grandes colecciones de familias permitirá demostrar definitivamente que áreas cromosomales contienen genes que confieren susceptibilidad, y caracterizar las mutaciones. Los estudios genéticos de la conducta tienen el potencial de producir múltiples beneficios para los pacientes: la posibilidad de un diagnóstico molecular, la predicción de riesgo de enfermedad en los hijos y también nuevas oportunidades de tratamiento basadas en un conocimiento molecular preciso.

epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales /

18-6. Genética del trastorno bipolar

18-6. Genética del trastorno bipolar

La enfermedad bipolar afecta aproximadamente al 1 % de la población. Sus primeros síntomas ocurren en adultos jóvenes. Es una enfermedad recurrente, pero se demostró que el tratamiento farmacológico es muy efectivo. Está bien establecido que la enfermedad bipolar afectiva es familiar. Los estudios de gemelos y de adopción indican un considerable riesgo hereditario. Así como la esquizofrenia, la enfermedad bipolar afectiva también es compleja, y no se han encontrado anomalías bioquímicas patognomónicas. El diagnóstico está basado en la historia clínica y en el examen del paciente.

Recientemente, cuatro centros colaboraron para la caracterización genética de una muestra de familias (n = 97) con enfermedad bipolar afectiva. El estudio sistemático del linkage no detectó un locus que cumpla criterios estrictos de linkage. Sin embargo, la investigación de familias, y por otra parte, muestras independientes de familias, han demostrado evidencia para genes de susceptibilidad, en los cromosomas 18 y 21q

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales /

18-7. Ética de la aplicación del conocimiento genético

18-7. Ética de la aplicación del conocimiento genético

El avance del conocimiento genético incluye una gran responsabilidad para la medicina, la cual debe enfrentar un conjunto de nuevas situaciones legales, éticas y sociales. El conocimiento médico debe proteger la privacidad del conocimiento genético de los pacientes.

Por ejemplo, la predicción de la susceptibilidad para el cáncer de mama, de ovario y colon origina importantes decisiones éticas y legales. Es necesario reconocer que algunos capítulos de la historia de la genética médica muestran un potencial de utilización no ética del conocimiento genético. En el caso más extremo, en los hospitales y los campos de concentración de la Alemania nazi, se esterilizó compulsivamente a 350.000-400.000 pacientes, y, a través del programa de eutanasia, un programa clandestino de asesinato de los enfermos mentales crónicos, se eliminaron más de 70.000 pacientes entre los años 1939 y 1945 (44). Los crímenes fueron justificados por una mezcla de motivos

económicos, de asunciones falsas sobre la inevitabilidad del sufrimiento en los portadores de enfermedades mentales, así como también por razones de higiene racial. El objetivo de la higiene racial era la erradicación de los "genes" de la enfermedad mental (y de otras enfermedades genéticas) del pool genético de la sociedad. Lamentablemente, algunos de los psiquiatras y geneticistas más famosos estuvieron involucrados con los crímenes de esterilización y de eutanasia involuntaria, a través de la promoción de legislación de esterilización, pero también como organizadores, cómplices o ejecutores del asesinato de pacientes. En los juicios médicos de Nuremberg, los crímenes de la Alemania nazi contra los pacientes fueron clasificados como "Crímenes Contra la Humanidad" y algunos de sus ejecutores, a su vez, ejecutados. La irracionalidad e inmoralidad de los programas de esterilización involuntaria y de eutanasia son bien conocidos: sus asunciones genéticas, simplemente erróneas (no hay "un solo gen" que explique la esquizofrenia en la población), sus asunciones farmacológicas, miopes (los primeros antipsicóticos, los cuales produjeron un cambio revolucionario en la vida de los pacientes con esquizofrenia y redujeron significativamente la necesidad de hospitalización, fueron descubiertos en los principios de la década del cincuenta).

La genética moderna debe proteger la privacidad del conocimiento genético de los pacientes y prevenir la discriminación genética. Es por esta razón que recientemente se legisló en EE.UU. contra la discriminación genética; es altamente deseable que los pacientes sean protegidos por la ley contra la discriminación genética en todo el mundo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales /

18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética

18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética

La mayoría de los términos son originarios del inglés, se expresan en forma original, única forma de respetar su sentido. En general la nomenclatura científica novel, si bien admite traducción, aparece en castellano, luego de un período de uso y estudio.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales /

18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética / Association

Ocurrencia conjunta en una población de dos características en una frecuencia más

grande que la pronosticada al azar. La frecuencia de la asociación es más elevada que el producto de la frecuencia de los asociados.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética / Alelo

Alelo

Formas alternativas de genes en un locus genético.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética / Análisis de segregación

Análisis de segregación

Conjunto de técnicas de análisis estadístico de familias portadoras de una enfermedad. Permite delinear los mecanismos de transmisión genética.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética / Epistasis

Epistasis

Interacciones entre genes.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética / Espectro

Espectro

Conjunto de síndromes relacionados con un diagnóstico central.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética / Estudios familiares

Estudios familiares

Estudios de familias en los que el sujeto índice está afectado por la enfermedad.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética / Estudios gemelos

Estudios gemelos

Estudios de twins (gemelos), monocigotos (MZ) y dicigotos (DZ), que comparten en general un medio ambiente idéntico o similar. Los MZs son genéticamente idénticos, pero los DZs, así como los hermanos en general, comparten la mitad de los genes.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética / Dominante

Dominante

Rasgo genético expresado cuando el gen se encuentra en estado heterocigota o "dosis única".

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética / Estudios de adopción

Estudios de adopción

Estudios de individuos genéticamente relacionados que no comparten factores familiares y del medio ambiente. Estudios de individuos que comparten factores familiares y del medio ambiente, pero que no están relacionados genéticamente.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética / Familia nuclear

Familia nuclear

Familia constituida por dos generaciones, una de padres y otra de hijos. Típicamente, los hermanos de los padres, los abuelos y los nietos no son incluidos en las poblaciones de familias nucleares.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética / Fenotipo

Fenotipo

Características observables de un organismo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética / Genotipo

Genotipo

Constitución genética en uno o más loci.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética /

Heterogeneidad genética

Heterogeneidad genética

Fenotipo similar o idéntico con diferente base genética. Término relacionado: fenocopia.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética /

Heterocigota

Heterocigota

Posee genes distintos en un locus.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética / Homocigota

Homocigota

Posee genes idénticos en un locus.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética / Ligamento genético o linkage

Ligamento genético o linkage

El grado de ligadura se mide por el estudio del número de las recombinaciones genéticas entre dos loci: las recombinaciones infrecuentes indican cercanía genética o linkage. Muchas recombinaciones indican mayor distancia genética. La unidad de linkage es el centimorgan (cM). 1 cM indica una recombinación en 100 meiosis. El número de recombinaciones no excede el 50% incluso cuando dos loci se encuentran en cromosomas distintos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética /

Monogenética

Monogenética

Una enfermedad, un gen. El concepto es también conocido como genética simple o herencia mendeliana simple.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética /

Multifactorial

Multifactorial

Rasgos genéticos generalmente no bien caracterizados que recurren en familias pero no muestran una patencia distintiva. Los factores genéticos y ambientales contribuyen a la expresión del fenotipo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética / Locus (loci)

Locus (loci)

Es un sitio en el cromosoma, ocupado por un sistema de alelos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética / Meiosis

Meiosis

Proceso de división celular, en organismos con reproducción sexual, que reduce a la mitad el número de cromosomas en las células reproductivas.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética /

Oligogénico/Poligénico

Oligogénico/Poligénico

Varios/muchos genes que contribuyen a la expresión de un fenotipo. En la práctica es difícil diferenciar entre herencia poligénica y multifactorial.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética / Penetrancia

Penetrancia

Probabilidad condicional $P(x/g)$ que un individuo con un genotipo g exprese el fenotipo x . Penetrancia incompleta mayor/igual 1.0, penetrancia completa = 1.0.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética /

Polimorfismo

Polimorfismo

Variante genética heredable que no puede ser explicada, simplemente, por mutaciones recurrentes.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética / Recesivo

Recesivo

Rasgo genético expresado solamente cuando el gen responsable está presente en estado homocigota o en "doble dosis".

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética / Riesgo de recurrencia, X,

Riesgo de recurrencia, X,

Riesgo de enfermedad de familiares cercanos de un individuo afectado, comparado con la prevalencia en la población general.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales / 18-8. Glosario de términos y abreviaturas en psiquiatría genética / Trasmisión (herencia) simple

Trasmisión (herencia) simple

Trasmisión genética en acuerdo con las leyes de Gregorio Mendel.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-1. Introducción

19-1. Introducción

Es una enfermedad crónica y progresiva, de etiología desconocida, que afecta por igual a individuos de ambos sexos. Su frecuencia es mayor a partir de los 50 años, aunque existen casos de aparición más precoz (por debajo de los 40 años) denominados Parkinson juvenil. Se manifiesta por una tríada sintomática característica de bradiquinesia, rigidez y temblor.

La enfermedad de Parkinson corresponde al grupo de enfermedades denominadas extrapiramidales o de los ganglios basales, puesto que el grueso del compromiso anatomopatológico y neurobioquímico se halla circunscrito a estructuras que integran este sistemaneuroanatómico.

Es la más frecuente de las enfermedades extrapiramidales, con una alta incidencia (20 por cada 100.000 habitantes) y prevalencia creciente a partir de la quinta década. Aunque en nuestro país no se cuenta con datos epidemiológicos, se cree que su frecuencia es semejante a la del resto del mundo, dado que estadísticas de diversos países arrojan datos similares sin evidenciar una significativa variación regional o étnica.

La bradiquinesia se refiere a la lentitud de estos pacientes para efectuar movimientos tanto voluntarios como automáticos, lo que les otorga una cualidad deliberada y una marcada dificultad en su iniciación. Este fenómeno se traduce en torpeza motora, dificultad para realizar movimientos rítmicos alternantes y actividades complejas que requieran destreza, junto con pérdida de los movimientos asociados y de la mímica (inexpresividad facial). La rigidez es una forma peculiar de hipertonia que se exterioriza ya en resistencia pasiva

uniforme a la movilización de un segmento corporal o interferida por resaltos tendinosos que le dan la característica apariencia de "rueda dentada". El temblor es predominantemente de reposo, rítmico, con una frecuencia de 5-7 Hz, y adquiere en las manos el típico aspecto de "contar monedas" por la presencia de un componente pronosupinador y de oposición del pulgar. La localización más frecuente es en las manos, pero puede comprometer el mentón, los miembros inferiores y el tronco.

Además de la tríada clínica mencionada, existen otros síntomas y signos que es menester reconocer. Las modificaciones posturales, con una tendencia generalizada a adoptar una actitud distónica flexora y la pérdida de reflejos posturales, que en general aparecen tardíamente en la evolución de la enfermedad, revisten gran importancia. Se asocian, además, perturbaciones oculomotoras, con limitación en la elevación de la mirada, seguimiento lento fragmentado y pérdida de la convergencia. Son ocasionalmente conspicuas las perturbaciones autonómicas (seborrea, sialorrea, hipotensión ortostática, constipación, dificultades urinarias, trastornos deglutorios, vaciamiento gástrico más lento, crisis de sudoración y fenómeno de Claude-Bernard-Hörner unilateral).

No menos importante y de especial significación para un adecuado diagnóstico es el reconocimiento de perturbaciones precoces, especialmente en la esfera afectiva e intelectual, que se aceptan como parte integrante del cortejo sintomático de la enfermedad. La depresión es un elemento clave, dado que se encuentra presente en más del 40 % de los casos; ocasionalmente antecede a la aparición de trastornos motores. Existe, además, lentificación global de los procesos intelectuales, acompañada de moderados trastornos mnésicos. Estas perturbaciones psíquicas suelen modificarse con la terapéutica, paralelamente con la mejoría en el rendimiento motor.

La enfermedad de Parkinson, por su índole crónica y progresiva, pasa por una serie de estadios evolutivos, desde el inicial, generalmente unilateral, caracterizado por una torpeza motora de la mano (dificultad para realizar tareas manuales finas o cambios sutiles en la escritura, micrografía), pérdida del balanceo del miembro superior, temblor (no siempre), acompañados generalmente por sensación de decaimiento, lentificación global y discreta disminución de la expresividad facial, hasta llegar al compromiso bilateral, con actitud encorvada, pérdida de los reflejos posturales, y caídas, rigidez marcada e incluso, en los estadios finales, el confinamiento al sillón de ruedas o la cama, en cuyo caso el enfermo se torna totalmente dependiente. Existen formas evolutivas diferentes que algunos autores denominan malignas y benignas. En el primero de los casos, que generalmente corresponde a las formas predominantemente acineto-rígidas, la evolución es rápida y se acompaña con frecuencia de deterioro cortical. Las formas evolutivas benignas tienen como síntoma predominante el temblor, progresan con suma lentitud en el tiempo y son excepcionalmente incapacitantes.

La expectativa de vida es variable; la tasa de mortalidad en pacientes no tratados es tres veces mayor que la de la población general del mismo sexo y edad. Esta relación entre mortalidad observada y mortalidad esperada es entonces de 3:1 en individuos no tratados. Desde el advenimiento de terapéuticas más efectivas y racionales, esta relación se ha acercado a la unidad.

Entre un 15 y un 30 % de los casos, según los autores, se presentan signos de deterioro

cortical demencial de tipo Alzheimer en etapas tardías de la enfermedad. El valor de este compromiso cortical y su relación con la fisiopatología de la afección constituyen el tema de una gran controversia.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-2. Fisiopatología

19-2. Fisiopatología

La lesión primaria de las neuronas de la pars compacta de la sustancia nigra, que alcanza casi el 90 % de despoblación celular, condiciona una pérdida masiva de dopamina.

Desde un punto de vista anatomopatológico, la enfermedad de Parkinson se asocia fundamentalmente a una pérdida significativa de células de la pars compacta de la sustancia nigra, aunque también se hallan involucrados otros núcleos pigmentados del tronco cerebral (por ejemplo, locus coeruleus). La lesión primaria de las neuronas de la pars compacta de la sustancia nigra, que alcanza casi el 90 % de despoblación celular, condiciona una pérdida masiva de dopamina (DA), ya que dichas células sintetizan y utilizan DA como neurotransmisor. Esta pérdida neuronal, junto con la depleción del neurotransmisor, induce cambios en el nivel del cuerpo estriado (caudado-putamen), pues las neuronas dopaminérgicas de la pars compacta de la sustancia nigra son el origen de una de las principales aferencias de dicho sistema, el haz nigroestriado. El putamen se halla en general más afectado que el caudado. La denervación consiguiente se traduce en modificaciones postsinápticas, generalmente con aumento del número de receptores y cambios en su acoplamiento funcional (152). A este fenómeno se lo denomina supersensibilidad denervatoria. Otros sistemas dopaminérgicos del tronco cerebral y cerebro basal también se hallan comprometidos. Es de particular importancia la pérdida neuronal que se observa en el área tegmental ventral (ATV), lugar de origen de la vía dopaminérgica "mesocórtico-límbica" con conexiones en el núcleo accumbens (porción ventral anteromedial del núcleo caudado que se supone que interrelaciona el sistema extrapiramidal con el sistema límbico), corteza entorrinal y corteza frontal. También se han detectado reducciones en el número celular y en el tenor de DA en el nivel hipotalámico.

La perturbación de la vía dopaminérgica nigroestriada (sistema mesoestriado) sería responsable de la aparición de los trastornos posturales y del movimiento, mientras que se atribuyen algunas de las disfunciones cognitivas al déficit DA en la vía originada en el área

tegmental ventral (sistema mesocorticolímbico).

La perturbación neuroquímica en la enfermedad de Parkinson no se halla restringida al déficit de DA, sino que otros neurotransmisores monoaminérgicos, aminoácidos y péptidos se encuentran afectados. Existen modificaciones en los niveles de serotonina (5-HT), norepinefrina (NE), ácido gamma-aminobutírico (GABA) y las perturbaciones más recientemente descritas en péptidos neuromoduladores, como la colecistoquinina (CCK) (este péptido coexiste con la DA en las terminales dopaminérgicas), somatostatina (ST), metencefalina (MENT) y leuencefalina, sustancia P (SP) y neurotensina (NT). Evidentemente, las modificaciones en otros sistemas de neurotransmisión pueden deberse a una lesión celular primaria o a cambios metabólicos secundarios o compensatorios. En la actualidad se ha demostrado que muchos de los cambios en otros sistemas de neurotransmisión se deben a modificaciones inducidas por la denervación dopaminérgica, que ejercería funciones tanto inhibitorias como excitatorias sobre las neuronas gabaérgicas estriatales, dependiendo del circuito eferente al que éstas se hallan conectadas. Se describe así un circuito directo estriado-pálido interno y otro denominado indirecto estriado-pálido externo-subtálamo-pálido interno. A su vez, el pálido interno ejerce su influencia inhibitoria sobre el tálamo, principal origen de las aferencias corticales encargadas del control motor. En condiciones normales, la vía dopaminérgica nigroestriada ejerce un efecto estimulador sobre las neuronas GABA correspondientes al circuito directo y, por otro lado, un efecto inhibitorio sobre las del circuito indirecto. El equilibrio entre ambos efectos dopaminérgicos condiciona, a través de mecanismos intermedios de desinhibición y estimulación, el grado de inhibición final que recibe el tálamo, resultando así en una mayor o menor estimulación de la corteza cerebral.

La denervación dopaminérgica, resultado de la pérdida de neuronas de la pars compacta de la SN, rompe este balance fisiológico, provocando como efecto final un aumento en la inhibición pálido-talámica. La resultante hipoestimulación tálamo-cortical sería la responsable de uno de los signos cardinales de la enfermedad de Parkinson, la bradiquinesia.

Su reconocimiento y valoración pueden ser relevantes para interpretar los complejos mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y para eventuales manipulaciones terapéuticas. Veremos más adelante que la simple corrección del déficit dopaminérgico no basta para mantener al paciente libre de síntomas en forma estable.

Otros cambios anatómicos y bioquímicos observados en pacientes parkinsonianos escapan del ámbito de los ganglios basales. Existe una pérdida neuronal significativa en el nivel del área innominata (núcleo basal frontal de Meynert), principal origen del influjo colinérgico cortical. Podría estar relacionada, según algunos autores, con la patogenia del cuadro demencial tardío asociado a la enfermedad de Parkinson.

Un elemento patológico característico, aunque no patognomónico, lo constituye la presencia de inclusiones intraneuronales eosinofílicas denominadas cuerpos de Lewy, con contenido proteico y fibrilar, que tienen reacción inmunológica cruzada con estructuras neurotubulares y neurofibrilares normales. Su localización no está restringida a la sustancia nigra, ya que se encuentran también en el locus coeruleus, núcleos del rafe, ganglios simpáticos, área innominata e hipotálamo posterolateral.

Desde el punto de vista bioquímico, la pérdida de neuronas DA condiciona no sólo cambios postsinápticos en el nivel del estriado, sino que existen modificaciones presinápticas, tales como la reducción en las enzimas de síntesis de DA (tirosina hidroxilasa, TH; dopa descarboxilasa, DDC), que se contraponen a un incremento en los niveles de las enzimas de degradación (monoaminooxidasa, MAO; catecol-o-metil-transferasa, COMT). En los estadios iniciales de la enfermedad, este déficit se compensa mediante cambios en la activación de la enzima limitante en la síntesis de DA, que es la TH (4). Este incremento en la actividad metabólica de las neuronas restantes, unido al fenómeno de supersensibilidad postsináptica, permite que el sistema siga funcionando con una eficiencia aumentada de su capacidad residual, hasta tanto se llegue al estado de descompensación con la aparición de la sintomatología típica. Se necesitan pérdidas mayores de 70-80 % de la actividad dopaminérgica para que este déficit se manifieste clínicamente.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-3. Etiología

19-3. Etiología

Existen múltiples factores causales responsables de la etiopatogenia, que probablemente produzcan en un momento dado una reducción en el número de células de la sustancia nigra. La influencia hereditaria sería de grado variable. Las formas esporádicas de la enfermedad resultarían de la interacción de un factor predisponente genético sobre el que actuarían factores desencadenantes posiblemente exógenos. En aquellos casos en los que el factor genético fuese de gran peso, la enfermedad se manifestaría de forma hereditaria.

Hasta el momento no existe una causa conocida para la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, se baraja una serie de hipótesis, algunas de ellas puramente especulativas.

Sabemos que existen cuadros parkinsonianos secundarios o sintomáticos, cuya causa conocemos, como los parkinsonismos inducidos por fármacos bloqueantes postsinápticos dopaminérgicos (neurolepticos), o por depleción de catecolaminas (reserpina, tetrabenazina), tóxicos (monóxido de carbono, manganeso) y por último el posencefálico (encefalitis letárgica de Von Economo).

Se ha sugerido la existencia de un factor metabólico que lesionaría selectivamente las neuronas pigmentadas o aquellas que producen catecolaminas por medio de la producción endógena de una sustancia citotóxica. Sin embargo, la patología compromete otros

sectores neuronales no catecolaminérgicos y no pigmentados, a la par que algunos sistemas monoaminérgicos permanecen indemnes. Por lo tanto, no podemos hablar de un proceso degenerativo específico del sistema dopaminérgico o de neuronas que contienen pigmentosmelánicos.

Se han contemplado los factores genéticos en exhaustivos estudios que analizan la prevalencia en mellizos monocigóticos y dicigóticos, uno de los cuales no era portador de la enfermedad.

Los hallazgos iniciales refutaron en principio esta hipótesis, dado que la concordancia encontrada fue baja, comparable al riesgo de la población general. Sin embargo, la hipótesis genética ha adquirido relevancia como resultado de recientes hallazgos. Por un lado, la baja concordancia observada en mellizos se podría explicar por diferencias en el momento de aparición de la enfermedad en hermanos (hallazgos clínicos y por tomografía de emisión de positrones demostraron la presencia de enfermedad preclínica en mellizos aparentemente no afectados). Por otro lado, recientemente se han publicado casos de diversas familias portadoras de enfermedad de Parkinson comprobada post mortem, que evidenciaban una forma de transmisión genética autosómica dominante. En una de ellas, el denominado pedigré Contursi se ha podido identificar el gen responsable de la enfermedad. El gen mutante denominado PARK1 se encuentra localizado en el cromosoma 4q21-23 y corresponde a una única sustitución nucleotídica de guanidina por adenina en la posición 209 del gen de la alfa-synucleína. Aun cuando no se sabe hasta el momento el mecanismo por el cual esta mutación es capaz de condicionar la aparición de la enfermedad, el hecho de que la proteína codificada por el gen mutado tiene una localización preferencial en terminaciones sinápticas del Sistema Nervioso Central es altamente sugestivo (213,214). Más aún, la demostración de un déficit en el complejo 1 de la cadena respiratoria mitocondrial, así como la mayor prevalencia de ciertas formas alélicas del citocromo P450 en pacientes parkinsonianos, han vuelto a jerarquizar los factores genéticos en la etiología de esta enfermedad.

La posibilidad de una infección viral también se ha explorado inútilmente, pues los sucesivos estudios virológicos e inmunológicos no han podido demostrar la existencia de partículas virales infecciosas en cerebros de pacientes parkinsonianos, ni niveles elevados de anticuerpos específicos para un virus determinado. La negatividad de estos estudios no descarta totalmente esta posibilidad, ya sea como único factor etiológico o como parte de un conjunto causal multifactorial.

Se ha planteado también la hipótesis del envejecimiento celular selectivo y precoz que provocaría una pérdida temprana de un significativo número de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra. Se ha sugerido, por un lado, la posibilidad de que ciertos individuos nazcan, a causa de una predisposición genética, con una población menor de neuronas de la pars compacta de la sustancia nigra, o que un daño ambiental en la juventud hubiese producido una reducción en el número de aquéllos. Uno u otro caso, sumados a la declinación fisiológica en el número celular que sobreviene con la senescencia, pueden hacer que se alcance un nivel crítico en la población neuronal, más allá del cual aparecerían los síntomas.

La hipótesis de la senescencia como factor causal o agravante de la enfermedad parecería

carecer de fundamentos, ya que estudios anatomopatológicos recientes han aportado datos en su contra. En la enfermedad de Parkinson, la patología indicaría un daño continuo y sostenido de la sustancia nigra, por completo diferente de lo observado en el parkinsonismo posencefálico, a pesar del envejecimiento. Por otra parte, la pérdida neuronal dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson se concentra en la región ventrolateral de la sustancia nigra, mientras que la despoblación neuronal por envejecimiento se localiza predominantemente en regiones dorsales. Asimismo, se han demostrado diferencias sustanciales en el grado de proliferación microglial y neuronofagia en la enfermedad a diferencia del envejecimiento fisiológico

Un hecho fortuito, ocurrido recientemente, ha contribuido a reafirmar una atractiva hipótesis etiopatogénica, relacionada con la teoría de los "radicales libres". En el metabolismo celular de la DA se produce, en su degradación oxidativa, un conjunto de sustancias con alta capacidad oxidante que podrían contribuir a generar y perpetuar el daño celular. Estas sustancias, entre las que se incluyen ciertos aniones, como el superóxido (O_2^-) peróxido de hidrógeno (H_2O_2) e hidroxilo (OH), son constantemente neutralizadas por mecanismos aceptores que protegen las estructuras celulares de sus efectos deletéreos. En condiciones fisiológicas existe un adecuado equilibrio entre los mecanismos de deaminación oxidativa (MAO) que producen radicales libres, y aquellos que los neutralizan de manera que el tenor de actividad oxidativa celular se mantiene en niveles aceptables. Con el envejecimiento celular, el equilibrio normal existente entre los mecanismos de síntesis y degradación de DA se rompe a expensas de una reducción en los niveles de las enzimas de síntesis y un incremento de las de degradación, con lo que los procesos de oxidación se elevan significativamente.

La administración inadvertida de una sustancia contaminante producto de la síntesis ilegal de meperidina por parte de drogadictos causó una verdadera epidemia de cuadros parkinsonianos irreversibles en los últimos años. Esta sustancia es el MPTP (metil-fenil-tetrahidropiridina) capaz de producir un síndrome tóxico causado por una selectiva destrucción de las neuronas DA de la sustancia nigra, que se comporta clínicamente como una enfermedad idiopática y responde de la misma manera a la terapéutica. El uso del MPTP en animales de experimentación ha permitido desarrollar un modelo por medio del cual se ha podido desentrañar el mecanismo de toxicidad de esta sustancia.

El MPTP es oxidado en el nivel glial por la MAO B (monoaminoxidasa B) y a través de este proceso de degradación se generan sustancias altamente tóxicas (MPP+) que serían las responsables, en principio, del daño estructural secundario a una falla energética mitocondrial. El empleo concomitante de inhibidores de la MAO protege a la célula de los efectos tóxicos de la droga al impedir su oxidación. A partir de estos hallazgos se han postulado diversas hipótesis etiopatogénicas.

a) Posibilidad de que factores endógenos contribuyan al daño celular. Existiría una vulnerabilidad neuronal acrecentada, vinculada a la presencia de melanina. Asimismo, se ha demostrado un incremento en los tenores de Fe en la sustancia nigra de pacientes parkinsonianos. El Fe actuaría como catalizador de reacciones oxidativas. El hallazgo de reducción en los niveles de ferritina, glutatión y glutatión peroxidasa en la

SN de pacientes parkinsonianos indicaría una menor capacidad de neutralización de dichas reacciones oxidativas. Más aún, existen evidencias de aumento en la peroxidación lipídica en la SN, lo que indicaría un aumento en el estrés oxidativo en el cerebro de pacientes parkinsonianos.

b) Se postula la posibilidad de que sustancias tóxicas actúen como contaminantes ambientales, y produzcan un daño progresivo en el nivel de la sustancia nigra como consecuencia de una exposición crónica en individuos susceptibles. Diversos estudios epidemiológicos han hallado tasas de prevalencia aumentada de la enfermedad en regiones geográficas vinculadas a contaminantes ambientales.

c) Mecanismos oxidativos actuarían como agentes deletéreos de las estructuras celulares y causarían una pérdida celular progresiva.

Aun cuando no se pueda afirmar con certeza la validez de estas hipótesis, permiten aproximarnos a la verdadera causa de la enfermedad de Parkinson.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-4. Bases neuroquímicas de las terapéuticas

19-4. Bases neuroquímicas de las terapéuticas

La lesión principal en la enfermedad de Parkinson es la pérdida de terminales presinápticas nigroestriadas, lo que condiciona a su vez cambios denervatorios postsinápticos. Por un lado, se halla reducida la capacidad de descarboxilación y almacenamiento de DA en el nivel presináptico, y los mecanismos de retroalimentación por estimulación de receptores, en este nivel, se encuentran afectados. Paralelamente existen fenómenos postsinápticos con aumento del número de receptores y de su afinidad (supersensibilidad denervatoria). Por consiguiente, el manejo metabólico de la L-dopa exógena no se efectúa de igual manera que en condiciones fisiológicas.

La terapéutica antiparkinsoniana se basa fundamentalmente en la posibilidad de interactuar en distintos niveles de la función sináptica dopaminérgica y, en forma secundaria, sobre otros mediadores químicos.

La L-dopa administrada exógenamente se incorpora a la maquinaria metabólica presináptica para ser descarboxilada a dopamina por la dopa descarboxilasa (L-aminoácido aromático descarboxilasa, enzima común a otras monoaminas, por ejemplo, serotonina, norepinefrina), y luego incorporarse al pool vesicular y extravesicular. La DA es liberada en cantidades cuánticas al espacio intersináptico para interactuar con receptores dopaminérgicos que se hallan tanto en el nivel postsináptico como presináptico. Los receptores presinápticos, por medio de su estimulación, actúan como mecanismos de retroalimentación que regulan la tasa de síntesis endógena de DA mediante la inhibición de la enzima TH. La estimulación del receptor postsináptico provoca cambios en el nivel de la membrana celular, y pone en marcha una secuencia de hechos enzimáticos o iónicos, que resultan en una modificación del estado de excitabilidad de la célula en cuestión (ver cap. 1, 1-13).

Se puede obviar el paso metabólico en el nivel de los terminales presinápticos mediante drogas que actúan de forma directa sobre el receptor. Esta nueva generación de drogas se denomina "agonista dopaminérgico"; siendo la bromocriptina, un derivado del ergot, el primer agonista dopaminérgico de uso clínico masivo. Posteriormente se desarrollaron otras drogas semisintéticas derivadas también del ergot, tales como el lisuride y el pergolide acerca de las cuales ya existe importante experiencia clínica. Uno de los últimos derivados del ergot utilizado en la terapéutica antiparkinsoniana es la cabergolina de reciente aplicación clínica. Por otro lado en el transcurso del año 1997 se agregaron a este grupo dos drogas novedosas, el pramipexole y el ropinirole, no sólo por ser los primeros agonistas de síntesis carentes de una estructura ergot, sino por poseer una afinidad más selectiva por los receptores dopaminérgicos de tipo D2.

También vale la pena mencionar el resurgir del piribedilo, uno de los primeros agonistas de ergot experimentados que recién ahora se aplica en forma clínica al tratamiento de la enfermedad de Parkinson (216). Aunque los agonistas actúan como la L-dopa sobre los receptores pre y postsinápticos, sus efectos y su actividad intrínseca en ellos es algo diferente.

Existen fenómenos postsinápticos con aumento del número de receptores y de su afinidad (supersensibilidad denervatoria). Por consiguiente, el manejo metabólico de la L-dopa exógena no se efectúa de manera igual que en condiciones fisiológicas. Debemos tener presente este hecho para poder luego interpretar algunas de las complicaciones que surgen con el tratamiento a largo plazo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-4. Bases neuroquímicas de las terapéuticas / Receptores dopaminérgicos (DA)

Receptores dopaminérgicos (DA)

Los receptores DA se encuentran distribuidos de modo no uniforme en el estriado, tanto en su topografía como en el tipo de conexión sináptica que establecen con las neuronas intrínsecas del estriado (GABA) o con las terminales de las fibras córtico-estriadas

(aferecias excitatorias que utilizan ácido glutámico como neurotransmisor) (7, 54, 159). Hasta hace muy poco se aceptaba la existencia de sólo dos tipos de receptores DA, denominados D1 y D2 (82). Todas las hipótesis acerca del mecanismo de acción de las drogas dopaminérgicas se basan en esa concepción. Recientemente, y gracias a las técnicas de genética molecular, se han clonado cinco tipos de receptores dopaminérgicos (D1, D2, D3, D4 y D5). Por sus características moleculares han sido agrupados en dos "familias" de receptores. La "familia" D1 incluye el receptor D1 y el D5, mientras que los tipos D2, D3 y D4 pertenecen a la "familia" D2.

Desafortunadamente, carecemos hasta el momento de su adecuada caracterización farmacológica; por lo tanto, es preciso mantener la vieja clasificación con fines puramente operativos. Estos hallazgos permitirán aclarar en un futuro próximo algunas de las incongruencias farmacológicas experimentales y clínicas que se observaban con el uso de la clasificación en sólo dos tipos de receptores dopaminérgicos.

El receptor D1 se hallaría acoplado a una enzima, la adenilciclase, de manera tal que su estimulación produciría un incremento en la síntesis de AMP cíclico. La estimulación del receptor D2, en principio, no induce aumentos en la producción de AMP cíclico; quizá, según recientes hallazgos, estaría acoplado en forma inhibitoria a la adenilciclase, por lo que resultaría en una reducción en su síntesis. Los distintos tipos de receptores DA podrían estar ubicados en lugares diferentes pre o postsinápticos indistintamente e incluso podrían coexistir en un mismo lugar interactuando recíprocamente. Según experiencias recientes, al utilizar drogas con capacidad de estimular selectivamente uno u otro tipo de receptor (agonistas D1 o D2) (SKF 38393 o LY 141865), la estimulación concomitante del receptor D2 reduce la producción de AMP cíclico resultante de estimular el receptor D1, situación que se revierte al bloquear el receptor D2 con un antagonista selectivo (por ejemplo, sulpirida).

Tradicionalmente se concibe al receptor D2 como ubicado en el nivel postsináptico, dado que los fármacos antiparkinsonianos de reconocida eficacia terapéutica (agonistas dopaminérgicos) tienen todos una acción agonista D2, pudiendo combinar tanto un efecto agonista como antagonista sobre el receptor D1. Sin embargo, un sinnúmero de evidencias experimentales parecen cuestionar esta hipótesis: la modulación de la respuesta D1 por estimulación D2 simultánea (164); el hallazgo de la inhibición de la actividad motora en la rata por bajas dosis de apomorfina (agonista dopaminérgico mixto), efecto presináptico que puede ser bloqueado por la sulpiridina (antagonista D2) (70); la demostración de que las drogas con efecto D2 predominante ven reducida significativamente su capacidad de inducir una respuesta motora cuando se inhibe la síntesis de DA, mientras que aquellas con efecto agonista D1 mantienen intacta su capacidad, parece indicar que la activación de los receptores D1 y D2 produce respuestas fisiológicas cualitativamente distintas.

Quizá participen en etapas diferentes y en forma complementaria en la mediación neurofarmacológica del impulso nigroestriado cuyo efecto final es la modificación de la actividad motora (56). Se desprende de todo esto que existe una estrecha relación entre el perfil farmacológico in vitro de los distintos agonistas y su efecto sobre la actividad motora extrapiramidal. Esta diferente respuesta estaría condicionada por la relación entre la capacidad agonista o antagonista D1 y el efecto estimulador del receptor D2. Un adecuado equilibrio entre estos diferentes efectos sería fundamental para lograr una respuesta

terapéutica cercana a la fisiológica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-4. Bases neuroquímicas de las terapéuticas / Otros mecanismos

Otros mecanismos

La modificación de la función dopaminérgica de la terapéutica antiparkinsoniana no sólo puede lograrse mediante el uso de precursores DA (Ldopa) o agonistas DA (bromocriptina, pergolide, lisuride, etc.), sino que se puede intervenir en otros niveles:

Bloquear la recaptación (reuptake) de DA en el nivel presináptico con diversos fármacos, como antidepresivos tricíclicos, benzotropina o amantadina

Estimular la liberación de DA, efecto producido por la amfetamina o fármacos con efecto similar (120): por ejemplo, nomifensin (discontinuado en el mercado), mazindol.

Inhibir la deaminación oxidativa de la DA por la MAO B, utilizando inhibidores específicos de la MAO B como el deprenyl.

Inhibir la degradación periférica de la levodopa por parte de la COMT (catecol-O-metil-transferasa), utilizando inhibidores específicos de esta enzima.

En investigación clínica se han utilizado también sustancias que estimulan la actividad de la enzima de síntesis de la DA (tirosina hidroxilasa, TH), como su cofactor la tetrahidrobiopterina (BH4).

No debemos olvidar que existen otras modificaciones neuroquímicas además del déficit de DA y que son objeto de manipulaciones terapéuticas.

Los niveles de acetilcolina (AC), que actúa como mediador químico en el nivel de diversos grupos celulares intrínsecos del estriado, también se hallan reducidos; sin embargo, existiría un incremento relativo de la actividad colinérgica a raíz del masivo déficit dopaminérgico, lo que justifica el empleo de drogas con acción anticolinérgica central para tratar de restablecer el equilibrio AC/DA.

Recientemente se ha jerarquizado el rol de la NA (noradrenalina) en la génesis de ciertos fenómenos aquinéticos tardíos que ocurren en la enfermedad de Parkinson. Este neurotransmisor también se halla descendido en el cerebro de pacientes parkinsonianos. Narabayashi (1982) ha postulado el uso de precursores de la NA como L-threo-dihidroxifenilserina (L-Threo-DOPS) que es decarboxilada a NA en el estriado,

como forma de incrementar la actividad de este neurotransmisor en el nivel central.

También los niveles de ácido gamma-aminobutírico (GABA) se hallan reducidos, quizá debido a fenómenos compensatorios. Se le atribuye cierta responsabilidad en la aparición de algunos fenómenos distónicos en el curso de la enfermedad, por lo que se ha ensayado el uso de agonistas GABA (baclofén, clonazepam, valproato, etc.) para intentar remediarestossíntomas.

Por último, y como perspectiva futura, se vislumbra a corto plazo la posibilidad de utilizar agonistas selectivos D1 e intervenir, mediante el uso de análogos peptídicos sintéticos (colecistoquinina), en la modulación de la actividad dopaminérgica en el nivel sináptico.

Asimismo, se ha demostrado la utilidad de drogas antagonistas de receptores excitatorios, que intervienen en algunos de los mecanismos eferentes que se encuentran corriente abajo de los receptores dopaminérgicos (conexiones subtálamo-palidales), como los bloqueantes del NMDA (N-Metil-D-Aspartato). Ellos son capaces de potenciar los efectos de la estimulación dopaminérgica, disminuyendo al mismo tiempo la incidencia de disquinesias.

También sería posible modificar indirectamente la función dopaminérgica mediante el uso de antagonistas del receptor adenosina A2A que intervienen en la regulación de la liberación de Ach (acetilcolina).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-5. Tratamiento farmacológico 19-5. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson es, hasta ahora, de tipo sintomático y no causal. El arsenal terapéutico no modifica, aparentemente, la evolución natural de la enfermedad, pero provee un alivio sintomático significativo que permite una calidad de vida aceptable y adecuada, lo cual ha significado una modificación en la expectativa de vida.

La elevada mortalidad que se observaba antes del advenimiento de esquemas terapéuticos racionales se debía fundamentalmente a interurrencias que sobrevenían a causa de la inmovilidad generada por la enfermedad. La posibilidad de mantener a estos pacientes móviles y activos durante largos períodos ha significado un cambio notable en dicha expectativa de vida.

Las bases racionales de la terapéutica antiparkinsoniana fueron sentadas a partir de los hallazgos de Ehringer y Hornykiewicz (1960) de niveles descendidos de DA en el nivel estrionígrico en pacientes fallecidos con enfermedad de Parkinson. Birkmayer, y luego Barbeau (1961), postulan el uso de precursores de DA, como la L-dopa, en el tratamiento de la afección. Es Cotzias (1967) quien, con el empleo de dosis más elevadas, confirma la efectividad de dicho enfoque de forma definitiva.

Previo al advenimiento de la L-dopa, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson era totalmente empírico, contando con los anticolinérgicos (Charcot, 1892) como drogas de uso más frecuente.

La L-dopa, asociada a inhibidores de la dopa-decarboxilasa periférica, constituye sin lugar a dudas el fármaco más efectivo para el alivio de la sintomatología parkinsoniana. Sin embargo, su uso prolongado provoca una serie de modificaciones en la respuesta terapéutica (fluctuaciones en el rendimiento, reducción en la respuesta, disminución del margen terapéutico y disquinesias), que junto con los efectos colaterales gastrointestinales y psiquiátricos son las limitaciones más importantes para su uso.

La búsqueda de alternativas terapéuticas en años más recientes ha resultado en la síntesis de agonistas DA derivados del ergot y otros no ergot (algunos aún en etapa experimental) que por sus características farmacodinámicas y farmacocinéticas tienen una menor incidencia que algunos de los fenómenos antes mencionados y otros fármacos que ocupan un lugar secundario en el arsenal terapéutico de la enfermedad de Parkinson.

Es importante tener en cuenta la adecuación del tratamiento a las necesidades individuales de cada paciente, es decir, de qué manera la enfermedad compromete al enfermo en su bienestar social, ocupacional, físico y psicológico. Estos factores inciden de forma manifiesta en la elección del tipo de fármaco que se va a emplear, en la oportunidad o momento de su uso y, por último, en la dosis elegida.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-6. Inicio del tratamiento 19-6. Inicio del tratamiento

Las limitaciones existentes en el tratamiento, algunas de ellas inducidas por el uso crónico de fármacos altamente activos como la L-dopa/inhibidores de la dopa decarboxilasa, hacen necesario un planteo adecuado de la estrategia terapéutica a seguir, incluyendo la conveniencia de postergar o no el inicio del tratamiento.

Tres interrogantes debemos plantearnos al iniciar el tratamiento.

1. ¿Quién?

Se refiere en primer lugar al diagnóstico correcto de la enfermedad, ya que muchas de las fallas terapéuticas obedecen a un incorrecto diagnóstico; por lo tanto se han de tener en cuenta los diferentes diagnósticos diferenciales de la afección.

En segundo lugar, la forma clínica y el grado de intensidad del déficit influirán en la decisión terapéutica.

2. ¿Cuándo?

Como ya mencionamos en párrafos precedentes, las complicaciones que sobrevienen con el empleo prolongado de fármacos como la L-dopa mantienen vigente la controversia sobre la conveniencia o no del uso precoz de esta droga. Algunos autores proponen que la L-dopa debe administrarse tan pronto como se haya establecido el diagnóstico con un razonable grado de certidumbre; argumentan otros que la ocurrencia de fluctuaciones y disquinesias se debe a la progresión de la enfermedad. Aquellos que están a favor del inicio temprano del tratamiento sostienen que la incapacidad persistente o residual en el paciente tratado es igual en cualquier punto equivalente del curso terapéutico, independientemente del momento en el cual haya sido iniciado durante el curso de la enfermedad. En pacientes bajo tratamiento con L-dopa seguidos durante 10 o más años, aquellos que comenzaron antes evolucionaron mejor en lo que se refiere a incapacidad y longevidad.

Con argumentos opuestos, otros investigadores postulan que el inicio del tratamiento con L-dopa debe postergarse hasta que la sintomatología sea suficientemente manifiesta y amenace comprometer el bienestar social, ocupacional o psicológico del paciente. Aducen dichos autores que, por un lado, el tratamiento es sintomático y no curativo, y por lo tanto no impide la progresión de la enfermedad; y por otro, la ocurrencia de fluctuaciones o pérdida de eficacia terapéutica se observa con el tratamiento continuado con L-dopa y raramente al iniciarse la terapéutica. Más aún, existen pruebas de que después de tres o más años de tratamiento e independientemente del estadio clínico al inicio, todos los pacientes muestran una declinación de la efectividad de la medicación. En algunos casos la efectividad perdida puede restaurarse con la supresión temporal de la medicación (véase "Vacaciones de medicación"). Hallazgos experimentales que muestran el denominado fenómeno de hiposensibilidad (down-regulation) de receptores (disminución de su número y afinidad por el uso crónico de L-dopa) avalarían esta hipótesis.

3. ¿Cómo?

Aquellos que abogan por el inicio tardío de la terapéutica con L-dopa optan por fármacos menos activos, como los anticolinérgicos o la amantadina, para manejar sintomáticamente al paciente hasta tanto sea necesario recurrir a drogas más efectivas. Se analizarán separadamente sus efectos, mecanismos de acción e

indicaciones.

Una opción válida, sobre todo en pacientes en estadios tempranos de la enfermedad o con signología leve o moderada, es el empleo de agonistas DA que, por su diferente mecanismo de acción y vida media más prolongada que la L-dopa, no inducen (o lo hacen en menor medida) fluctuaciones o disquinesias. Sin embargo, su elevado costo, la necesidad de utilizar dosis altas para alcanzar efectos comparables a los de la L-dopa, algunos efectos colaterales que aparecen más a menudo con su uso (hipotensión ortostática, trastornos psiquiátricos) y una declinación en su eficacia más allá de los dos años, restringen en cierta medida su uso amplio.

Otra alternativa que se ha postulado recientemente es el uso, desde el comienzo, de la asociación de Ldopa/IDDC con agonistas DA en dosis menores que las que se emplean cuando son administradas separadamente. Esto permitiría aprovechar las ventajas de cada una de ellas y minimizar sus inconvenientes al mismo tiempo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos

19-7. Fármacos antiparkinsonianos

De utilizar L-dopa/IDDC sola desde el inicio, hay que resaltar la conveniencia de utilizar las mínimas dosis posibles que logren el máximo alivio sintomático, incrementando después la dosis según necesidad o combinándola con otros fármacos, como los agonistas. En estadios tempranos de la enfermedad es aconsejable el empleo de agonistas DA, debido a que por su mecanismo de acción y vida media prolongada no inducen (o lo hacen en menor medida) fluctuaciones o disquinesias.

La clasificación más adecuada de los fármacos antiparkinsonianos es la siguiente:

- I. L-dopa asociada a Inhibidores de la Dopa Decarboxilasa periférica (IDDC)
- II. Agonistas dopaminérgicos
- III. Inhibidores de la monoaminoxidasa B (IMAO B)
- IV. Inhibidores de la Catecol-O-Metil-Transferasa (COMT)
- V. Anticolinérgicos

- VI. Clorhidrato de amantadina
- VII. Fármacos de empleo asociado
- VIII. Vacaciones de medicación

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / I. Levodopa (L-Dopa / IDDC)

I. Levodopa (L-Dopa / IDDC)

La L-dopa (L-3, 4-dihidroxi-fenilalanina) es un aminoácido aromático precursor de la dopamina utilizado por vía oral, asociado a inhibidores de la L-aminoácido aromático-decarboxilasa (IDDC) para evitar su degradación periférica, con la concomitante reducción de los efectos colaterales provocados por su transformación sistémica a dopamina (náuseas y vómitos, arritmias cardíacas, etc.). Asimismo, al evitar su degradación periférica, se logran niveles plasmáticos de L-dopa que pueden llegar al cerebro, puesto que la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / I. Levodopa (L-Dopa / IDDC) / Metabolismo

La metabolización de la L-dopa se cumple por cuatro vías principales:

- a) Decarboxilación
- b) O-metilación
- c) Transaminación
- d) Oxidación

El principal camino metabólico de la L-dopa es la decarboxilación por parte de la L-aminoácido aromático-decarboxilasa enzima que se encuentra universalmente distribuida en los tejidos; el intestino, el hígado y los riñones son los sitios más importantes de decarboxilación. Debido a este factor, la L-dopa se administra actualmente combinada con inhibidores periféricos de la dopa decarboxilasa, como la carbidopa y la benzerazida.

Estas sustancias no atraviesan la barrera hematoencefálica, de manera que sólo actúan evitando la degradación periférica de la L-dopa.

El 69 % de los metabolitos urinarios corresponden a la dopamina, al ácido homovanílico (HVA) y al ácido dihidroxi-fenilacético (DOPAC). Menos del 5 % es hidroxilada a noradrenalina y luego metabolizada a ácido vanilmandélico (VMA). Alrededor de un 10 %

de la L-dopa administrada es transformada a 3-O-metildopa por acción de la COMT (catecol-metiltransferasa). La 3-O-metildopa tiene una vida media plasmática de 15 horas, lo que causa una acumulación de este metabolito durante el tratamiento crónico.

La transaminación y la oxidación como pasos metabólicos adicionales no son de gran significación. La tirosina-aminotransferasa puede utilizar a la L-dopa como sustrato; los productos terminales de esta vía que se eliminan por la orina son el vanilpiruvato, vanillactato y el ácido 2,4,5-trihidroxi-fenilacético. Se supone que una parte mínima de la L-dopa administrada puede ser oxidada a melanina, y la aparición de cisteinildopa en la orina de pacientes parkinsonianos sugiere la existencia de un proceso de oxidación con un intermediario de tipo dopaquinona

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / I. Levodopa (L-Dopa / IDDC) / Farmacocinética

Algunos aspectos farmacocinéticos relacionados con la absorción, biodisponibilidad, transporte y distribución de la L-dopa tienen gran relevancia en el manejo terapéutico. La L-dopa no es absorbida en el nivel gástrico, sino en la primera porción del intestino delgado, pero factores tales como el tiempo de vaciamiento gástrico pueden entorpecer o retrasar su absorción. Varios factores pueden determinar la mayor lentitud del vaciamiento gástrico: excesiva secreción ácida, administración concomitante con comidas copiosas, uso de anticolinérgicos o antidepresivos tricíclicos y transformación de la L-dopa a dopamina por la decarboxilasa periférica.

La absorción en la parte proximal del intestino delgado se hace por un sistema de transporte saturable, sodio-independiente, común a los aminoácidos aromáticos o ramificados, denominado sistema "L" (leucina). El hecho de que este sistema de transporte a través de membranas se comparta con otros aminoácidos lo transforma en un mecanismo potencial de competición. Los aminoácidos de la dieta son una fuente habitual de sustratos competitivos; en algunos casos es recomendable una dieta pobre en proteínas para disminuir este factor limitante de la absorción. Las modificaciones en el flujo mesentérico pueden variar el grado de absorción de la L-dopa del intestino al plasma. Así, el ejercicio intenso, por su efecto de redistribución del flujo sanguíneo hacia el tejido muscular, puede disminuir la absorción de la L-dopa.

Puesto que la presencia en el intestino y en el hígado de decarboxilasa constituye una verdadera barrera a la llegada de la L-dopa hacia el plasma, su empleo asociado a inhibidores (IDDC) ha incrementado notablemente su biodisponibilidad. Casi la totalidad de la L-dopa administrada se absorbe en el intestino; sólo el 2 % se elimina con la materia fecal. Si se la administra con IDDC, casi el 90 % llega intacta a la circulación; la L-dopa circula libremente, sin unirse a las proteínas plasmáticas.

El cruce de la barrera hematoencefálica (BHE) se realiza por un sistema de difusión facilitada, esteroespecífico y saturable. El valor de la constante de transporte Kt en este nivel es similar a la concentración plasmática de aminoácidos. En todo momento se establece una competición entre los distintos sustratos para su transporte, por lo que la penetración de la L-dopa a través de la barrera hematoencefálica refleja no sólo la concentración plasmática de esta última, sino la de otros aminoácidos que utilizan el mismo sistema de transporte. Por lo tanto, los aminoácidos de la dieta compiten tanto en el pasaje del intestino al plasma como a través de la BHE. Este hecho ha sido clínicamente demostrado en humanos.

Un hecho farmacocinético a tener en cuenta para explicar algunas de las fallas en la respuesta terapéutica es el que ocurre con la 3-O-metildopa. Este metabolito tiene una vida media prolongada, por lo que tiende a acumularse en el plasma en concentraciones que habitualmente exceden las de la L-dopa. Su afinidad por el sistema de transporte es mayor que la de L-dopa, compitiendo con ésta en su pasaje a través de la BHE. En general, pacientes con una pobre respuesta a la Ldopa, en tratamientos crónicos, tienen concentraciones plasmáticas elevadas de 3-O-metildopa. Asimismo hay que tener en cuenta que la persistencia en el tiempo de niveles adecuados de levodopa en plasma no sólo dependen de la decarboxilación periférica de la misma sino de la transformación en 3-O-metildopa por la COMT.

A pesar de que no existe una adecuada correlación entre concentraciones plasmáticas de L-dopa y mejoría clínica o respuesta terapéutica, se sabe que aquellos pacientes con niveles plasmáticos estables suelen tener respuestas clínicas estables, mientras que aquellos con niveles plasmáticos fluctuantes tienden a presentar oscilaciones en su rendimiento terapéutico.

En el inicio del tratamiento la mayoría de los pacientes logran mantener el beneficio clínico por muchas horas luego de la administración de una sola dosis de L-dopa, aun cuando los niveles plasmáticos hayan descendido a valores basales. Se interpreta esto como la persistencia de una capacidad, por parte del estriado de estos pacientes, de mantener un reservorio importante de DA. Se denomina a este fenómeno "mejoría de larga duración".

En el curso del tratamiento, los pacientes tienden a depender más y más de cada dosis individual para lograr una mejoría transitoria. La mejoría clínica está, en este caso, estrechamente relacionada con los niveles plasmáticos de la droga. Este tipo de respuesta, denominada "mejoría de corta duración" por Muentner y Tyce (1971), justificaría el fenómeno de deterioro de fin de dosis o acortamiento progresivo de la duración del efecto benéfico de cada dosis, que se observa en pacientes crónicamente tratados con L-dopa.

La eliminación de la L-dopa del plasma se realiza rápidamente; su vida media es muy corta, de 1-3 horas, de lo que se desprende la necesidad de administrar el fármaco en varias dosis repartidas a lo largo del día. El uso de IDDC asociado a la L-dopa, aunque ha mejorado su biodisponibilidad, reduciendo así las dosis necesarias para obtener un beneficio terapéutico, no ha logrado prolongar significativamente su vida media.

Recientemente se han incorporado formulaciones farmacéuticas de liberación prolongada

de la levodopa combinada con IDDC que apuntan a retardar su liberación por diversas técnicas. La intención es modificar indirectamente la vida media plasmática a través de la administración pseudocontinua de la droga.

Una vez en el cerebro, la Ldopa es incorporada a las neuronas y terminales con capacidad de decarboxilación de aminoácidos aromáticos, tanto dopaminérgicos como noradrenérgicos y serotoninérgicos. A lo largo de la evolución de la enfermedad, con la progresiva pérdida de terminales dopaminérgicos, la posibilidad de decarboxilación a DA teóricamente se perdería; sin embargo, la L-dopa puede ser decarboxilada aun en situación donde la pérdida es mayor de 90 %. Se plantea así el interrogante de cuál es el lugar de decarboxilación en estas circunstancias. Se han postulado diversos sitios como la glia, los capilares de la BHE, las neuronas serotoninérgicas o grupos celulares no identificados.

Otro factor importante a tener en cuenta es que el paciente parkinsoniano, a causa de su enfermedad, es incapaz de regular un equilibrio bioquímico con la vía dopaminérgica mediante los mecanismos fisiológicos de retroalimentación. Esta falla en la función de feedback hace difícil obtener un óptimo efecto terapéutico, y la menor sobredosificación producirá efectos colaterales adversos de origen central. La progresiva degeneración de las neuronas nigroestriadas sería la causa de este insuficiente control por retroalimentación inhibitoria, al fallar los mecanismos presinápticos. Cuantas menos neuronas dopaminérgicas funcionantes haya, menor será el efecto terapéutico y mayor la incidencia de fenómenos adversos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / I. Levodopa (L-Dopa / IDDC) / Forma de administración y dosificación

Forma de administración y dosificación

Existen diversos preparados comerciales con la asociación de L-dopa/ IDDC, ya sea en su forma de liberación estándar o prolongada:

L-dopa/ carbidopa (Sinemet, Lebocar, Zomer)
Tabletas ranuradas que contienen 25 mg de carbidopa/250 mg de L-dopa (proporción de 1/10)

L-dopa/carbidopa (Lebocar 25/100)
Tabletas ranuradas que contienen 25 mg de carbidopa/ 100 mg de L-dopa (proporción de 2,5/10)

L-dopa/carbidopa de liberación prolongada (Sinemet CR)

Tabletas ranuradas que contienen 50 mg de carbidopa/200 mg de L-dopa (proporción de 2,5/10)

L-dopa/benserazida (Madopar)

Tabletas birranuradas que contienen 50 mg de benserazida/200 mg de Ldopa (proporción de 1/4)

Ldopa/benserazida de liberación prolongada (Madopar HBS)

Cápsulas que contienen 25 mg de benserazida/ 100 mg de Ldopa (proporción de 1/4).

L-dopa/carbidopa de liberación prolongada (Lebocar AP)

Tabletas que contienen 50 mg de carbidopa/200 mg de L-dopa (proporción 2,5/10)

L-dopa/benserazida soluble (Madopar dispersable 1250)

Tabletas ranuradas que contienen 25 mg de benserazida/ 100 mg de L-dopa (proporción 1/4)

La L-dopa asociada a IDDC en cualquiera de sus dos formas se administra inicialmente en dosis bajas de 50/62,5 mg a 100/125 mg por toma, generalmente en cuatro tomas con las comidas a las que conviene llegar de forma gradual, incrementando la dosis hasta obtener el máximo beneficio terapéutico sin la aparición de efectos adversos. Incrementar la dosis de forma progresiva permite al individuo adquirir mayor tolerancia al fármaco, sobre todo en lo que respecta a los efectos colaterales gastrointestinales. En general, se tiende a utilizar la mínima dosis posible que produzca el máximo beneficio, usualmente sin superar los 1000 mg/día. La administración del fármaco con las comidas, al retrasar su absorción, previene en cierta medida que cantidades muy elevadas de L-dopa en el plasma puedan ser decarboxiladas a DA y estimulen la zona gatillo del centro del vómito en el piso del IV ventrículo, provocando así intolerancias digestivas de origen central. Los intervalos entre dosis son habitualmente no mayores que cuatro horas. Con el correr del tiempo se hace a veces necesario acortar este período hasta 1 o 2 horas para lograr una respuesta clínica más o menos estable. El efecto benéfico de la L-dopa se ejerce sobre todo el conjunto de síntomas de la enfermedad, y es más notorio en lo que se refiere a la aquinesia.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / I. Levodopa (L-Dopa / IDDC) / Fallas en la respuesta terapéutica

Fallas en la respuesta terapéutica

Se pueden dividir en:

1) Primarias

2) Secundarias

a. Relacionadas con la medicación

b. No relacionadas con la medicación

1) Fallas primarias

Una de las primeras consideraciones que deben hacerse frente a una pobre respuesta terapéutica desde el inicio es si el diagnóstico es el correcto. Existe un sinnúmero de entidades clínicas que pueden ser erróneamente diagnosticadas como enfermedad de Parkinson. En nuestra experiencia, el temblor esencial, ya sea en su forma esporádica o familiar, es la causa más frecuente de diagnóstico incorrecto y falla terapéutica primaria no relacionada con la medicación.

En caso de correcto diagnóstico de enfermedad de Parkinson con escasa respuesta a la medicación, hay que tener en cuenta la posibilidad de haber administrado una dosis insuficiente. Ya hemos enfatizado el concepto de que el tratamiento y la posología deben ser adecuados para cada paciente de forma individual. No existe una dosis fija preestablecida, sino que ésta varía de paciente a paciente, tanto por factores farmacocinéticos como farmacodinámicos.

Las interacciones medicamentosas son otro factor que debemos considerar. La más común es el uso concomitante de fármacos que prolonguen el tiempo de vaciamiento gástrico (anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos), antieméticos con acción bloqueante DA central (benzamidas sustituidas, por ejemplo, metoclopramida, sulpirida, clebopride, etc.), neurolépticos (fenotiazinas y butirofenonas con acción bloqueante DA central), antihipertensivos como la alfametil-dopa que compite en la absorción de la L-dopa y puede actuar como falso neurotransmisor e inhibir la decarboxilación de la L-dopa. Las drogas depletoras de catecolaminas, como la reserpina o la tetrabenazina, pueden antagonizar o reducir la respuesta terapéutica a la L-dopa.

Recientemente se ha observado empeoramiento de pacientes parkinsonianos con el uso concomitante de bloqueantes de los canales cálcicos como la cinarizina y la flunarizina.

Se contraindica, por provocar efectos colaterales severos (cefaleas y crisis hipertensivas), el uso asociado de inhibidores no específicos de la MAO (por ejemplo, tranilcipromina). También debemos llamar la atención sobre la existencia en nuestro medio de numerosos preparados comerciales que asocian antidepresivos tricíclicos con neurolépticos y que, inadvertidamente, pueden ser administrados a pacientes parkinsonianos.

Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS: citalopram, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina) y los de „acción dual" (venlafaxina, mirtazapina etc.), pueden interferir con el efecto de la levodopa, por

mecanismos no totalmente aclarados aún. Por lo tanto es conveniente vigilar a aquellos pacientes que reciben estos fármacos en combinación con drogas antiparkinsonianos, ante la posibilidad de que se produzcan interacciones perjudiciales (222).

Antes del empleo combinado de L-dopa/IDDC se contraindicaba la administración de piridoxina, pues ésta acelera la descarboxilación periférica de la L-dopa (co-factor de la dopa descarboxilasa). En el momento actual, no es ésta una interacción significativa.

Efectos adversos.

En el inicio de la terapéutica pueden aparecer efectos adversos de la medicación que en ocasiones limitan su éxito. Entre los más frecuentes se encuentran los siguientes:

Anorexia, náuseas y vómitos.

Estos efectos se han visto significativamente reducidos con las combinaciones de L-dopa/IDDC. En pacientes en quienes se presentan intolerancias gastrointestinales, se ha intentado combinar ambos fármacos en proporción diferente de la habitual. Tal es el caso del Sinernet 25/ 100, con una relación de carbidopa/ L-dopa de 2,5/10, que permite fraccionar más la dosis y evitar el efecto emético. En ocasiones puede probarse sustituir una combinación de L-dopa/IDDC por otra disponible, dado que no siempre se da intolerancia cruzada. Los bloqueantes DA de reciente aparición, que en dosis terapéuticas carecen de efecto central [domperidona], permiten solucionar la gran mayoría de los efectos adversos gastrointestinales.

Hipotensión ortostática y arritmias cardíacas.

Éstos son los efectos cardiovasculares más frecuentes que pueden limitar la eficacia terapéutica. Afortunadamente su frecuencia no es muy grande, y es posible, debido a que son mediados por receptores periféricos de tipo DA, que puedan también evitarse con el empleo concomitante de la domperidona.

Trastornos psiquiátricos.

Las alucinaciones con sensorio claro, psicosis aguda, etc., constituyen otros de los efectos adversos limitantes que, en general, no se presentan en las etapas iniciales del tratamiento. Su aparición temprana es más frecuente en pacientes con antecedentes psiquiátricos o con patología orgánica cortical concomitante. Se han ensayado drogas con acción agonista serotoninérgica (L-5-OH-triptófano) o antagonista (metisergida, ciproheptadina) con resultados contradictorios. Es éste uno de los cuadros de más difícil manejo, cuando se manifiesta en las primeras etapas del tratamiento.

Otros efectos adversos. Incluyen:

- Cambios en el humor (euforia o depresión).
- Trastornos del sueño (somnia diurna, insomnio, pesadillas, etc.)
- Aumento de la libido
- Pérdida de peso (quizá por competición en la absorción intestinal de aminoácidos).

La mayoría de estos efectos adversos, que suelen presentarse tempranamente con dosis dependientes, desaparecen con la reducción de la dosis o con la suspensión del fármaco.

Entre las fallas en la respuesta terapéutica, que probablemente se deban a progresión de la enfermedad, no relacionadas con la medicación de L-dopa se encuentran:

Crisis aquinéticas (freezing, congelamiento súbito transitorio, bloqueo cinético).

Estos episodios de aquinesia brusca y transitoria parecen relacionarse con perturbaciones en los sistemas noradrenérgicos estriados, por lo que se han propuesto los precursores de la norepinefrina (L-Threo-DOPS) como tratamiento. Los resultados obtenidos con la administración de esta droga han sido controvertidos.

Trastornos de la marcha y caídas

Van habitualmente asociados a las crisis aquinéticas; algunos autores los caracterizan como apraxia de la marcha, atribuyéndoles un origen extraestriado o cortical.

Falla progresiva y total de la respuesta

Se debería a una degeneración postsináptica con pérdida de receptores DA. Antes de llegar a esta conclusión es menester descartar, por un lado, que estos cuadros puedan corresponder a atrofias multisistémicas que inicialmente sólo mostraban signología parkinsoniana; por otro lado, un porcentaje pequeño de estos pacientes con falla en la respuesta mejoran con la administración de agonistas DA, y evidencian una indemnidad postsináptica. Más aún, el hecho de que en algunos casos la supresión temporaria de la medicación (vacación de medicación o drug-holiday) reinstaura el beneficio terapéutico perdido indica que factores farmacocinéticos pueden desempeñar un papel en ciertos casos de falla tardía en la respuesta.

Trastornos psiquiátricos tardíos:

Serán considerados separadamente.

2) Fallas secundarias

Las fallas terapéuticas secundarias debidas a la medicación se engloban dentro de lo que se ha dado en llamar "síndrome a largo plazo" del tratamiento con L-dopa. Un porcentaje variable de pacientes, que puede alcanzar un 70-80 %, luego de haber respondido de forma estable y satisfactoria a la medicación durante un período que oscila entre 2 y 7 años (denominado "luna de miel" de la levodopaterapia) comienzan a presentar una serie de complicaciones que detallaremos a continuación, pero cuyos elementos principales son los efectos adversos motores (disquinesias y distonías) y las fluctuaciones en el

rendimiento terapéutico con aparición regular o azarosa de fenómenos aquinéticos.

- Disquinesias de inicio y de final de dosis (bifásicas)
- Distonía interdosos (de pico de dosis)
- Distonía matinal

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / I. Levodopa (L-Dopa / IDDC) / Síndrome a largo plazo
Síndrome a largo plazo

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / I. Levodopa (L-Dopa / IDDC) / Síndrome a largo plazo / 1. Fenómenos aquinéticos
1. Fenómenos aquinéticos

- Aquinesia nocturna y matinal.
- Aquinesia de fin de dosis (deterioro de fin de dosis, esfumación de la respuesta de wearing off).

Ambos fenómenos están relacionados con factores farmacocinéticos del tipo "mejoría de corta duración" con dependencia de la mejoría sintomática de los niveles plasmáticos de L-dopa. En el primero de los casos, debido a que por la noche y en la mañana antes de la primera dosis del día, se dan los períodos más largos entre dosis con los más bajos niveles plasmáticos de L-dopa.

El deterioro de fin de dosis está condicionado, probablemente, por la incapacidad creciente de mantener una adecuada reserva de DA a partir del aporte exógeno de L-dopa y de su corta vida media plasmática. El fenómeno de deterioro de fin de dosis desaparece si se logran niveles plasmáticos estables de Ldopa mediante infusión intravenosa

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / I. Levodopa (L-Dopa / IDDC) / Síndrome a largo plazo / 2. Fenómenos disquinéticos
2. Fenómenos disquinéticos

- Disquinesias interdosos (monofásicas o de pico de dosis)

Disquinesias interdosos

La aparición de movimientos involuntarios es uno de los efectos colaterales tardíos más frecuentes que se observan con el empleo crónico de la L-dopa. Estos movimientos son generalmente de tipo coreoatetoides y pueden ser focales (bucolinguales, de mano o pie); segmentarios, que abarcan a veces todo un hemicuerpo, por lo general el que se hallaba inicialmente afectado por la enfermedad, y generalizados. Se presentan en el momento de máximo beneficio terapéutico y están supuestamente relacionados con el pico máximo de nivel plasmático de L-dopa. Este fenómeno indicaría una estimulación exagerada de los receptores dopaminérgicos que se encuentran en un estado de hipersensibilidad, ya sea por falla en el mecanismo presináptico de retroalimentación inhibitoria, por aumento en su número o por modificaciones en su acoplamiento funcional.

Disquinesias de inicio y final de dosis

Las disquinesias bifásicas descritas por Muentzer y otros (1977) como fenómeno "D-M-D" (disquinesia-mejoría-disquinesia) no son tan frecuentes como las anteriores (13 % de los casos en una serie publicada)

Desde el punto de vista clínico se diferencian por la cronología de su aparición (al inicio y al final del efecto terapéutico de cada dosis) y por ser más violentas (de tipo mioclónico o balístico) que las monofásicas. Ocasionalmente, este tipo de disquinesias violentas se ven sólo al inicio del efecto terapéutico de cada dosis, por lo que se ha de advertir al paciente el momento en que recupera su movilidad. Se observan con mayor frecuencia en pacientes relativamente jóvenes, con formas acinetorrígidas de la enfermedad. Casi en el 100 % de los casos coexisten con el denominado fenómeno on-off. Estarían relacionadas con el momento de ascenso y descenso de los niveles plasmáticos de L-dopa, y podrían representar la acción de la DA sobre diferentes poblaciones de receptores; un tipo de receptor mediaría la respuesta terapéutica, con un umbral de sensibilidad más alto, mientras que otro tipo sería el responsable de la aparición de movimientos anormales, en respuesta a niveles más bajos de estimulación postsináptica.

Distonía de pico de dosis

La distonía de pico de dosis se manifiesta habitualmente como distonía o disartria marcada, causada por fenómenos distónicos axiales localizados en el nivel oro-mandibular y faringo-laríngeo. Su patogenia no es clara, aunque podría ser similar a la de las disquinesias fásicas. Es importante identificarlas para no pensar, erróneamente, que la disartria o la distonía se deben a una respuesta terapéutica pobre.

Distonía matinal

Un fenómeno muy peculiar, descrito recientemente, se caracteriza por contracciones dolorosas del pie que generalmente son unilaterales y de temprana aparición, en la mañana antes de la primera dosis de L-dopa. El paciente refiere que aparecen al bajar de la cama y apoyar los pies en el suelo. El fenómeno desaparece con la ingestión de la dosis de L-dopa. Lo llamativo de este cuadro distónico es su aparición con bajos niveles plasmáticos de L-dopa, lo que traduce, suponemos, una inusual respuesta de los receptores DA. Algunos autores lo relacionan con perturbaciones de otros neurotransmisores, como el GABA

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / I. Levodopa (L-Dopa / IDDC) / Síndrome a largo plazo / 3. Fenómeno. on-off

3. Fenómeno. on-off

Se refiere a la brusca desaparición del beneficio terapéutico (etapa off), con reaparición del cortejo sintomático de la enfermedad, para luego, con la misma brusquedad, recuperar la movilidad (etapa on). Estas bruscas oscilaciones se dan al azar y aparentemente no están relacionadas con las dosis o con variaciones en los niveles plasmáticos de L-dopa. En la casi totalidad de los pacientes, la etapa on se presenta con disquinesias. Aunque este fenómeno de oscilaciones paroxísticas impredecibles no es tan frecuente como las fluctuaciones relacionadas con las dosis (fenómeno wearing-off o deterioro de fin de dosis), constituye uno de los problemas de manejo terapéutico más difíciles. Generalmente, este tipo peculiar de respuesta se observa en una población de pacientes en la etapa de comienzo de la enfermedad e inicio temprano del tratamiento; es usual que su aparición vaya precedida de otro tipo de trastornos, como deterioro de fin de dosis y

disquinesias. Muchas son las hipótesis patogénicas que se barajan para explicar este tipo de fluctuación, desde bloqueo del receptor por un brusco fenómeno de desensibilización debido a cambios en su conformación proteica que sólo puede ser superado por altas dosis de L-dopa: incapacidad de mantener un pool constante de DA con una respuesta de tipo "todo o nada"; cambios en el acoplamiento funcional del receptor debidos, en algunos casos, hasta a alteraciones en factores de la modulación peptídica; y fallas en la biodisponibilidad por diversos factores farmacocinéticos. Un hecho interesante a considerar es que publicaciones recientes señalan la posibilidad de mantener a estos pacientes libres de fluctuaciones durante períodos relativamente prolongados, con infusiones intravenosas continuas de L-dopa o de agonistas DA. Llamativamente, factores emocionales desencadenaban nuevos episodios, aun cuando los pacientes eran mantenidos bajo tratamiento con infusiones intravenosas

Muchos pacientes combinan simultáneamente los fenómenos antes descritos. Algunos autores denominan oscilaciones de tipo "yo-yo" a aquellas que combinan un deterioro brusco de fin de dosis con disquinesias que aparecen tan pronto como hace efecto la nueva dosis de L-dopa. Estos pacientes pasan de un estado de severa bradiquinesia a uno de gran movilidad con disquinesias con cada dosis de L-dopa

Es también frecuente que los pacientes refieran que las dosis de la mañana tienen mayor efecto que las siguientes; en algunos casos llegan a fallas totales de respuesta a dosis aisladas, generalmente por la tarde. Se sabe que los picos plasmáticos de L-dopa son cada vez menores a lo largo del día, cuya causa fundamental serían factores farmacocinéticos. Con el correr del tiempo, también es posible observar que el período de latencia entre la administración de una dosis y la aparición del efecto terapéutico se va prolongando.

En algunos casos las fallas totales de respuesta (períodos "off resistentes") y la prolongada latencia al inicio del efecto de cada dosis se deben a factores puramente farmacocinéticos vinculados a un retraso en el pasaje de la droga desde el estómago al intestino, que es el sitio donde el fármaco es absorbido para su pasaje al torrente circulatorio. Una de las estrategias válidas en estos casos es la utilización de formulaciones solubles de levodopa que actúan más rápidamente y permiten la instalación más precoz del beneficio terapéutico. En los "off resistentes" actuarían como droga de rescate al igual que la apomorfina inyectable.

Por último, puede darse el fenómeno de coexistencia de signología parkinsoniana en un sector corporal con disquinesias en otro. La diferente sensibilidad de receptores con diversa somatotopía podría explicar esta paradoja, pues el compromiso patológico no es uniforme.

Las formulaciones de liberación prolongada de L-dopa/IDDC han intentado corregir los problemas vinculados a la corta vida media de esta droga (deterioro de fin de dosis, aquinesia nocturna y matinal) a través de una forma pseudocontinua de administración. De esta manera los niveles plasmáticos de L-dopa se mantienen durante lapsos más prolongados, posibilitando en teoría un menor número de dosis diarias en aquellos pacientes con fluctuaciones terapéuticas, y una menor posibilidad de fallas en la efectividad de la droga.

Las formulaciones de liberación prolongada de L-dopa se pueden administrar en combinación con la L-dopa estándar, en horarios estratégicos en los que los pacientes suelen presentar fallas. También pueden ser administradas solas, aunque en este caso se hace con frecuencia necesario agregar una dosis inicial conjunta de L-dopa estándar a primera hora de la mañana (dosis de „arranque"), ya que tiene una latencia mayor al inicio del efecto. En todos los casos en que se hace necesario utilizar estas formulaciones farmacéuticas, es preciso incrementar la dosis total diaria de L-dopa (cerca de un 40 %), ya que su biodisponibilidad es menor que la de las formulaciones estándar. Los niveles plasmáticos de L-dopa obtenidos con las formulaciones de liberación prolongada son menores que con dosis iguales de las estándar.

El médico y el paciente deben estar advertidos de este hecho ya que, en ocasiones, si la dosis es insuficiente, puede producirse un deterioro en la respuesta terapéutica. Asimismo, y por iguales razones, puede ser peligrosa la administración de este tipo de formulaciones en pacientes con disquinesias bifásicas. Estas últimas se producen en teoría por la acción sobre poblaciones receptoriales dopaminérgicas, que responden a bajos niveles de estimulación. Los menores niveles plasmáticos obtenidos a partir del uso de L-dopa de liberación prolongada (si las dosis son insuficientes) favorecerían este fenómeno de hipoestimulación.

En los siguientes cuadros modificados de Fahn (1982) se resumen los problemas mencionados, con algunos de los enfoques terapéuticos para su manejo.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / II. Agonistas dopaminérgicos

II. Agonistas dopaminérgicos

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / II. Agonistas dopaminérgicos / a) Ergopeptinas y

ergolinas

a) Ergopeptinas y ergolinas

Se incluyen en este grupo derivados ergot y no ergot que tienen una acción directa sobre el receptor DA, sin requerir una conversión metabólica previa. Sus peculiares propiedades farmacológicas, tales como perfil de acción en el nivel del receptor diferente de la L-dopa en algunos casos y vida media plasmática más larga, hacen que induzcan en menor medida las complicaciones observadas con la administración prolongada de la L-dopa.

Sin embargo, su menor potencia en dosis terapéuticas y la inducción de otros efectos adversos no han permitido que reemplacen totalmente a la Ldopa. Los agonistas dopaminérgicos clásicos son derivados naturales o semisintéticos del ergot con una estructura básica común dada por la molécula de ácido lisérgico. Más recientemente se han introducido fármacos que poseen los mismos efectos farmacológicos pero cuya estructura es no ergot.

Uno de los principales efectos farmacológicos de estos compuestos es la supresión de la lactación, por inhibición de la prolactina, mediado por la vía dopaminérgica hipotálamo-hipofisaria.

Cuando la molécula de ácido lisérgico se encuentra unida a un péptido cíclico por un puente amida, reciben el nombre genérico de ergopeptinas. Uno de los derivados de este tipo más utilizado es el mesilato de 2-bromoalfa-ergocriptina o bromocriptina propuesto como potente agonista DA por Corrodi y Fuxe en 1973, y utilizado como agente antiparkinsoniano a partir de las experiencias de Calne y Teycherme.

Existen otros compuestos semisintéticos del ácido lisérgico, de estructura más simple, denominados ergolinas. Son éstos el maleato hidrogenado de N-D6-metil-8-isoergolenil-N-dietilearbamida o lisuride y el mesilato de (8beta-8(metilo) metil-6propilergolina o pergolide con diferente perfil de acción en el nivel de los receptores DA. Otro agonista del ergot, denominado cabergolina, difiere de los anteriores por poseer una vida media plasmática muy prolongada, lo que permite su administración en una sola toma diaria. Estudios recientes han demostrado una efectividad comparable a la bromocriptina, así como su capacidad de prevenir parcialmente las complicaciones asociadas al uso de la levodopa, cuando se la administra precozmente, sola o en combinación con esta última.

La mayor experiencia sobre la efectividad de los agonistas DA derivados del ergot en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se ha basado en el empleo de la bromocriptina. La bromocriptina y el lisuride son antagonistas del receptor D1. y potentes agonistas D2, así como también interactúan con receptores serotoninérgicos.

El pergolide, a diferencia de los anteriores, es tanto agonista D1 como D2. Sin embargo, en la relativamente limitada experiencia clínica no aparenta tener diferencias con aquéllos. Pero en ciertos paradigmas experimentales, la capacidad de estimular el receptor D1 le

P S I K O L I B R O

otorga diferencias significativas. La inhibición de la síntesis de DA con alfa-metil-paratirosina (alfa-MPT), que actúa sobre la enzima TH limitante en la rata rotatoria (Ungerstedt), disminuye enormemente la capacidad de la bromocriptina para inducir rotaciones contralaterales (comportamiento indicador de efecto agonista DA), mientras que no sucede lo mismo con el pergolide. Este hallazgo se hace extensivo a otros agonistas. Sólo aquellos con efecto DI (agonista) mantienen casi inmodificada su capacidad para inducir rotaciones contralaterales después de la inhibición de la síntesis de DA.

Es nuestra hipótesis que cierta cantidad de estimulación DI es necesaria para lograr un efecto motor de este tipo, y que ésta es aportada por la DA residual en el caso de aquellos fármacos que sólo poseen efecto agonista D2. Sin embargo, el lisuride con efecto antagonista DI y agonista D2, es independiente de la presencia de DA para ejercer su efecto.

Los agonistas DA, ejercen su efecto directamente en el nivel del receptor, provocan una reducción en la velocidad de recambio de DA (turn-over) y en los niveles de HVA. Su efecto sobre el receptor no tiene necesariamente la misma actividad intrínseca que la DA, de allí sus diferencias con ésta. Se desprende entonces que según su concentración, el estado de sensibilidad de los receptores y la presencia o no de cantidades significativas de DA, estos fármacos pueden comportarse incluso como antagonistas o agonistas parciales.

Los agonistas DA en dosis bajas son capaces de estimular los receptores presinápticos o autorreceptores: justifican así un efecto inhibitorio sobre la actividad motora. Esto es evidente con la bromocriptina, cuyo efecto estimulante de la actividad motora en los animales de experimentación, después de la administración intraperitoneal, se retrasa hasta una hora, período durante el cual se observa una menor movilidad. En la clínica es dable observar ocasionalmente un empeoramiento inicial de la signología parkinsoniana hasta llegar a la dosis óptima terapéutica, explicable por el fenómeno antes mencionado.

Estas drogas no sólo interactúan con receptores DA:

- la bromocriptina tiene una moderada actividad agonista serotoninérgica central y débil acción antagonista alfa-adrenérgica;
- el lisuride interactúa significativamente con los receptores serotoninérgicos, comportándose como antagonista periférico y agonista en el nivel central. Además de su efecto antiparkinsoniano, la mayoría de los agonistas DA derivados del ergot son potentes inhibidores de la secreción proláctica, además de inhibir la secreción de la hormona de crecimiento en pacientes acromegálicos.

Los nuevos agonistas dopaminérgicos no ergot no difieren sustancialmente de los agonistas clásicos a excepción de poseer una afinidad más selectiva sobre los receptores dopaminérgicos de tipo D2 y carecer casi de efecto sobre otros tipos de receptores, lo que los haría drogas más "puras". No queda muy claro aún qué ventaja comparativa sobre los agonistas clásicos derivados del ergot, le confiere esta selectividad.

El pramipexole es un derivado tetrabidro-propil-amino-benzotiazol, mientras que el ropinirole es también un agonista dopaminérgico no ergot cuya estructura química es similar a la de la dopamina. El pramipexole aparenta poseer cierto efecto antidepresivo, lo que le conferiría una ventaja adicional, mientras que el ropinirole presenta una menor incidencia de disquinesias. Los efectos colaterales de estas 2 drogas son similares a los de los agonistas dopaminérgicos clásicos.

El piribedilo es otro agonista no ergot cuya estructura corresponde a un derivado piperazinil-pirimidínico.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / II. Agonistas dopaminérgicos / a) Ergopeptinas y ergolinas / Farmacocinética

Farmacocinética

La bromocriptina es una base débil, insoluble en agua, de peso molecular mayor que el de lisuride y del pergolide. El lisuride, por su mayor solubilidad, puede emplearse más fácilmente por vía intravenosa tanto para tests diagnósticos como para instancias clínicas en que la vía oral esté contraindicada como en el post-operatorio. El lugar de absorción es probablemente el duodeno con una vida media de invasión para la bromocriptina de 25 minutos. El tiempo que tardan en llegar al pico plasmático las tres drogas por vía oral es de 30 minutos a 3 horas. El coeficiente de absorción es alto, llegando a un 90-95 %. Todas se unen intensamente a las proteínas plasmáticas. La unión para la bromocriptina es del orden del 86-96 %. En los tejidos se observan concentraciones muy superiores a las de la sangre. El coeficiente de extracción hepática es muy elevado donde sufre un alto grado de transformación, aun en el primer pasaje, de allí que la biodisponibilidad puede variar desde un 6 % para la bromocriptina hasta un 10-20 % para el lisuride, pero siempre dentro de valores bajos. La biodisponibilidad difiere de un individuo a otro, y depende del grado de metabolización hepática, que se traduce en enormes diferencias interindividuales, con respecto a la concentración plasmática. Es necesario tener cuidado en la dosificación de estas drogas, pues la dosis que en un individuo apenas alcanza para obtener un efecto terapéutico puede ser altamente tóxica para otro.

La eliminación de la bromocriptina se hace en un 90 % por vía biliar y fecal, mientras que el lisuride y el pergolide se eliminan principalmente por vía urinaria. La vida media plasmática (de eliminación), incluida la droga madre y sus metabolitos, es de 2 horas para el lisuride, 6 horas para la bromocriptina y de 15-42 horas para el pergolide.

La metabolización en el caso de la bromocriptina se hace por tres vías posibles:

PSIKOLIBRO

- Isomería en el nivel del carbono 8 del ácido bromolisérgico.
- Hidrólisis de la unión entre las partes lisérgica y peptídica.
- Oxidación del fragmento "prolina" de la mitad peptídica.

Aunque existen por lo menos 30 metabolitos caracterizados para la bromocriptina, los principales son las dos formas isómeras del ácido 2-bromolisérgico.

Los agonistas DA se administran por vía oral, primero con dosis bajas e incrementos graduales que deben ser semanales según indica la experiencia práctica. En el caso de la bromocriptina se comienza con dosis de 1,25 mg a 2,5 mg/ día; se aumentan de 1,25 a 7,5 mg por semana hasta alcanzar el óptimo resultado terapéutico. Las dosis utilizadas dependerán del paciente y de la circunstancia por la cual se indicó el agonista DA. Cualquiera que sea la indicación, la estrategia de comienzo con dosis bajas e incrementos lentos es la más adecuada para minimizar los efectos adversos y lograr un ajuste terapéutico óptimo.

Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran:

- Náuseas y vómitos (por un mecanismo central similar al de la L-dopa, que también puede evitarse con el agregado de domperidona).
- Hipotensión ortostática (suele ser más frecuente que con la L-dopa).
- Trastornos psiquiátricos (habitualmente más frecuentes y severos que con la L-dopa, quizá por la interacción de estos fármacos con los sistemas serotoninérgicos).
- Somnolencia (muy evidente con el lisuride).

Puede también observarse:

- Congestión nasal
- Cefaleas
- Sedación
- Vasoespasmo digital
- Eritema, edema y dolor de miembros inferiores (eritromelalgia)
- Alteraciones pleuropulmonares (descritas sólo raramente con el empleo de la bromocriptina)
- Extrasistolia ventricular (descrita con el empleo del pergolide)

Respecto de la bromocriptina, existe una gran controversia relacionada con la dosis terapéutica (hechas las salvedades de variación interindividual, sola o combinada con L-dopa, pacientes de novo o en estadios avanzados, etc.). Los primeros trabajos publicados, y aun en la actualidad algunos autores, postulan dosis elevadas de 45-100 mg/día. Por el contrario, otros investigadores abogan por el uso de dosis bajas, menores de 15 mg/día, pues aducen obtener resultados comparables. Nuestra experiencia es que suelen obtenerse resultados satisfactorios con dosis promedio de 15 a 25 mg/día.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / II. Agonistas dopaminérgicos / a) Ergopeptinas y ergolinas / Indicaciones

Indicaciones

Podemos resumir las indicaciones de los agonistas DA en la enfermedad de Parkinson en las siguientes categorías:

1. Pacientes de novo con déficit moderado o leve, en los que se desee adoptar la estrategia de postergar la administración de L-dopa, puesto que pueden ser tratados con dosis relativamente bajas de agonistas.

En diferentes publicaciones se señala que, a pesar de que aun en seguimientos prolongados no se observaron prácticamente disquinesias ni fluctuaciones, sí se evidenció una progresiva declinación de la respuesta terapéutica. Esto es atribuible quizás a la existencia de fenómenos de hiposensibilidad de los receptores DA (down-regulation) inducida por las drogas agonistas al igual de lo que sucedería con la Ldopa o a la reducción de DA endógena (56, 59). Uno de los inconvenientes de los agonistas como única droga en el tratamiento de casos graves de enfermedad de Parkinson es que las dosis necesarias para obtener resultados comparables a los de la L-dopa harían el tratamiento extremadamente costoso.

2. Pacientes que presentan algún tipo de intolerancia o efecto adverso (disquinesias) que obligó a reducir o suspender la Ldopa. En el caso de intolerancias digestivas, no necesariamente existe una intolerancia cruzada para la L-dopa y los agonistas DA. En aquellos pacientes que presentan disquinesias de pico de dosis con L-dopa, es útil reducir la dosis y compensar el menor beneficio terapéutico resultante con el agregado

de agonistas que tienen menor incidencia de efectos adversos motores.

3. Enfermos bajo tratamiento crónico con L-dopa con algún tipo de fluctuación u oscilación en el rendimiento (deterioro de fin de dosis, on-off, efecto "yo-yo", etc.). La mejoría que estos pacientes experimentan con el agregado de agonistas estaría relacionada con una vida media plasmática más prolongada de estos últimos y con el diferente perfil de acción farmacológica en el nivel de receptores DA.

Este último hecho condicionaría cambios en la respuesta de estos fármacos y modificaría algunos de los desequilibrios funcionales, que se hubiesen causado por la acción prolongada de la L-dopa.

4. Pacientes con respuesta inicial inadecuada o con falla progresiva, tratados con L-dopa. Esta falla podría estar relacionada con una incapacidad de descarboxilar cantidades suficientes de aquella a DA por significativa pérdida presináptica. A pesar de que los agonistas serían teóricamente independientes de la indemnidad presináptica para su efecto beneficioso, los resultados con el uso de agonistas DA en esa categoría son muy variables.

5. Aquellos casos en los que se decide desde el inicio y por las razones previamente expuestas, comenzar el tratamiento con bajas dosis de Ldopa combinada con agonistas DA.

Puesto que los tres derivados ergóticos no tienen un perfil de acción idéntico en el nivel del receptor DA ni propiedades farmacocinéticas iguales, es conveniente tener en cuenta que si un paciente no responde adecuadamente con un agonista, puede muy bien hacerlo con otro distinto. En el momento actual, el grueso de la investigación en farmacología y terapéutica antiparkinsoniana está orientado al desarrollo de nuevos agonistas con efectos variables en el nivel de los subtipos de receptores DA y con menos efectos colaterales, lo que hará posible que en cada caso se pueda encontrar la combinación más efectiva para ese paciente en particular.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / II. Agonistas dopaminérgicos / b) Apomorfina

Este agonista dopaminérgico natural, de uso hace años como estimulante de la emesis, posee ciertas características peculiares que lo hacen especialmente apto para su utilización en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson ante situaciones específicas.

La apomorfina ya sea en bolos subcutáneos, por medio de infusión subcutánea continua, mediante spray nasal, sublingual o por vía rectal ha adquirido recientemente un lugar definitivo dentro del arsenal terapéutico de la enfermedad de Parkinson. Dada su extrema solubilidad en volúmenes pequeños, su rápido efecto y su potencia equivalente a la de la L-Dopa, la apomorfina es particularmente útil como terapia de "rescate del off". La aplicación de un habón subcutáneo o la administración de un spray nasal en dosis de 3-10 mg permite un alivio sintomático casi inmediato en pacientes con "offs" de aparición súbita y fallas en la absorción oral de la L-Dopa.

Asimismo es de utilidad como prueba diagnóstica en aquellos casos dudosos con aparente falta de respuesta clara a la L-Dopa. El uso de la apomorfina mediante bombas de infusión continua por la vía subcutánea ha quedado restringido a un uso puramente experimental o aplicable sólo a un reducido número de pacientes. Los efectos colaterales más frecuentes son las náuseas, vómitos, la hipotensión ortostática y en las vías nasal, sublingual y rectal la irritación mucosa. Los efectos sistémicos se pueden evitar con el uso de la domperidona, un bloqueante dopaminérgico periférico.

En nuestro país la apomorfina se comercializa bajo la forma de inyectores descartables ("penject) graduables, conteniendo 30 mg (Apokinon).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / II. Agonistas dopaminérgicos / c) PHNO ([+]-4-propil-9-hidronaftoxazina)
c) PHNO ([+]-4-propil-9-hidronaftoxazina)

Es un agonista dopaminérgico D2 de estructura no ergot. Su potencia es equivalente a la L-Dopa, tanto en la intensidad como en la duración de su efecto. El hecho peculiar lo constituye su alta solubilidad, lo que permite su administración por vía parenteral y transdérmica, mediante la tecnología de parches cutáneos. Esta técnica sencilla y poco agresiva permitiría una nueva modalidad de estimulación dopaminérgica continua durante períodos prolongados. Desafortunadamente parecerían existir inconvenientes derivados de su potencial toxicidad en el largo plazo que harían inviable su uso clínico rutinario

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / II. Agonistas dopaminérgicos / d) Estimulación dopaminérgica continua

d) Estimulación dopaminérgica continua

Se efectúa teniendo en cuenta que las fluctuaciones en el rendimiento terapéutico pueden en cierta medida ser abolidas mediante el uso de soluciones de L-dopa administradas por vía intravenosa. El tema de la estimulación dopaminérgica continua ha adquirido gran relevancia en los últimos años. Este enfoque terapéutico presupone que la mayor parte de las oscilaciones en la respuesta a las drogas antiparkinsonianas (L-dopa y/o agonistas) observadas en pacientes tratados por vía oral, dependen de factores farmacocinéticos (absorción, transporte, biodisponibilidad, etc.).

Basada en este presupuesto, surge la estrategia terapéutica de la estimulación dopaminérgica continua o mediante el empleo de soluciones administradas por vía parenteral. La levodopa, por su escasa solubilidad y acidez, obliga a utilizar soluciones preparadas en grandes volúmenes líquidos, lo que hace poco práctico su uso en la terapéutica rutinaria.

Sin embargo, su administración por goteo intravenoso demuestra una alta efectividad en ensayos experimentales durante períodos cortos (12-24 hs). La modificación de la molécula de levodopa por medio de una formulación como metilester ha permitido reducir el volumen líquido de administración para un tratamiento de 24 horas, lo que hace factible su uso durante períodos más prolongados. El hecho de que la vía de administración deba ser la intravenosa y su elevadísimo costo continúan siendo obstáculos aún insalvados para su empleo rutinario en tratamientos de largo aliento (meses o años).

Recientemente, Obeso y col. (1986) pusieron en práctica el tratamiento continuo por vía subcutánea, aprovechando el hecho de que el lisuride (agonista dopaminérgico) es altamente soluble en pequeños volúmenes líquidos. Esta propiedad del maleato de lisuride permite su administración mediante bombas de infusión subcutánea similares a las utilizadas para la insulina. Los resultados hasta el momento son altamente promisorios en relación con la estabilización y uniformidad de la respuesta terapéutica. No sólo se logra el mantenimiento de la función motora en niveles aceptables durante períodos prolongados, sino que en ocasiones se observa una reducción en la intensidad y duración de las disquinesias. Este tratamiento permite reducir de forma muy significativa el requerimiento diario de L-dopa. El factor limitante más importante para su empleo lo constituye la alta frecuencia de efectos adversos psiquiátricos (alrededor del 50 % de los casos) que se observan en pacientes tratados con este método.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / III. Inhibidores de la MAO B (Leprenyl o selegilina)

III. Inhibidores de la MAO B (Leprenyl o selegilina)

El L-deprenyl (Jumex, Kinabide) es un inhibidor específico de la monoaminoxidasa de tipo B, identificado por Knoll en 1965, y propuesto por Birkmayer en 1975, como útil coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Las monoaminoxidasas se distinguen por su sustrato preferencial: la serotonina, de la MAO A, y la feniletilamina, de la MAO B. El 80 % de la MAO cerebral es de tipo B, por lo que la DA en el nivel del estriado sufre una deaminación oxidativa por parte de esta última. Existen inhibidores no específicos como la tranilcipromina propuesta hace algunos años como droga asociada a la L-dopa con la finalidad de impedir su degradación y así mantener concentraciones útiles de DA en el nivel sináptico durante períodos más prolongados. Lamentablemente, los IMAO A, o no específicos, potencian la acción liberadora de catecolaminas producida por la tiramina, y causan crisis hipertensivas (efecto "queso"), por consiguiente, fueron abandonados al poco tiempo. El L-deprenyl, por el contrario, antagoniza este efecto por un doble mecanismo: inhibe la liberación de NA y la penetración de tiramina en los terminales adrenérgicos.

Su mecanismo de acción estaría dado entonces por el bloqueo central de la MAO B, por su capacidad de inhibir la penetración (uptake) de monoaminas en el nivel presináptico, por la posibilidad de aumentar los niveles de feniletilamina que indirectamente potenciaría los efectos de DA y NA, y por último, quizás, a través de su conversión metabólica a metanfetamina y anfetamina, que justificaría la mejoría clínica por su influencia sobre el ánimo de los pacientes.

Otro factor a tener en cuenta es la variación circadiana de la MAO, que tendría su pico máximo de actividad entre las 12 del mediodía y las 18. Algunos autores explican la menor efectividad de las tomas de L-dopa después del mediodía por este incremento en la actividad degradativa de la MAO. Esto se modificaría favorablemente con la administración concomitante de L-deprenyl.

Una dosis oral de 5-10 mg es capaz de inhibir la enzima en más de 90 % de su actividad, después de un período de aproximadamente 2 horas. Su efecto inhibitorio es prolongado.

La dosis habitual es de 10 mg/día repartidos en dos tomas de 5 mg. Se administra asociado a la L-dopa, y se aconseja reducir paralelamente la dosis de la última en caso de incrementarse algunos de sus efectos adversos.

Su indicación y conveniencia es bastante controvertida. Birkmayer (1982) aconseja su uso casi sistemático como forma de potenciar el efecto antiacínético de la L-dopa, y así reducir la dosis de esta última. Asimismo señala su efecto beneficioso en las fluctuaciones del rendimiento terapéutico, particularmente aquellas relacionadas con el fin de dosis. Sin embargo, otros autores concluyen que las ventajas de su empleo son limitadas, quizá restringidas a su efecto mejorador del ánimo de los pacientes.

Los efectos colaterales más comunes con el uso de L-deprenyl son:

- Excitación
- Insomnio
- Incremento de las disquinesias
- Trastornos psiquiátricos (tanto por el aumento de la actividad dopaminérgica como por su efecto anfetamínico)

En nuestra experiencia hemos encontrado, en un cierto número de pacientes, fenómenos de hipotensión ortostática que no se han descrito y que nos obligaron a suspender la droga.

Como resultado de estudios recientes, el L-deprenyl tiene en la actualidad una indicación adicional, además de la de potenciar y prolongar el efecto de la Ldopa. A partir de un estudio cooperativo ambicioso realizado en instituciones médicas de Estados Unidos y Canadá (DATATOP) en 800 pacientes parkinsonianos recién diagnosticados y vírgenes de tratamiento farmacológico, surge la posibilidad de utilizar esta droga en etapas precoces de la enfermedad y con criterio neuroprotector o preventivo.

Basándose en la hipótesis del daño oxidativo como mecanismo patogenético de la pérdida neuronal dopaminérgica, se empleó el L-deprenyl en pacientes de novo con dosis de 10 mg/día. El objetivo del estudio fue comparar si los pacientes que recibían L-deprenyl evolucionaban más lentamente que los que recibían placebo. Los resultados, recientemente publicados, demostraron que aquellos pacientes que fueron tratados con droga activa (Ldeprenyl) requirieron terapia sintomática (L-dopa) más tardíamente que los tratados con placebo. Estos resultados han sido interpretados, con la debida cautela, como indicativos de la presencia de un moderado efecto neuroprotector por parte de esta droga. El L-deprenyl, por su efecto inhibidor de la MAO B, reduciría los procesos oxidativos neuronales en el nivel nigroestriado, cuyos efectos deletéreos estarían implicados en la progresión del daño celular.

El análisis final del estudio DATATOP sólo pudo corroborar la existencia de un efecto efímero respecto de la progresión de la enfermedad y no logró aventar las dudas

generadas por los datos iniciales. A pesar de ello, estudios posteriores rescatan el valor de la selegilina como droga neuroprotectora capaz de retrasar la progresión de la enfermedad a pesar de tener efectos sintomáticos. Más aún, estudios recientes parecen sugerir que la acción neuroprotectora de esta droga es independiente de su actividad como inhibidor de la MAO B, ya que dicha acción estaría más vinculada a efectos neurotróficos. La selegilina ha sido también fuente de controversia en relación a su posible influencia negativa sobre la mortalidad en pacientes con EP bajo tratamiento con esta droga. Un estudio realizado en Gran Bretaña concluyó que la selegilina era responsable de un incremento en los índices de mortalidad en dichos pacientes y aconsejo suspender la misma en aquellos pacientes aun bajo tratamiento con este fármaco. Recientes publicaciones han planteado dudas respecto de la validez de el estudio británico y han revisado la literatura y datos existentes acerca de la mortalidad y selegilina sin encontrar evidencias de un efecto negativo de la misma.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / IV. Inhibidores de la catecol - o - transferasa (COMT) Tolcapone, entocapone

IV. Inhibidores de la catecol - o - transferasa (COMT) Tolcapone, entocapone

Los inhibidores enzimáticos de la vía metabólica de la levodopa y la dopamina han sido usados desde hace ya mucho tiempo como complemento de la levodopaterapia. Los inhibidores periféricos de la dopa-decarboxilasa se usan rutinariamente en las formulaciones farmacéuticas de la levodopa para evitar la degradación periférica de la misma. Asimismo, los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) (enzima intramitocondrial involucrada en la degradación de la dopamina), como la selegilina fueron introducidos inicialmente como fármacos de uso asociado en un intento por prolongar el efecto de la dopamina a nivel sináptico.

Más recientemente se han desarrollado drogas inhibitoras de la enzima catecol-o-metil-transferasa (COMT). Ésta es una enzima metabólica extracelular que interviene tanto en la degradación periférica y central de la levodopa como en la catabolización central de la dopamina.

Los inhibidores de esta enzima son capaces de incrementar los niveles plasmáticos de la levodopa así como potencialmente aumentar la dopamina extracelular a nivel central. Se postula su uso tanto como monoterapia en las etapas precoces de la enfermedad, así como en asociación con levodopa para prolongar la duración del efecto de ésta última.

El tolcapone es un derivado del tipo nitrobenzofenona, mientras que el entacapone tiene una estructura de tipo nitrocatecol. Ambos son inhibidores reversibles de la COMT. El tolcapone es el más potente de los inhibidores de la COMT disponibles y a diferencia del entacapone, no sólo actúa a nivel periférico sino que tiene claros efectos centrales en estudios de experimentación animal, aun cuando estos últimos no parecen contribuir significativamente a su efecto terapéutico en seres humanos.

El efecto más notorio de estas drogas es el incremento de los niveles plasmáticos de levodopa que llega a duplicarse, la estabilización de los mismos, y una modificación del área bajo la curva que llega a aumentar 3 veces con respecto a los controles. El aumento de la biodisponibilidad de la levodopa es paralelo al decremento de los niveles plasmáticos de 3-O-metildopa.

El tolcapone (Tasmar) se encuentra disponible en tabletas de 100 y 200 mg, siendo su posología de 3 dosis diarias de 1 tableta, separadas con intervalos de 6 lis.

La indicación específica de los inhibidores de la COMT es en aquellos pacientes que presentan fluctuaciones en el rendimiento terapéutico, con acortamiento del periodo de beneficio de cada dosis de levodopa (wearing-off), que obligan a un incremento en el número de tomas para permitir mantener un efecto medianamente homogéneo.

Entre los efectos colaterales más frecuentes se encuentran los que dependen de un incremento del estímulo dopaminérgico (náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, manifestaciones psiquiátricas, etc.). Merece una mención aparte el tema de las disquinesias dado que éstas pueden aparecer o aumentar en intensidad rápidamente con el agregado de los inhibidores de la COMT, exigiendo un ajuste de la dosis de levodopa, tanto en cantidad como en la frecuencia de la administración de la misma.

Se describe en el caso del tolcapone un efecto colateral específico (no dependiente de la estimulación dopaminérgica) como la diarrea, de aparición en aproximadamente un 7% de los casos, luego de varias semanas de tratamiento.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / V. Anticolinérgicos

V. Anticolinérgicos

Mucho antes de conocerse las perturbaciones neuroquímicas en el nivel del estriado en la enfermedad de Parkinson, que sentaron las bases racionales de su tratamiento con L-dopa y agonistas DA, ya se empleaban de forma empírica los anticolinérgicos. A fines de 1860, en la escuela de Charcot se utilizaban los alcaloides naturales de la atropa belladonna para aliviar la sintomatología parkinsoniana, llegando a prescribirse cigarrillos de Datura stramonium. Otros alcaloides naturales utilizados con frecuencia eran atropina, escopolamina y hioscina. Alrededor de 1940 se comenzaron a utilizar anticolinérgicos sintéticos que se erigieron en el puntal de la terapéutica antiparkinsoniana hasta el advenimiento de la L-dopa en los años 60.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / V. Anticolinérgicos / Mecanismo de acción

Mecanismo de acción

Su efecto sería bloquear los receptores muscarínicos en el nivel central. Sabemos que la acetilcolina es un mediador químico que interviene en la neurotransmisión de las neuronas intrínsecas del estriado. Actúa como intermediaria entre las aferencias nigroestriadas y corticoestriadas y las eferencias fundamentalmente gabaérgicas hacia la pars reticulata de la sustancia nigra y el tálamo.

También se postuló la existencia de un balance dopamina/acetilcolina en el estriado, que se vería perturbado al degenerar el sistema DA nigroestriado (9, 10). Dicho equilibrio podría restablecerse ya sea con la administración de precursores de DA (Ldopa) o bloqueando la actividad colinérgica central. Duvoisin (1967), en su clásico trabajo sobre la función colinérgica en la enfermedad de Parkinson, demostró el empeoramiento de la signología parkinsoniana con el empleo de la fisostigmina (agonista colinérgico central). Algunos anticolinérgicos, como la benzotropina, son capaces también de inhibir la recaptación (reuptake) de DA.

P S I K O L I B R O

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / V. Anticolinérgicos / Farmacocinética
Farmacocinética

Muy poco es lo que se sabe respecto de la farmacocinética de estos agentes. En un trabajo se encontró que la vida media del trihexifenidilo en sujetos normales es de 0,2 hora, mientras que se prolongaba a más del doble en pacientes distónicos. No existen estudios de este tipo en pacientes parkinsonianos. La aparición de efectos colaterales centrales estaría relacionada no tanto con la dosis como con la edad del paciente. Este hecho se correlaciona con la frecuencia de efectos adversos (confusión, trastornos mnésicos), más frecuentes cuanto más edad tiene el paciente, probablemente producto de una progresiva denervación colinérgica cortical por el proceso de envejecimiento cerebral

El campo de acción de estos fármacos se ha restringido por el uso más difundido de la Ldopa y los agonistas DA. Se pueden utilizar eventualmente como tratamiento inicial y en formas leves de la enfermedad, sobre todo cuando predominan el temblor y la rigidez, ya que la aquinesia es un fenómeno que responde poco a los anticolinérgicos. Algunos fenómenos autonómicos, como la sialorrea, responden bien a los anticolinérgicos por sus efectos periféricos. Es preciso ser cauteloso en el empleo crónico y en dosis altas de anticolinérgicos, pues existen evidencias de un incremento progresivo de los trastornos psiquiátricos relacionado con la edad del paciente y el tiempo de exposición a los anticolinérgicos. En pacientes parkinsonianos con demencia, se encontró que los niveles de acetilcolina (medidos indirectamente por la actividad de la colina-acetil-transferasa (CAT) están francamente descendidos junto con un incremento significativo del número de receptores muscarínicos corticales. En un estudio epidemiológico se halló una prevalencia mayor de demencia en pacientes tratados crónicamente con anticolinérgicos.

A pesar de tener un efecto antiparkinsoniano mediocre, los anticolinérgicos no deben suspenderse bruscamente, ya que con frecuencia se observa un marcado empeoramiento de la signología, superior a veces a la que se alivió con su uso. Estaría relacionado con fenómenos de progresiva tolerancia e hipersensibilidad muscarínica. Se ha demostrado que la fisostigmina puede desencadenar episodios off en pacientes crónicamente tratados con L-dopa y anticolinérgicos, lo que demostró la presencia de hipersensibilidad colinérgica.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / V. Anticolinérgicos / Efectos adversos
Efectos adversos

Son producto, la mayoría, del efecto anticolinérgico periférico, aunque los más severos (psiquiátricos) dependen del bloqueo colinérgico central.

La constipación, la retención urinaria (síndrome prostático en el hombre), la sequedad de boca, la dificultad en la acomodación ocular (visión turbia), pueden complicar y acentuar las características de la disfunción autonómica ya presentes por la misma enfermedad.

Es preciso tener precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, pues pueden desencadenar una crisis de hipertensión endocular.

Hay que ser cautelosos y mantener estrecha vigilancia en pacientes de edad avanzada y que muestran signos de compromiso cortical por las dificultades mnésicas (sobre todo para hechos recientes), la confusión mental, las alucinaciones (con compromiso del sensorio) y delirio que pueden provocar.

Los efectos adversos desaparecen de forma más o menos rápida con la suspensión de la droga.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / VI. Amantadina

VI. Amantadina

Es un agente antivirósico (l-aminoadamantane) cuyas propiedades como fármaco antiparkinsoniano fueron descubiertas fortuitamente por Schwab en 1969 (158). La droga madre y su metabolito, el l-amino-3,5-dimetil-amantadina, tienen un mecanismo de acción poco conocido.

Varios estudios postulan su efecto dopaminérgico indirecto con la estimulación de la liberación de DA e inhibición de su recaptación celular (reuptake). Dado que la mayor parte de sus efectos adversos son similares a los observados con los anticolinérgicos, se propone también que su efecto benéfico podría depender de sus propiedades anticolinérgicas.

Su uso se halla limitado a las formas leves de la enfermedad y, en ocasiones, como coadyuvante de la levodopaterapia. En Europa existen formas farmacéuticas de

administración parenteral cuya utilidad radica en poder utilizarla en casos de descompensación guda o cuando la vía oral se encuentra contraindicada (posoperatorio).

El clorhidrato de amantadina (Virosol) se presenta en comprimidos de 100 mg. La dosis habitual es de 200 mg/día. A diferencia de los anticolinérgicos, la amantadina resulta eficaz para controlar la aquinesia, sin ser comparable con la L-dopa. Existen observaciones no comprobadas que hablan de la desaparición del efecto terapéutico luego de 3 o 4 meses de su administración. Los efectos adversos son similares a los ocasionados con los anticolinérgicos, tanto en el nivel periférico como central, aunque de menor intensidad, de allí que se deben tener en cuenta las mismas precauciones. El edema de los miembros inferiores y livedo reticularis también son efectos adversos que se observan con el uso de esta droga y que desaparecen con su suspensión.

Un descubrimiento reciente ha hecho revalorizar la amantadina en la terapia antiparkinsoniana. El análisis del mecanismo de acción de esta droga ha permitido concluir que parte de su efecto se debe a su capacidad como antagonista de receptores NMDA (ya hemos hablado de las potenciales ventajas del bloqueo de receptores excitatorios, tanto en la potenciación del efecto dopaminérgico como en la prevención de las disquinesias).

Asimismo publicaciones recientes han demostrado su efectividad en la reducción de las disquinesias en pacientes bajo levodopaterapia crónica y al parecer la existencia de un efecto neuroprotector de la amantadina en aquellos pacientes tratados desde el inicio con esta droga.

El memantine (Akatinol), nuevo derivado de tipo aminoadamantame, es un análogo estructural de la amantadina, de uso ya desde hace años en Alemania, tendría efectos similares a esta última, con potencia algo mayor, utilizado también como neuroprotector (ver cap. 16, 16-9).

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / VII. Fármacos de empleo asociado

VII. Fármacos de empleo asociado

Muchos de los fármacos que se utilizan asociados al tratamiento primario se emplean para contrarrestar algunos de los efectos adversos observados con la levodopa, mientras que otros se indican para paliar una plétora de síntomas que presenta el paciente parkinsoniano y que no responden al tratamiento de base. En su gran mayoría han sido mencionados en párrafos precedentes.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-7. Fármacos antiparkinsonianos / VIII. Vacaciones de medicación

VIII. Vacaciones de medicación

Como se mencionó en párrafos anteriores, en ocasiones el paciente parkinsoniano bajo tratamiento con L-dopa presenta una serie de inconvenientes producto del uso crónico de este fármaco. Cuando se combina la presencia de efectos adversos, particularmente de tipo psiquiátrico, fluctuaciones complejas en el rendimiento terapéutico (on-off y "yo-yo") y disquinesias con pobre respuesta terapéutica, se hace difícil resolverlos mediante manipulaciones farmacológicas. Al intentar reducir el fármaco para mejorar los efectos adversos, el cuadro parkinsoniano empeora significativamente con gran angustia e incomodidad para el paciente. Es en estos casos de gran severidad que puede estar indicada la supresión temporaria de la medicación. Dos son los objetivos que se persiguen

- a) Tratar de reinstaurar una respuesta terapéutica aceptable, con dosis menores que las usadas previamente.
- b) Llevar al paciente a un patrón de respuesta más simple y predecible (por ejemplo, de tipo fluctuación de fin de dosis) que permita entonces intentar manipulaciones farmacológicas sobre una base más comprensible.

Diversos son los fundamentos fisiopatológicos que tratan de explicar la utilidad de este recurso. Por un lado, cambios de tipo farmacodinámico que involucran modificaciones en la respuesta del receptor pre y postsináptico. El receptor DA sometido al efecto de la estimulación dopaminérgica crónica a partir de la DA generada por la L-dopa exógena sufriría fenómenos de desensibilización (down-regulation). La supresión de la medicación restablecería el fenómeno de supersensibilidad perdido que permite una mayor eficacia de la DA de aporte exógeno. Por otro lado, la suspensión temporaria de la Ldopa haría que la

3-O-metildopa acumulada debido a su vida media más prolongada fuese "lavada" del organismo, y disminuyera así su competición con la L-dopa en su transporte a través de la BHE. Sin embargo, no existe una clara y definitiva demostración de la validez de estas explicaciones.

Los resultados obtenidos en las diversas series publicadas son variables. Alrededor de un 30 % de los pacientes no experimentan mejoría alguna. En algunos casos se logra, luego de la "vacación", reducir el requerimiento diario de L-dopa entre un 50-64 %, con una paralela reducción de los efectos colaterales e incluso, en pocos pacientes, mejoría en las fluctuaciones de rendimiento.

Es recomendable hacer las "vacaciones" de medicación con el paciente hospitalizado, bajo estricto cuidado y control médico y de enfermería, por los riesgos que entraña la suspensión de la medicación y por la posibilidad de que el paciente, por su severo compromiso motor, requiera alimentación por sonda nasogástrica, hidratación parenteral y asistencia quinésica postural y respiratoria.

En pocos casos se han descrito cuadros de tromboflebitis y úlceras por decúbito. Como se mencionó en párrafos anteriores, la L-dopa puede suspenderse bruscamente, no así los anticolinérgicos. El tiempo que debe pasar el paciente sin medicación oscila entre 5-7 días. El paciente no alcanza su grado mayor de déficit hasta 2 o 3 días después de la suspensión de la L-dopa. Luego de cumplido este período, se reanuda la medicación a 1/4 o 1/3 de la dosis previa, tratando de lograr una dosificación estable en el término de una semana. El beneficio obtenido con la "vacación" no es muy duradero.

Escaso número de pacientes mantiene su mejoría durante un período de 12-24 meses; la gran mayoría nota pérdida del beneficio entre 6-9 meses.

Es preciso insistir en:

- 1) que este tipo de enfoque terapéutico debe realizarse únicamente con el paciente hospitalizado;
- 2) que puede ser de utilidad para un reducido número de pacientes cuidadosamente seleccionados;
- 3) que el riesgo implícito y la incomodidad y sufrimiento para el paciente es grande. Habiendo considerado estos factores y luego de un acuerdo con el paciente y su familia, sólo entonces se tomará esta decisión.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-8. Trastornos psiquiátricos en pacientes parkinsonianos

19-8. Trastornos psiquiátricos en pacientes parkinsonianos

Las perturbaciones psiquiátricas que revisten una gran variedad pueden deberse tanto a la misma enfermedad (trastornos primarios), como ser parte de los efectos adversos inducidos por las drogas antiparkinsonianas (trastornos secundarios).

Las perturbaciones psiquiátricas en la enfermedad de Parkinson pueden ser:

- 1) Primarias: depresión, demencias (de tipo subcortical o de tipo Alzheimer);
- 2) Secundarias: Psicosis inducida por drogas, síndrome confusional orgánico, trastornos afectivos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-9. Trastornos psiquiátricos primarios

19-9. Trastornos psiquiátricos primarios

Alrededor del 43 % de los pacientes parkinsonianos presentaba depresión antes de la aparición de signos parkinsonianos típicos. Aunque difícil de cuantificar por los trastornos motores, existen signos de tipo demencial en cerca del 30 % de los casos.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-9. Trastornos psiquiátricos primarios / Depresión

Depresión

Como ya se mencionó en la "Introducción", es sumamente frecuente que se diagnostique por error un cuadro depresivo, que en realidad enmascara el incipiente comienzo de la enfermedad de Parkinson. De la misma manera, un porcentaje significativo de pacientes parkinsonianos hacen referencia a un síndrome depresivo sufrido, que en muchos casos antecedió a los signos de compromiso motor.

Este cuadro depresivo, que se acepta actualmente como parte de la enfermedad, se correlaciona de forma significativa con ciertos trastornos intelectuales y cognitivos. Estos cambios afectivos hallados en los pacientes parkinsonianos podrían formar parte de una constelación de síntomas psíquicos atribuibles a trastornos subcorticales, entre los que se cuentan, además de la depresión, mayor lentitud en los procesos intelectuales, disminución de la capacidad de manipular el conocimiento adquirido y leve compromiso de la memoria. Asimismo, se encontró un paralelismo entre la severidad del trastorno cognitivo y algunas de las perturbaciones motoras, especialmente bradiquinesia.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-9. Trastornos psiquiátricos primarios / Demencia

Demencia

En los últimos años, un creciente número de publicaciones hace referencia a la aparición de signos de demencia en pacientes parkinsonianos. La mayor sobrevivencia de los pacientes tratados ha sido quizá la causa que permite reconocer cada vez más signos de tipo demencial variable en estos últimos. Según Benson, la demencia es una pérdida adquirida o persistente de las funciones intelectuales, incluidas algunas o todas las siguientes actividades mentales: lenguaje, memoria, percepción, funciones cognitivas y afectividad.

En los pacientes parkinsonianos existen, aunque difíciles de cuantificar por los trastornos motores, signos de tipo demencial en porcentajes que se encuentran en alrededor de un 30 % de los casos (más, según algunas publicaciones). La prevalencia de este trastorno es de 5-6 veces mayor que en los controles de la misma edad y sexo. Aparentemente, sería más frecuente en pacientes de mayor edad y en aquellos con formas predominantes acinetorrígidias de la enfermedad. La depresión sería tan frecuente en pacientes con demencia como en aquellos sin ella, por lo que se postulan mecanismos patogenéticos

diferentes para estos dos desórdenes psiquiátricos.

Existe controversia respecto del significado que tiene la demencia en relación con el cuadro general. Varias hipótesis se han postulado: la coexistencia sin relación causal común de enfermedad de Alzheimer; la posibilidad de que fuese ésta un signo más de envejecimiento; de que la medicación pudiese ser la responsable, y por último de que la demencia fuese parte integrante de la enfermedad de Parkinson.

Desde los puntos de vista anatomopatológico y neurobioquímico, existen evidencias que apuntan a un compromiso cortical y subcortical en la génesis del cuadro demencial de la enfermedad de Parkinson. Por un lado se encuentran, en un porcentaje elevado de cerebros de pacientes parkinsonianos, cambios patológicos de tipo Alzheimer. Asimismo, recientes estudios bioquímicos pusieron en evidencia la reducción en los niveles de dopamina (DA) y somatostatina (ST) en la corteza cerebral de pacientes fallecidos con enfermedad de Parkinson. Ya mencionamos, en la fisiopatología, que existe un doble sistema dopaminérgico:

- a) mesoestriado, cuya lesión sería la responsable de los trastornos motores, y
- b) mesocorticolímbico, cuyo compromiso podría traer aparejados algunos de los trastornos cognitivos en discusión.

Recientemente se ha jerarquizado el rol que le cabe al núcleo basal frontal de Meynert (núcleo colinérgico subcortical) en la patogenia de las alteraciones intelectuales de la demencia de Alzheimer y de la enfermedad de Parkinson. Existen, sin embargo, opiniones encontradas sobre el valor que tiene la despoblación neuronal de dicho núcleo en estos pacientes, en relación con los signos clínicos de demencia observados en ellos. Asimismo se han publicado estudios bioquímicos que revelan una reducción significativa en la CAT (colina-acetil-transferasa), enzima de síntesis de la acetilcolina, en la corteza frontal y entorrinal de pacientes parkinsonianos con demencia.

A pesar de la controversia existente acerca de este tema, es preciso rescatar, por un lado, el reconocimiento de un síndrome demencial que probablemente sea parte de la enfermedad, que combina, en ocasiones, características del síndrome demencial de tipo Alzheimer con las denominadas por Albert, demencia subcortical, y bradifrenia por la escuela francesa. Resta por ver el papel que juega cada una de las estructuras corticales y subcorticales en la génesis de estos trastornos.

Los cambios demenciales atribuibles a los trastornos subcorticales son los siguientes:

- 1) El procesamiento intelectual es más lento.
- 2) Aparecen cambios afectivos y de la personalidad.
- 3) Disminuye la capacidad de manipular el conocimiento adquirido.
- 4) Existe un leve compromiso de la memoria

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-10. Trastornos psiquiátricos secundarios

19-10. Trastornos psiquiátricos secundarios

Todas las drogas antiparkinsonianas, incluyendo aquellas que actúan por mecanismos dopaminérgicos o anticolinérgicos, son capaces de producir sintomatología psiquiátrica.

Ante un cuadro psiquiátrico de características confusionales (delirio) o seudodemencial, debe pensarse, en primer lugar, en los anticolinérgicos y, de ser posible, eliminarlos del régimen terapéutico. Es preciso tener en cuenta que los anticolinérgicos deben ser retirados gradualmente, dado que crean gran dependencia en los pacientes.

Si, por el contrario, las manifestaciones psiquiátricas se encuadran en la llamada psicosis dopaminomimética, habrá que responsabilizar en primer lugar a los agonistas dopaminérgicos y en última instancia a la L-dopa. De ser posible, reducir su dosis. Si la reducción de las drogas dopaminérgicas tuviese como consecuencia un empeoramiento motor, existe en la actualidad el recurso de utilizar clozapina. Este neuroléptico atípico ha demostrado ser altamente efectivo en el manejo de la psicosis dopaminomimética, sin antagonizar los efectos benéficos de los antiparkinsonianos sobre la función motora. La clozapina debe ser administrada en dosis bajas (25-75 mg/día) con la debida cautela y con un programa de fármaco-vigilancia por sus efectos hematológicos (neutropenia). Curiosamente, estudios recientes han demostrado que la clozapina no sólo no antagoniza los efectos terapéuticos de los antiparkinsonianos, sino que además tiene efectos beneficiosos sobre ellos. El mecanismo íntimo de acción de esta droga sobre la función dopaminérgica se encuentra en estudio.

Dsm-IV y Manuales / Psicofarmacología - Psicodinámica IV / Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson / 19-11. Perspectivas futuras en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

19-11. Perspectivas futuras en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Fue necesario esperar 100 años entre el descubrimiento de los anticolinérgicos y de la L-dopa. A partir de 1967, el desarrollo del tratamiento de la enfermedad de Parkinson mejoró de manera vertiginosa.

Existen aún investigaciones para comprobar la eficacia de diversos procedimientos y fármacos:

- Complejos redox (dihidropiridina-piridinium) para la liberación sostenida y programada de L-dopa;
- Agonistas dopaminérgicos selectivos (D1, D2, D3, D4, D4);
- Antagonistas dopaminérgicos selectivos (clozapina osimilares);
- Reversión de la enfermedad:
 - a) Implantes adrenales autólogos;
 - b) Implantes fetales;
 - c) Microcápsulas con carga celular;
 - d) Vectores (fibroblastos, virus u otras células manipuladas genéticamente);
- Sinapsis electroquímicas,
- Modulación de otros neurotransmisores (ácido glutámico; bloqueantes de receptores glutamatérgicos NMDA o AMPA (MK 801, dextrometorfan, antagonistas del receptor de adenosina A2, anticolinérgicos de tipo nicotínico, etc.);
- Proteger las neuronas sobrevivientes y retrasar la progresión:
 - a) Antioxidantes: IMAO selectivos, alfa-tocoferol (vitamina E);
 - b) Antagonistas de glutamato (ut supra);
 - c) Atrapadores de radicales libres (lazaroides, aminocromanes);
 - d) Quelantes del Fe;
 - e) Gangliósidos;
 - f) Factores tróficos (EGF, BDNF, etc.);
 - g) Inmunofilinas;

Notas finales

- Prevención:

- a) Evitar factores tóxicos potencialmente parkinsonígenos;
- b) Identificación de población de riesgo (con miras a instaurar terapias preventivas precoces).

1 (Ventana-emergente - Receptor omega)

Receptor omega:

Compuesto por subunidades proteicas alfa, beta y gamma
(Ver [cap. 1-8](#))

2 (Ventana-emergente - Receptor omega)

Receptor omega:

Compuesto por subunidades proteicas alfa, beta y gamma
(Ver [cap. 1-8](#))

3 (Ventana-emergente - Popup)

*Sólo interactúan con la tiramina, si la ingesta es mayor de 100 mg y en coincidencia con el pico plasmático.

4 (Ventana-emergente - Popup)

(1) La afinidad se puede medir por la concentración del ligando que ocupa la mitad del total de receptores disponibles(constante de disociación, Kd) Los Kimoles (nmoles) es la concentración a la que la droga produce el 50 % de inhibición (a mayor número, mayor es la potencia)

5 (Ventana-emergente - Popup)

(1) La afinidad se puede medir por la concentración del ligando que ocupa la mitad del total de receptores disponibles(constante de disociación, Kd) Los Kimoles (nmoles) es la concentración a la que la droga produce el 50 % de inhibición (a mayor número, mayor es la potencia)

6 (Ventana-emergente - Tricíclicos (1))

Demetilación

7 (Ventana-emergente - Tricíclicos (2))

Hidroxilación

8 (Ventana-emergente - Loratadina)

No es cardiotoxica

9 (Ventana-emergente - Eficacia)

0= ineficaz

+= escasamente eficaz

++= medianamente eficaz

+++= eficacia aceptable

++++= muy eficaz

10 (Ventana-emergente - Replicaciones)

0= sin replicación

+= series de casos apuntan en el mismo sentido

++= mediante ensayos abiertos

+++= estudios doble ciego controlados con placebo

++++= unanimidad en las conclusiones

11 (Ventana-emergente - Riesgos)

0= sin riesgos

+= sólo efectos colaterales menores

++= efectos colaterales importantes o riesgos físicos poco probables

+++= indicación no exenta de riesgo importante para la salud del paciente

++++= riesgos completamente inaceptables

12 (Ventana-emergente - Freud (Cita))

Freud (1856-1939)

"Sobre la justificación de separar de la neurastenia un determinado síndrome de 'neurosis de angustia' " (1894)

PSIKOLIBRO

13 (Ventana-emergente - RMN)

RMN:

resonancia magnética nuclear

14 (Ventana-emergente - PET-FSC)

PET:

tomografía por emisión de positrones

FSC:

flujo sanguíneo cerebral

15 (Ventana-emergente -PET-FDG)

PET:

tomografía por emisión de positrones

FDG:

fluorodeoxiglucosa

16 (Ventana-emergente - SPECT-FSC)

SPECT:

tomografía computada por emisión de fotones simples

FSC:

flujo sanguíneo cerebral

17 (Ventana-emergente - SPECT-FSC)

SPECT:

tomografía computada por emisión de fotones simples

FSC:

flujo sanguíneo cerebral

18 (Ventana-emergente - SPECT)

SPECT:

tomografía computada por emisión de fotones simples

19 (Ventana-emergente - GABA)

GABA:

ácido gamma-aminobutírico.

20 (Ventana-emergente - RME)

RME:

resonancia magnética espectroscópica