

18. Psiquiatría

P. CALDERÓN
J. R. GUTIÉRREZ
J. J. VELASCO

1 BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRÁCTICA PSIQUIÁTRICA

Los recientes avances científicos en el campo de la neurociencia han permitido comprender con una mayor profundidad la compleja organización y funcionamiento del sistema nervioso central y caracterizar las alteraciones estructurales, metabólicas y fisio-patológicas de los trastornos mentales. Asimismo, las investigaciones en genética están perfilando un futuro en el que se podrán definir las bases genéticas de la vulnerabilidad a los trastornos psiquiátricos. Sin embargo, la comprensión de la conducta humana no sería integral si no tenemos en consideración los fundamentos psicológicos y sociales de la misma como factores que interaccionan con los mecanismos biológicos en la manifestación de la enfermedad psiquiátrica.

1.1. Bases Biológicas

El grado de conocimiento actual ha convertido a la neurociencia en la disciplina biomédica básica de la Psiquiatría. Revisaremos brevemente los aspectos funcionales más esenciales.

Sistemas de neurotransmisión cerebral. Como neurotransmisión se conoce al proceso por el cual una neurona

libera un neurotransmisor al espacio sináptico y éste se une a una proteína de membrana de la neurona postsináptica induciendo o generándose una serie de cambios eléctricos y bioquímicos. La neurotransmisión es el fenómeno esencial de comunicación entre neuronas y sobre él se basan todas las funciones cerebrales. La mayoría de los psicofármacos que disponemos en la actualidad intervienen en este proceso de neurotransmisión para ejercer su mecanismo de acción.

Sustancias neurotransmisoras. Se han establecido una serie de criterios para clasificar a una molécula como neurotransmisor (Tabla 1)⁽¹⁾.

A diferencia de los neurotransmisores, las moléculas denominadas neuromoduladoras pueden ejercer su acción durante un mayor período de tiempo y ésta no es tan inmediata; su efecto es regulador y no tanto activador o inhibidor neuronal⁽¹⁾. Por último, las neurohormonas se caracterizan porque son liberadas a la circulación sistémica en mayor medida que al espacio extraneuronal y desde allí actúan sobre otras células nerviosas.

Se han identificado numerosas sustancias que cumplen todos los criterios de neurotransmisor (Tabla 2)⁽¹⁾. Las últimas investigaciones han permitido identificar otras sustancias que si bien no reúnen todos los criterios

Tabla 1. Criterios para la clasificación como neurotransmisor.

1. La molécula se sintetiza en la neurona.
2. La molécula está presente en la neurona presináptica y se libera en cantidades significativas mediante la despolarización.
3. Cuando se administra de manera exógena, la molécula exógena produce los mismos efectos que los neurotransmisores endógenos.
4. Existe un mecanismo en las neuronas o en la hendidura sináptica que elimina o desactiva al neurotransmisor.

descritos actúan de una u otra manera en el proceso de la neurotransmisión cerebral. Este hallazgo tiene su significación biológica, ya que se ha logrado constatar que una neurona no libera una única molécula neurotransmisora⁽¹⁾.

Se distinguen tres tipos de neurotransmisores cerebrales: aminas biógenas, aminoácidos y péptidos. Entre ellos existen diferencias en su estructura molecular, distribución cerebral e implicación funcional, que viene determinada fundamentalmente por la extensión regional de las proyecciones de las neuronas sintetizadoras⁽¹⁾.

A continuación se hace una breve descripción de los principales sistemas neurotransmisores cerebrales.

– *Sistema noradrenérgico.* Este sistema neurotransmisor tiene como mediadores a la noradrenalina (neurotransmisor más abundante en el cerebro) y la adrenalina. Los núcleos noradrenérgicos más importantes se localizan en el tronco del encéfalo, en concreto en el *locus ceruleus*⁽²⁾. Se reconocen dos grupos de receptores noradrenérgicos con varios subtipos: α (α_{1a-c} , α_{2a-c} ,

α_3) y β (β_{1-3})⁽¹⁾. Estas neuronas proyectan vías hacia el córtex frontal, sistema límbico, tálamo e hipotálamo⁽²⁾. En el orden clínico, la noradrenalina (adrenalina) junto con la dopamina y la serotonina constituyen las denominadas aminas biógenas sobre las que se fundamentó la ya clásica hipótesis de las aminas biógenas en los trastornos del estado del ánimo al evidenciarse la acción antidepresiva de los fármacos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). Por otra parte, la acción de algunos fármacos antidepresivos se ha justificado por la presencia de una desensibilización de receptores β corticales e hipocámpicos. Su acción es fundamentalmente estimuladora e interviene en los mecanismos neurofisiológicos de la conciencia, la atención y la fijación de la memoria⁽³⁾.

– *Sistema dopaminérgico.* El neurotransmisor que da nombre a este sistema es la dopamina. Se han clasificado dos grupos de receptores dopaminérgicos con una distribución y afinidad por la dopamina diferencial: D_1 y D_5 ; D_2 , D_3 , D_4 ⁽⁴⁾. Las principales vías dopaminérgicas son la vía nigroestriatal, tuberoinfundibular y cortico-mesolímbica con diferentes implicaciones biológicas y terapéuticas⁽²⁾. La vía nigroestriada está relacionada con el control motor (tono, postura y movimiento) y, desde el punto de vista clínico, está implicada en la presencia de síntomas extrapiramidales en la enfermedad de Parkinson y durante el tratamiento con antipsicóticos (APS). La segunda vía tuberoinfundibular se extiende desde los cuerpos celulares de los núcleos arcuato y periventricular del hipotálamo hasta el infundíbulo y la hipófisis anterior. La acción de la dopamina es inhibitoria de la liberación de prolactina a nivel de la hipófisis anterior⁽¹⁾. El tratamiento con bloqueantes de receptores dopaminérgicos induce un aumento de los niveles de prolactina con la aparición de efectos adversos del tipo amenorrea, ginecomastia y descenso de la libido⁽⁵⁾. Por último, la vía cortico-mesolímbica se proyecta desde el área tegmental ventral hasta áreas del córtex y sistema límbico. La acción terapéutica de los antipsicóticos se correlaciona con el bloqueo de los receptores dopaminérgicos de esta vía⁽⁵⁾.

– *Sistema Serotoninérgico.* Los núcleos serotoninérgicos se localizan en el *rafe* y en *locus ceruleus* del troncoencéfalo proyectándose al sistema límbico, ganglios basales y córtex cerebral⁽²⁾. Se han identificado siete tipos de receptores con afinidad para la serotonina con un total de 14 subtipos⁽¹⁾. En los últimos años, se han documentado numerosos datos a favor de la participación

Tabla 2. Neurotransmisores.

Acetilcolina	Glutamato
Adrenalina	Histamina
Aspartato	Homocisteína
Dopamina	Noradrenalina
GABA	Serotonina
Glicina	Taurina

de este sistema neurotransmisor en diferentes patologías psiquiátricas (esquizofrenia y trastornos relacionados, psicosis tóxicas inducidas por alucinógenos y drogas de síntesis, trastornos afectivos, ansiedad, regulación del sueño, trastornos alimentarios, control de impulsos, agresividad, suicidio, función sexual). También se ha implicado en los mecanismos moduladores de la algesia a nivel de la sustancia gris periaqueductal de la médula⁽¹⁾. Los nuevos antipsicóticos atípicos presentan acciones bloqueadoras de los receptores de serotonina como parte de su mecanismo de acción.

- *Sistema colinérgico*. El neurotransmisor mediador es la acetilcolina. Las neuronas presinápticas se sitúan en el núcleo basal de Meynert con proyecciones al córtex y sistema límbico, y en el sistema reticular cuyos axones se extienden hasta el córtex, sistema límbico, hipotálamo y tálamo⁽²⁾. Diferenciamos dos tipos esenciales de receptores colinérgicos: muscarínicos y nicotínicos. El sistema colinérgico se le ha implicado en la etiopatogenia de la depresión (disregulación colinérgico-dopaminérgica), en los ciclos de sueño lento-fase REM⁽³⁾, y en los procesos de memoria y aprendizaje⁽⁷⁾. Desde el punto de vista clínico, la relación más significada es con los procesos de demencia, sobre todo con la que se desarrolla en la enfermedad de Alzheimer⁽⁸⁾. Por último, los fármacos anticolinérgicos (biperideno, trihexilfenidilo) se emplean para el tratamiento de los trastornos motores inducidos por antipsicóticos clásicos (pe, haloperidol).
- *Sistema histaminérgico*. Los cuerpos neuronales que liberan histamina se localizan en el sistema reticular mesencefálico con proyecciones ascendentes hasta el córtex, sistema límbico y tálamo⁽⁹⁾. Los receptores histaminérgicos clasificados son tres: H₁₋₃, si bien es el receptor tipo H₁ el que media la mayor parte de las acciones centrales (regulación de los ciclos vigilia-sueño y del apetito)⁽¹⁾. Las acciones de bloqueo histaminérgico de ciertos fármacos generan efectos colaterales como sedación, aumento de apetito y de peso.
- *Sistema gabaérgico*. El ácido γ -aminobutírico (GABA) es el neurotransmisor inhibitorio más abundante en el encéfalo. Las neuronas gabaérgicas se distribuyen de forma extensa en córtex, sistema límbico y en región troncoencefálica⁽²⁾. El receptor GABA_A es un receptor inhibitorio sobre el que actúan las benzodiazepinas y otros fármacos con acción sedante. El GABA_B también ejerce una acción inhibitoria a nivel presináptico⁽⁹⁾.

– *Sistema glutamatérgico*. De forma opuesta al sistema gabaérgico, el glutamatérgico es el sistema excitador central por excelencia. Ampliamente distribuido, se le relaciona con los procesos de degeneración y muerte neuronal presente en algunos trastornos neurológicos (pe, enfermedad de Huntington)⁽¹⁰⁾. En el ámbito psiquiátrico, la estimulación de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) se asocia un mecanismo de potenciación a largo plazo que se propone como fenómeno subyacente al proceso de aprendizaje asociativo⁽¹⁾. Los efectos psicomiméticos de sustancias como la fenciclidina están mediados por el bloqueo de los receptores NMDA del glutamato⁽¹¹⁾. Otros receptores descritos para este receptor son los receptores kainato y AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico)⁽¹⁾.

– *Neuropéptidos*. Desde hace tiempo se conoce el papel como neurotransmisor de algunos péptidos o proteínas de bajo peso molecular. En la actualidad se conocen unos 300 péptidos que actúan en el cerebro humano⁽¹²⁾.

A diferencia de los neurotransmisores clásicos, cuya síntesis tiene lugar en las terminaciones sinápticas, los neuropéptidos se sintetizan en el citoplasma celular bajo la regulación de la síntesis proteica, es decir, existe una regulación genética de su síntesis.

Estas moléculas son transportadas a la terminación presináptica en las vesículas derivadas del retículo endoplásmico y liberadas al espacio sináptico. La actividad de estos neuropéptidos termina con la acción de las peptidasas. La mayoría de las moléculas neuropéptídicas sintetizadas son precursores que se escinden para dar lugar al péptido activo. Estas sustancias pueden ejercer una acción neurotransmisora típica o neuromoduladora sobre otros sistemas.

Entre los neuropéptidos más estudiados se encuentran los opioides endógenos. Se han identificado tres tipos: endorfinas, encefalinas y dinorfinas. Las neuronas que contienen opioides endógenos se encuentran en diferentes regiones cerebrales como el hipotálamo, diencefalo, protuberancia, hipocampo y cerebro medio. Los opioides endógenos se les ha implicado en la respuesta al estrés, en la analgesia y en la patogénesis de conductas adictivas⁽¹⁾.

Otros neuropéptidos se han relacionado con la fisiopatología de la esquizofrenia (sustancia P, colecistocinina)⁽¹³⁾, la regulación del estado de ánimo (vasopresina, oxitocina, sustancia P)⁽¹⁴⁾ y la demencia tipo Alzheimer (sustancia P, somatostatina)^(15,16).

Receptores. Los receptores de neurotransmisores son proteínas de membrana sobre las que se fijan los neurotransmisores para ejercer su función. El rol de los receptores en la neurotransmisión es fundamental ya que más allá de las propiedades de las sustancias neurotransmisoras, la naturaleza de las respuestas neuronales a un determinado neurotransmisor depende de la presencia de un receptor. La principal función de un receptor postsináptico es alterar el potencial de membrana aumentando o disminuyendo la probabilidad de que se genere un potencial de acción.

Básicamente, se diferencian dos tipos de receptores: unos que están unidos a proteínas G que abren canales (receptores dependientes ligados a proteínas G (pe, receptores adrenérgicos) y otros que son parte integrante de un complejo receptor-canal iónico (receptores dependientes de ligando; p. e., los receptores GABA_A)⁽⁹⁾.

Las proteínas G constituyen una familia de proteínas que median en la sensibilidad del receptor y la respuesta neuronal tras la unión del neurotransmisor - receptor. Estas sustancias tienen tres subunidades (α , β , γ) y están vinculadas al guanosíntrifosfato. La unión neurotransmisor-receptor provoca la desestabilización de la proteína G, una de cuyas subunidades se convierte en el fragmento activo que participa en la activación o inhibición de la molécula efectora (pe, la enzima adenilciclasa) y la actuación de los segundos mensajeros. De esta manera, la señal del neurotransmisor se transduce en una señal intraneuronal⁽⁹⁾.

2 FISIOPATOLOGÍA

En este apartado se repasarán los aspectos biológicos cerebrales más relevantes de algunos trastornos psiquiátricos cuyas características clínicas se desarrollarán más adelante. Estos factores biológicos bien podrían considerarse como etiológicos; sin embargo, en la mayoría de las patologías es difícil establecer si los correlatos neuroquímicos son determinantes etiológicos o hallazgos fisiopatológicos de la enfermedad.

2.1. Esquizofrenia

La teoría neuroquímica más aceptada sobre la fisiopatología de la esquizofrenia es la denominada hipótesis dopaminérgica que establece una relación entre la existencia de una hiperactividad del sistema

dopaminérgico del SNC y la presencia de la enfermedad⁽¹⁷⁾. Esta hipótesis se elaboró a partir de los siguientes hallazgos: la eficacia de los fármacos bloqueantes de los receptores dopaminérgicos en el tratamiento de la esquizofrenia (pe, haloperidol)⁽¹⁸⁾, las propiedades psicomiméticas de algunas sustancias con actividad agonista dopaminérgica (pe, anfetaminas)⁽¹⁹⁾ y la correlación positiva entre altas concentraciones de ácido homovalínico (metabolito de la dopamina) en líquido cefalorraquídeo (LCR) y la respuesta al tratamiento con APS⁽²⁰⁾. Las vías dopaminérgicas implicadas son los tractos mesocortical y mesolímbico⁽¹⁷⁾. De todas formas, la teoría de la hiperactividad dopaminérgica es excesivamente simplista. Se ha postulado que los síntomas negativos de la esquizofrenia pudieran estar relacionados con una hipoactividad dopaminérgica en los circuitos mesocorticales que proyectan a los lóbulos frontales⁽²¹⁾.

Otros sistemas neurotransmisores se han vinculado con el desarrollo de un proceso esquizofrénico. La eficacia de los nuevos antipsicóticos ha planteado la posibilidad de una interacción entre los sistemas dopaminérgico (D₂) y serotoninérgico (5-HT₂). Noradrenalina, glutamato, receptores de aspartato (NMDA) y neuropéptidos también se han vinculado con la fisiopatología de los trastornos psicóticos⁽²²⁾.

Desde el punto de vista anatomopatológico los hallazgos que más frecuentemente se referencian son una pérdida del volumen cerebral total con una reducción de la densidad neuronal en el núcleo dorsal del tálamo, disminución del tamaño del sistema límbico y un aumento de los receptores dopaminérgicos D₂, si bien este dato puede estar relacionado con el tratamiento a largo plazo con antipsicóticos^(23,24). Se ha hipotetizado sobre la existencia de alteraciones en las fases de maduración y migración cerebral durante el neurodesarrollo fetal con la presencia de ectopias y desarreglos neuronales en regiones específicas del encéfalo (hipocampo, cíngulo prefrontal, córtex motor)⁽²⁵⁾.

A nivel electrofisiológico, un gran porcentaje de pacientes esquizofrénicos presentan anomalías en el registro: reducción de la actividad alfa, aumento de la actividad theta y delta, mayor actividad epileptiforme y aumento de la sensibilidad a procedimientos de activación cerebral como la privación de sueño. También se han descrito anomalías en los potenciados evocados; uno de los más estudiados ha sido el P300 (se trata de una

onda positiva que aparece 300 milisegundos después de un estímulo sensorial). En pacientes esquizofrénicos, la onda P300 es de menor amplitud y más tardía que en personas sin esquizofrenia⁽²⁶⁾.

Clásicos son los estudios de neuroimagen estructural. La tomografía axial computerizada (TAC) ha permitido observar en algunos pacientes una disminución del volumen cerebral cortical y un aumento del tamaño ventricular⁽²⁷⁾. Se desconoce si estos hallazgos indican un proceso degenerativo o un desarrollo anormal y no está bien establecido la progresión o no de estas alteraciones estructurales. Por otra parte, se han descrito anomalías similares en otras patologías y en sujetos sanos por lo que parece poco probable que se traten de fenómenos específicos de la esquizofrenia⁽²⁸⁾. La resonancia magnética ha detectado en algunos pacientes una reducción del volumen de áreas límbicas como la amígdala, hipocampo y girus parahipocámpico, sobre todo en el hemisferio izquierdo⁽²⁹⁾. Los estudios funcionales como la tomografía de emisión de positrones (TEP) han aportado datos pero no son concluyentes y no siempre se han reproducido. Entre los hallazgos se citan una hipoactividad de los lóbulos frontales, una hiperactividad de los ganglios basales y una activación anormal de ciertas áreas tras una estimulación psicológica⁽³⁰⁾.

2.2. Trastorno delirante

En la patología médico-neurológica se describen enfermedades con afectación del sistema límbico y los ganglios basales y que cursan con la presencia de ideas delirantes de similares características en cuanto a complejidad y sistematización que las presentes en cuadros paranoicos. Entre estas enfermedades podemos citar a la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington⁽³¹⁾. Otras patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer pueden manifestarse con verbalizaciones delirantes si bien no llegan a mostrar la estructuración paranoica característica⁽³²⁾. Se podría plantear que para el desarrollo de un trastorno delirante debe estar indemne el funcionamiento de la corteza cerebral.

2.3. Trastornos del estado del ánimo

Las formulaciones teóricas a nivel neuroquímico de los trastornos afectivos han implicado sobre todo a las aminas biógenas (noradrenalina, serotonina y dopamina) y a otros elementos de la neurotransmisión cere-

bral como acetilcolina, GABA y neuropéptidos (vasopresina y opiáceos).

Las hipótesis catecolaminérgica (noradrenalina, dopamina) e indolaminérgica (serotonina) han sido las más ampliamente estudiadas y desarrolladas. De forma resumida, ambas teorías vienen a sostener que en los trastornos depresivos existe un déficit de aminas biógenas (noradrenalina y serotonina, respectivamente) como puede deducirse de la eficacia de ciertos antidepresivos por su capacidad de aumentar los niveles de estos neurotransmisores en la sinapsis, bien mediante un bloqueo de la recaptación, bien mediante una inhibición de la degradación⁽³³⁾. Los datos que permitieron el enunciado de estos postulados son de carácter indirecto (acción de unas sustancias en una patología) y no explican algunos fenómenos observados en los estudios neuroquímicos y terapéuticos de los trastornos afectivos. Así, no se han confirmado los déficits de monoaminas en el SNC o en el LCR ni se explica la existencia de un período de latencia en el inicio de la acción antidepresiva clínica cuando el efecto neuroquímico es inmediato. A este respecto, se han formulado posteriormente teorías sobre la sensibilidad de los receptores que justificarían esa latencia en la respuesta antidepresiva. Un hallazgo común a todos los tratamientos antidepresivos a largo plazo es un descenso de la sensibilidad de los receptores β_1 -adrenérgicos postsinápticos. Otras modificaciones asociadas al tratamiento crónico son: aumento de la sensibilidad de los receptores α_1 -adrenérgicos, disminución de la sensibilidad de los receptores $5HT_2$ postsinápticos y de los receptores α_2 -adrenérgicos presinápticos⁽³⁴⁾.

La implicación de la dopamina en las patologías afectivas se basan, entre otras, en la provocación de cuadros maníacos tras la administración de fármacos agonistas dopaminérgicos (pe, bromocriptina), en la precipitación de sintomatología depresiva con la administración de sustancias antagonistas de la neurotransmisión dopaminérgica (p. e., haloperidol) y en la determinación de unos bajos niveles de ácido homoválrico en LCR en los pacientes con depresión⁽³⁴⁾.

En relación al sistema colinérgico, se ha enunciado la existencia de un desbalance entre noradrenalina y acetilcolina en regiones cerebrales que regulan el estado de ánimo de manera que el predominio de la actividad colinérgica se asociaría con depresión y un predominio de la actividad noradrenérgica se vincularía a psicopatología maniforme⁽³⁴⁾.

La regulación neuroendocrina se localiza en el hipotálamo. Esta región cerebral recibe influencias de numerosos sistemas neurotransmisores entre los que se encuentran las aminas biógenas. Se ha postulado que las anomalías de diversos ejes neuroendocrinos que se evidencian en pacientes con trastornos afectivos pudieran estar relacionadas con alteraciones neuroquímicas subyacentes. En la Tabla 3 se enumeran algunas de estas anomalías neuroendocrinas.

Las investigaciones electrofisiológicas en los trastornos del estado de ánimo han apuntado algunas anomalías en pacientes deprimidos: retraso en el inicio del sueño, acortamiento de la latencia REM, mayor extensión de la primera fase REM y una alteración del sueño delta⁽³⁵⁾. Por otra parte, se ha vinculado el fenómeno de Kindling con la fisiopatología del TB⁽³⁶⁾. Este fenómeno explica como una estimulación repetida de una neurona acaba generando un potencial de acción. La eficacia de algunos fármacos anticonvulsivos como el ácido valproico y la carbamazepina en el TB ha apoyado la implicación de este fenómeno en los lóbulos temporales.

Los datos procedentes de estudios con técnicas de neuroimagen son poco concluyentes y menos consistentes que los encontrados en la esquizofrenia. No obstante, algunos hallazgos se han correlacionado con algunas circunstancias clínicas. De esta forma, se ha evidenciado una mayor dilatación de los ventrículos cerebrales en un subgrupo de pacientes con TB y en

pacientes con depresión psicótica que en pacientes depresivos⁽³⁷⁾. Otro hallazgo estructural es la mayor frecuencia de detección de hiperintensidades en la sustancia blanca en enfermos bipolares con respecto a enfermos depresivos y sujetos control⁽³⁸⁾.

La aplicación de técnicas funcionales (TEP, SPECT) han arrojado resultados contradictorios sobre el flujo sanguíneo vascular de los pacientes con trastornos del estado de ánimo. Uno de los datos más estables entre estudios, si bien no es específico, es la disminución del flujo sanguíneo y metabolismo cerebrales en los lóbulos frontales en la depresión uni y bipolar⁽³⁹⁾. Se ha comprobado que el tratamiento con fármacos antidepresivos normaliza la actividad metabólica cerebral⁽⁴⁰⁾.

2.4. Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)

En los últimos años, la investigación ha aportado numerosos datos sobre los factores biológicos que intervienen en el desarrollo de un trastorno obsesivo-compulsivo sobre el que ya existían elaboradas teorías psicoanalíticas y cognitivo-conductuales.

Los correlatos neuroquímicos del trastorno obsesivo-compulsivo han sido ampliamente estudiados. Muchos estudios han vinculado una disregulación del sistema serotoninérgico con los síntomas obsesivos y compulsivos característicos de este trastorno. Las principales evidencias de esta hipótesis proceden de los estudios sobre la eficacia en esta patología de los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina como el antidepresivo tricíclico clomipramina o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. En estos estudios también se ha correlacionado con una reducción de las concentraciones de los metabolitos de la serotonina en el LCR y un descenso de los niveles de serotonina plasmática⁽⁴¹⁾. Por otra parte, la administración de clorfenilpiperacina (sustancia agonista serotoninérgica) se sigue de una exacerbación de los síntomas obsesivo-compulsivos en un subgrupo de pacientes con el trastorno⁽⁴²⁾. En general, se acepta que existe un fallo en la regulación del sistema serotoninérgico relacionada con variaciones en las funciones del receptor según la localización cerebral y de los subtipos de receptores. Otros sistemas neurotransmisores han sido implicados en la medida que la serotonina regula, modula o compensa otros sistemas como el noradrenérgico y el dopaminérgico⁽⁴³⁾.

En cuanto a las regiones cerebrales implicadas en la

Tabla 3. Anomalías Neuroendocrinas de los Trastornos del Estado de Ánimo.

- Hipersecreción de cortisol (depresión).
- Ausencia de supresión de cortisol en el test supresión con dexametasona (depresión).
- Aplanamiento de la respuesta de estimulación con TRH (depresión).
- Hipotiroidismo (ciclación rápida en trastornos bipolares).
- Detección de concentraciones de anticuerpos antitiroideos (TB tipo I).
- Menor liberación de hormona de crecimiento tras el sueño o clonidina (depresión).

etiología y fisiopatología de este trastorno, los estudios de imagen funcional cerebral (PET) han informado de un aumento de la actividad en los lóbulos frontales, ganglios basales y el cíngulo. Tras el tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina disminuyó la hiperactividad en los lóbulos frontales. Se ha sugerido que la gravedad de los síntomas compulsivos se correlaciona positivamente con la actividad frontal y en ganglios basales. Sobre estos hallazgos se hipotetiza que en el TOC existe un fallo en la inhibición neuronal de los sistemas frontales que producen una incapacidad para inhibir las representaciones mentales no deseadas y sus correspondientes respuestas motoras⁽⁴⁴⁾. Los estudios de neuroimagen estructural muestran una disminución bilateral del tamaño de los núcleos caudados. Por otro lado, la asociación del TOC con enfermedades neurológicas en las que existe una implicación de los ganglios basales apoyan y refuerzan estos hallazgos⁽⁴⁵⁾. Entre estas enfermedades podemos citar a la Corea de Synderham y el síndrome de Gilles de la Tourette.

Algunos datos electrofisiológicos y neuroendocrinos han establecido ciertas similitudes entre el TOC y los trastornos depresivos. Los registros electrofisiológicos de sueño han revelado una disminución de la latencia REM⁽⁴⁶⁾ y los neuroendocrinos han detectado en un grupo de pacientes la no supresión en el test de supresión con dexametasona y una disminución de la secreción de la hormona de crecimiento inducida por clonidina⁽⁴⁷⁾.

2.5. Trastornos de ansiedad

Las evidencias de anomalías biológicas en el trastorno por angustia proceden en gran parte de es-

tudios sobre la inducción de crisis de ansiedad por determinadas sustancias psicoactivas (lactado sódico, bicarbonato sódico, CO₂, yohimbina, fenfluramina, cafeína)⁽⁴⁸⁾. Los resultados han arrojado una amplia gama de alteraciones en el funcionamiento del SNC y Sistema Nervioso Autónomo (SNA). En algunos pacientes con trastorno por angustia existe un aumento del tono simpático y una respuesta excesiva a diversos estímulos perturbadores.

Los sistemas neurotransmisores implicados en la etiología y fisiopatología del trastorno de ansiedad son la noradrenalina, serotonina y GABA, por lo que las zonas implicadas son el tronco del encéfalo (locus ceruleus, núcleo del rafe), sistema límbico y corteza prefrontal.

Existen varias teorías acerca de las bases biológicas de la ansiedad (Tabla 4)⁽⁴⁹⁾. Estos modelos, que no son mutuamente excluyentes, están basados en los hallazgos encontrados en estudios sobre modelos animales y en humanos sobre el efecto inductor que ejercen determinadas sustancias y el bloqueante de fármacos de acción antagonista. Pe, según la hipótesis β -adrenérgica existe una mejoría en los síntomas de ansiedad y en las crisis de ansiedad tras la administración de un fármaco como el propranolol con acción bloqueante β -adrenérgica; por otra parte, sustancias de acción agonista provocaban en los pacientes cuadros agudos de ansiedad de apariencia similar a las crisis de ansiedad.

En cuanto al trastorno por ansiedad generalizada, las investigaciones se han centrado en los sistemas serotoninérgico y gabaérgico por la acción ansiolítica de las benzodiazepinas y agentes inhibidores de la recaptación de serotonina. Entre las áreas cerebrales implicadas en este trastorno se citan al lóbulo occipital por en-

Tabla 4. Teorías Biológicas del Trastorno por Angustia.

Teoría de las Catecolaminas	Descarga masiva del sistema nervioso β -adrenérgico.
Teoría del locus ceruleus	Aumento de la descarga de los núcleos noradrenérgicos del SNC.
Teoría Metabólica	Cambios metabólicos inducidos por la infusión de lactato.
Teoría Gabaérgica	Función anormal de los receptores que produce una disminución de la actividad inhibidora.
Teoría de Falsa Alarma de Asfixia	Hipersensibilidad de los quimiorreceptores del CO ₂ del troncoencéfalo.

contrarse una alta concentración de receptores benzodiazepínicos; otras regiones relacionadas son los ganglios basales, el sistema límbico y el córtex frontal⁽⁵⁰⁾. A nivel electrofisiológico se han observado anomalías en los registros de sueño⁽⁵⁰⁾: disminución del sueño delta, disminución del estadio y del sueño REM. En pruebas de neuroimagen cerebral funcional se han objetivado una disminución de la tasa metabólica de ganglios basales y córtex⁽⁵¹⁾.

3 PRINCIPALES PATOLOGÍAS

3.1. Esquizofrenia

3.1.1. Concepto

La esquizofrenia es uno de los trastornos psiquiátricos más graves por su mal pronóstico global lo que conlleva elevadísimos costes tanto a nivel de funcionamiento personal, como en prestaciones asistenciales y sociales. Quizás sea esta la razón por la que ha sido una de las enfermedades que mayor interés ha suscitado y mayor atención ha tenido en las últimas décadas desde los diferentes paradigmas doctrinales. Como resultado se han alcanzado importantes avances que han redundado en un mejor conocimiento de esta patología y un tratamiento más eficaz y seguro de los pacientes. Según la DSM-IV⁽⁵²⁾, la esquizofrenia es un trastorno que se caracteriza esencialmente por la concurrencia de una serie de signos y síntomas psicóticos (tanto positivos como negativos) que están presentes una parte significativa de tiempo durante un periodo de un mes (o durante un tiempo más breve si ha habido tratamiento con éxito), persistiendo algunos signos del trastorno durante al menos 6 meses; éstas manifestaciones se asocian a una marcada y significativa disfunción social o laboral.

3.1.2. Epidemiología

Si bien la prevalencia de la esquizofrenia es variable a lo largo de la vida, la mayoría de los estudios registran cifras con un valor promedio en torno a 1 caso cada 100 habitantes⁽⁵³⁾. El trastorno parece tener una distribución uniforme en todo el mundo. Algunos factores están asociados a una mayor riesgo de padecer esquizofrenia: tener un familiar sobre todo si es de primer grado o si hay más de un afectado, ser soltero, vivir en un país industrializado, residir en un centro urbano, haber

sufrido problemas intrauterinos o complicaciones perinatales⁽⁵⁴⁾. En cuanto al sexo, la prevalencia es similar aunque existen diferencias en la edad de inicio: la edad de debut entre los hombres se sitúa entre los 15-25 años y, en las mujeres, entre los 25 y 35 años⁽⁵⁴⁾.

3.1.3. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia son muy diversas y per se ninguna es patognomónica, pudiendo observarse en otros trastornos psiquiátricos y neurológicos. Asimismo, es esencial considerar la historia psico y patobiográfica del paciente así como el contexto sociocultural para el diagnóstico. Los síntomas implican a múltiples áreas psicopatológicas como la sensopercepción (pseudo y alucinaciones), contenido o características formales del pensamiento (ideas delirantes; disgregación, alergia), afectividad (aplanamiento afectivo, afecto inapropiado), conducta (desorganización, negativismo), atención (hipoprosexia), concentración, voluntad (abulia), juicio e introspección (ausencia de juicio de realidad), psicomotricidad (agitación, catalepsia). El cuadro clínico psicopatológico se asocia a un deterioro de la función laboral o social. Los síntomas característicos de la esquizofrenia se clasifican en tres grandes categorías: positiva (delirios y alucinaciones), negativos (aplanamiento afectivo, alergia, abulia, deterioro atencional) y desorganizada (disgregación, conducta desorganizada, déficits de atención).

3.1.4. Diagnóstico y clasificación

Para el diagnóstico de esquizofrenia se han utilizado numerosos criterios diagnósticos basados en distintas valoraciones de conceptos como edad de comienzo, duración mínima de los síntomas, predominio de un tipo de psicopatología u otra, deterioro de determinadas funciones personales y la presencia de criterios de exclusión para síntomas afectivos y/o tóxico-orgánicos. En la Tabla 5 se exponen los criterios de la DSM-IV para la esquizofrenia⁽⁵²⁾.

Se distinguen cuatro subtipos de esquizofrenia en función del tipo de sintomatología predominante:

- Tipo paranoide: definido por la presencia de delirios o alucinaciones (frecuentemente auditivas).
- Tipo desorganizado: caracterizado por una notable regresión a comportamientos primitivos, desinhibidos, desorganizados y afectividad inapropiada.

Tabla 5. Criterios Diagnósticos DSM-IV para la Esquizofrenia.

- A. Síntomas característicos: dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un periodo de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):
- 1) Ideas delirantes.
 - 2) Alucinaciones.
 - 3) Lenguaje desorganizado.
 - 4) Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado.
 - 5) Síntomas negativos.
- B. Disfunción social/laboral: durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de la actividad están claramente por debajo del nivel previo (en caso de inicio en infancia o adolescencia fracaso en cuanto alcanzar el nivel esperable).
- C. Duración: persisten los signos continuos de la alteración al menos 6 meses. Este periodo de 6 meses debe tener al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito).
- D. Exclusión de los trastornos esquizoafectivos y del estado de ánimo.
- E. Exclusión del consumo de sustancias y enfermedad médica.
- F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo: si hay historia de un trastorno generalizado del desarrollo el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o alucinaciones se mantienen al menos un mes (o menos si se ha tratado con éxito).

c) Tipo catatónico: el rasgo distintivo es una marcada alteración de la psicomotricidad (catalepsia, estupor, negativismo, estereotipias motoras, ecopraxia).

d) Tipo indiferenciado: en esta categoría se incluyen los pacientes que no cumplen los criterios para los demás subtipos.

3.1.5. Evolución y pronóstico

El inicio de los síntomas tiene su aparición en la adolescencia o inicio de la edad adulta en forma de prodromos (quejas somáticas, cambio del funcionamiento personal, interés por ideas filosóficas, ocultistas, experiencias perceptivas raras) que pueden persistir de forma variable desde días hasta meses e incluso años (formas de inicio insidiosas). La fase aguda se caracteriza por la presencia de síntomas psicóticos en forma de delirios y alucinaciones, lenguaje desorganizado; a menudo, los síntomas negativos son prominentes en la fase aguda. En la fase de estabilización la intensidad de los síntomas psicóticos agudos se reduce y existe una recuperación gradual del paciente. Algunos pacientes pueden estar asintomáticos, otros puede presentar algunas manifestaciones atenuadas u otros síntomas no

psicóticos (depresión, insomnio, déficits cognoscitivos).

El curso típico de la esquizofrenia es la presencia de exacerbaciones y remisiones⁽⁵⁵⁾. A cada exacerbación le sigue un deterioro adicional del nivel basal de funcionamiento del enfermo. Aproximadamente un tercio de los pacientes llevan una vida social inactiva, carente de objetivos y con frecuentes hospitalizaciones.

3.1.6. Tratamiento

El tratamiento del paciente esquizofrénico debe estructurarse sobre aspectos biológicos, psicológicos y sociales, siendo necesario la articulación de medidas terapéuticas asistenciales (hospitalización), de índole biológico (fármacos APS, terapia electroconvulsiva –TEC–), intervenciones psicoterapéuticas, familiares y socio-ambientales (rehabilitación e inserción). Aunque los fármacos antipsicóticos son la piedra angular del tratamiento de la fase aguda y de mantenimiento, diferentes investigaciones ponen de relieve que las intervenciones psicosociales pueden aumentar la respuesta clínica⁽⁵⁶⁾.

En ocasiones, se añaden otros fármacos como coadyuvantes (litio, carbamazepina, ácido valproico, ben-

zodiacepinas), para el tratamiento de trastornos asociados (antidepresivos) o de efectos secundarios extrapiramidales (anticolinérgicos).

3.2. Otros trastornos psicóticos

3.2.1. *Concepto*

La esquizofrenia es el trastorno psicótico más común, sin embargo, existen otros síndromes psicóticos. Entre estos trastornos se incluyen: el trastorno esquizofreniforme, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno delirante, el trastorno psicótico breve y los trastornos psicóticos inducidos por sustancias o debidos a una enfermedad médica.

De forma esquemática, el trastorno esquizofreniforme se caracteriza por un cuadro clínico-psicopatológico similar a la esquizofrenia, si bien su duración es mayor de 1 mes y menor de 6 meses. La característica esencial del trastorno psicótico breve viene determinada por la corta duración de los síntomas (al menos 1 día e inferior a un mes)⁽⁵²⁾. A continuación se desarrollan con mayor detalle el trastorno esquizoafectivo y el trastorno delirante.

3.3. Trastorno esquizoafectivo

3.3.1. *Epidemiología*

La prevalencia a lo largo de la vida se estima entre un 0,5 y un 1%⁽⁵⁷⁾.

3.3.2. *Manifestaciones clínicas*

En este trastorno se presentan simultáneamente síntomas del espectro esquizofrénico y síntomas afectivos de características depresivas, maníacas o mixtas. Los síntomas negativos y residuales suelen ser de menor gravedad y cronicidad que en la esquizofrenia.

3.3.3. *Diagnóstico y clasificación*

Los criterios diagnósticos de este trastorno han ido cambiando a lo largo del tiempo, hecho que ilustra las controversias existentes en torno a su conceptualización como un trastorno específico y diferencial de la esquizofrenia y los trastornos del estado de ánimo. En la Tabla 6 se describen los criterios diagnósticos del Trastorno esquizoafectivo y los subtipos según la DSM-IV⁽⁵²⁾.

Tabla 6. **Criterios Diagnósticos DSM-IV para el Trastorno Esquizoafectivo.**

A. Un periodo continuo de enfermedad durante el que se presenta en algún momento un episodio depresivo mayor, maníaco o mixto, simultáneamente con síntomas que cumplen el Criterio A para la esquizofrenia.

B. Durante el mismo periodo de enfermedad ha habido ideas delirantes o alucinaciones durante al menos 2 semanas en ausencia de síntomas afectivos acusados.

C. Los síntomas que cumplen los criterios para un episodio de alteración del estado de ánimo están presentes durante una parte sustancial del total de las fases activa y residual de la enfermedad.

Subtipos:

- Tipo bipolar: incluye un episodio maníaco o mixto.
- Tipo depresivo: incluye sólo episodios depresivos mayores.

3.3.4. *Evolución y pronóstico*

El trastorno se inicia con mayor frecuencia en el inicio de la edad adulta, si bien puede debutar en la adolescencia o en etapas avanzadas de la vida. Como grupo, el pronóstico es intermedio entre la esquizofrenia y los trastornos del estado del ánimo. El subtipo bipolar parece mostrar una mejor evolución que el subtipo depresivo⁽⁵⁸⁾.

3.3.5. *Tratamiento*

Los datos disponibles apoyan el uso combinado de antipsicóticos y timolépticos (estabilizadores del estado de ánimo en el subtipo bipolar y antidepresivos en el subtipo depresivo). Otras modalidades terapéuticas incluyen intervenciones psicosociales y, en algunos casos, aplicación de TEC.

3.4. Trastorno delirante

3.4.1. *Epidemiología*

Los estudios de prevalencia de este trastorno han estado limitados por diversos factores: su escasa incidencia, las diferentes definiciones que ha recibido y la

escasa demanda de asistencia que estos pacientes solicitan por las propias características del trastorno. A pesar de ello se ha llegado a estimar una prevalencia entre un 0,025-0,03%⁽⁵⁹⁾. Sexo femenino, inmigración reciente y un bajo estatus socioeconómico son factores de riesgo para el desarrollo de este tipo de patología⁽⁶⁰⁾.

3.4.2. Manifestaciones clínicas

También denominado como paranoia, el trastorno delirante se caracteriza esencialmente por la presencia de ideas delirantes sistematizadas y de contenido no extravagante o extraño, rasgo más típico de los delirios esquizofrénicos. Estos pacientes suelen mostrar alteraciones afectivas en congruencia con el contenido de los delirios y no suelen presentar alteraciones sensorio-perceptivas importantes, que cuando se manifiestan lo hacen en forma de alucinaciones olfativas o táctiles y, menos frecuentemente, auditivas. En ocasiones pueden desarrollar conductas violentas de carácter suicida u homicida como una actuación conductual de la ideación delirante.

3.4.3. Diagnóstico y clasificación

El diagnóstico del trastorno delirante es difícil de diferenciar de la esquizofrenia. El carácter menos extravagante del sistema delirante, así como la ausencia de otros síntomas más típicamente esquizofrenomorfos (disgregación del curso del pensamiento, aplanamiento afectivo, conductas bizarras) permiten en la mayoría de los casos una filiación diagnóstica (véase criterios diagnósticos en Tabla 7)⁽⁵²⁾.

Se describen numerosos subtipos de trastorno delirante teniendo como criterio clasificador la temática predominante del delirio. Siguiendo la DSM-IV⁽⁵²⁾, po-

demostramos especificar siete subtipos:

- a) Tipo erotomaniaco: idea delirante de que otra persona, en general de un status social o económico superior, está enamorada del sujeto.
- b) Tipo de grandiosidad: creencia delirante sobre la posesión de un exagerado valor, poder, conocimientos, identidad, relación especial con una divinidad o una persona famosa.
- c) Tipo celotípico: ideas delirantes de que el compañero sexual es infiel.
- d) Tipo persecutorio: ideas delirantes de que la persona (o alguien próximo a ella) está siendo perjudicada de alguna forma.
- e) Tipo somático: ideas delirantes de que la persona tiene algún defecto físico o una enfermedad médica.
- f) Tipo mixto: ideas delirantes características de más de un grupo de los tipos anteriores, pero sin predominio de ningún tema.
- g) Tipo no especificado.

Clínicamente, los tipos más frecuentes son el celotípico y el persecutorio; el tipo erotomaniaco y el somático son menos frecuentes.

3.4.4. Evolución y pronóstico

La edad de presentación del trastorno se sitúa alrededor de los 40 años. El curso evolutivo es hacia la cronicidad con oscilaciones en la intensidad e influencia de las ideas delirantes en el estado emocional y la conducta del paciente. Algunos datos apuntan a un mejor pronóstico para los tipos erotomaniaco, persecutorio y somático que para el celotípico y de grandeza⁽⁵⁴⁾.

Tabla 7. Criterios Diagnósticos DSM-IV para el Trastorno Delirante.

- A. Ideas delirantes no extrañas de por lo menos 1 mes de duración.
- B. Nunca se ha cumplido el Criterio A para la esquizofrenia.
- C. Excepto por el impacto directo de las ideas delirantes o sus ramificaciones, la actividad psicosocial no está deteriorada de forma significativa y el comportamiento no es raro ni extraño.
- D. Si se han producido episodios afectivos simultáneamente a las ideas delirantes, su duración ha sido breve en relación con la duración de los periodos delirantes.
- E. La alteración no es debida a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia o a enfermedad médica.

3.4.5. Tratamiento

Como en todos los trastornos psiquiátricos, las intervenciones terapéuticas abarcan medidas de índole asistencial (hospitalización), psicosocial (psicoterapia individual y familiar) y psicofarmacológica. Si bien no existen ensayos controlados con amplias muestras de pacientes, los antipsicóticos son el tratamiento de elección para control de los delirios y sus repercusiones conductuales. En ocasiones, es necesario la adición de estabilizadores del estado de ánimo (litio, carbamazepina, ácido valproico) o antidepresivos en pacientes no respondedores o en los que exista una comorbilidad con episodios depresivos.

3.5. Trastornos del estado de ánimo

3.5.1. Concepto

Bajo este epígrafe se inscriben los trastornos psiquiátricos en los que existe, como rasgo principal y fundamental, una alteración del estado de ánimo, bien en el sentido de un ánimo deprimido (tristeza) o un ánimo elevado (euforia).

Habitualmente, las personas experimentan una serie de oscilaciones en su estado de ánimo y en sus expresiones afectivas. En los trastornos del estado de ánimo existe una cualidad diferente en la vivencia de la tristeza o euforia y su duración e intensidad provocan un deterioro en el funcionamiento interpersonal, social y laboral. Desde este punto de vista, puede decirse que la tristeza o alegría patológica representarían el extremo de un continuum con las variantes normales del estado de ánimo.

Los dos principales trastornos del estado de ánimo son el Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y el Trastorno Bipolar (TB). El TDM (también conocido como depresión unipolar) se caracteriza por la presencia de uno o más episodios depresivos sin historia de episodios de características maniformes (maniacos, mixtos o hipomaniaco). Los pacientes que presentan episodios depresivos y maniformes o sólo episodios maniformes se dice que sufren un TB (a veces se designa como manía unipolar a la presencia única de episodios maniacos).

3.5.2. Epidemiología

La prevalencia de grupo de este tipo de trastornos oscila entre el 2 y el 5%. Las cifras estimadas se sitúan pa-

ra el TDM entre el 10-25% en mujeres y entre el 5-12% en hombres. En el TB se registra una prevalencia global de 0,4-1,6%⁽⁵²⁾.

3.5.3. Manifestaciones clínicas

Se describen a continuación las características clínicas de los episodios afectivos depresivo, maniaco (hipomaniaco) y mixto.

– Episodio depresivo mayor. El rasgo clínico esencial es la presencia de tristeza, sentimientos de vacío, apatía o ahnedonia. A esta situación afectiva se debe asociar la presencia otras manifestaciones como: anergia, sentimientos de inutilidad, infravalorización o culpa, cambios de apetito/ peso o sueño, inhibición o agitación psicomotriz. Otros síntomas que pueden asociarse: ansiedad, irritabilidad, fobias, rumiaciones obsesivas, preocupaciones sobre la salud física, dificultad para concentrarse o tomar decisiones, trastornos de la memoria. No son infrecuentes las ideas, deseos o pensamientos de muerte, que pueden ir acompañadas de ideas, planes o intentos suicidas.

En algunos pacientes este cuadro psicopatológico se acompaña de síntomas psicóticos (ideas delirantes de culpa, ruina, hipocondría; alucinaciones) que son reflejo de un episodio grave e indicador de mal pronóstico. Para su diagnóstico según la DSM-IV el episodio debe ser de una duración de al menos dos semanas⁽⁵²⁾.

– Episodio maniaco (hipomaniaco). Se define por la presencia de un estado anormal y persistentemente elevado o irritable, de al menos 1 semana de duración y durante el cual el paciente se siente eufórico, expansivo, presenta un incesante e indiscriminado entusiasmo en las interacciones personales, sexuales o laborales. Habitualmente, junto a este ánimo hipertímico el paciente muestra una elevada autoestima, sentimientos de grandiosidad, verborrea, taquipsiquia, distraibilidad, fuga de ideas, hiperactividad psicomotora, ausencia de la necesidad de dormir, excesiva implicación en actividades placenteras con riesgo de consecuencias graves.

Como en el episodio depresivo, pueden aparecer síntomas psicóticos en forma de ideas delirantes (creencias de ser poseedor de facultades especiales, grandes fortunas, etc...) o alteraciones sensorceptivas (alucinaciones).

La diferenciación entre un episodio maniaco e hipomaniaco viene determinada por el grado de deterioro

laboral o social (mayor en el episodio maníaco), la presencia de síntomas psicóticos (ausencia en el episodio hipomaniaco) y una menor duración (al menos 4 días para el episodio hipomaniaco)⁽⁵²⁾.

– Episodio mixto. En estos episodios los pacientes experimentan simultáneamente síntomas característicos de episodios depresivos y maníacos (tristeza, irritabilidad, euforia) que se alternan con rapidez. Las manifestaciones suelen incluir agitación, insomnio, alteración del apetito e ideación suicida. Estos estados tienen una particular tendencia a presentar síntomas psicóticos graves.

3.5.4. Diagnóstico y clasificación

Los intentos de clasificación de los trastornos del estado de ánimo han sido numerosos siguiendo diversos criterios (etiopatogénicos, intensidad y gravedad, presencia/ausencia de patología médica asociada, cronológicos...). Hasta finales del siglo XIX se describían por separado los episodios depresivo y maníaco como trastornos independientes. Fue entonces cuando dos autores franceses, Falret y Baillarger, describieron por separado los episodios de manía y depresión como un único trastorno^(61, 62). En la actualidad, estos trastornos quedan clasificados en la DSM-IV bajo el epígrafe de Trastornos del estado de ánimo y para su diagnóstico de deben cumplir una serie de criterios clínicos, temporales y se debe excluir otras causas psiquiátricas, tóxico-farmacológica o médica⁽⁵²⁾.

En relación con el trastorno depresivo mayor, el DSM-IV distingue entre episodio único y recidivante (dos o más episodios depresivos mayores)⁽⁵²⁾. Esta distinción está justificada por la incertidumbre del curso del cuadro inicial (en un estudio se registró que entre un 10–15% de los primeros episodios evolucionaron hacia otros trastornos psiquiátricos)⁽⁶³⁾. Por otra parte, dentro de la categorización del TDM este sistema de clasificación permite especificar algunas características clínicas (con síntomas psicóticos, catatónicos o atípicos), de gravedad y de curso (remisión, crónico, recuperación interepisódica, inicio en postparto, patrón estacional).

Con respecto al TB, el DSM-IV⁽⁵²⁾ establece una diferencia entre el tipo I y tipo II: el tipo I viene definido por la presentación de al menos un episodio maníaco con o sin episodios depresivos a lo largo del curso evolutivo; en el tipo II deben presentarse al menos un episodio depresivo y otro hipomaniaco. Puede especifi-

carse gravedad, características clínicas (episodio mixto, síntomas psicóticos, catatónicos) y de curso (recuperación interepisódica, inicio en postparto, patrón estacional, ciclos rápidos).

3.5.5. Evolución y Pronóstico

En general, los estudios indican que estos trastornos suelen tener un curso crónico y con tendencia a las recaídas. Si bien se les reconoce un pronóstico más benigno que la esquizofrenia, son causa de una significativa interferencia en la vida del sujeto.

El primer episodio depresivo mayor aparece antes de los 40 años en el 50% de los pacientes. La duración de un episodio se estima entre 6-13 meses si no se instaura tratamiento, tiempo que se reduce a unos 3 meses si reciben tratamiento. El curso del trastorno tiende a la presentación de episodios más frecuentes y de mayor duración. En un periodo de 20 años la media de episodios es de 5-6. La incidencia de recidivas es menor en pacientes que siguen un tratamiento antidepressivo profiláctico y aquellos que sólo han presentado uno o dos episodios depresivos. Se asocia a un buen pronóstico: episodios leves, ausencia de síntomas psicóticos, corta hospitalización, historia de relaciones interpersonales estables durante la adolescencia, relación familiar adecuada, buen funcionamiento social, ausencia de comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos o de la personalidad y una edad de inicio avanzada. La coexistencia de un trastorno distímico, abuso de alcohol u otras sustancias, historia de episodios depresivos previos y sexo masculino aumentan la posibilidad de un peor pronóstico^(64, 65).

El TB tipo I debuta generalmente con un episodio depresivo. En la mayoría de los casos se suceden episodios depresivos y maníacos, tan sólo en 10-20% se presentan como una manía unipolar. Un episodio maníaco sin tratamiento puede llegar a durar unos 3 meses. La evolución es hacia la recidiva, de manera que el tiempo entre episodios disminuye. Aproximadamente, el 7% de todos los paciente con un TB no experimentan recurrencia, el 45% presenta más de un episodio y en el 40% el trastorno se cronifica. Las variables asociadas a buen pronóstico son: corta duración de los episodios maníacos, edad de inicio avanzada, escasa ideación suicida, menor comorbilidad psiquiátrica o médica. La dependencia de alcohol u otras sustancias, la presencia de síntomas psicóticos,

los síntomas depresivos interepisódicos y mal funcionamiento socio-laboral previo marcan un peor pronóstico⁽⁶⁶⁾.

3.5.6. Tratamiento

Las estrategias actuales se centran en integrar medidas de orden farmacológico y psicoterapéutico. La hospitalización puede ser necesaria para garantizar la seguridad de la persona por la presencia de un significativo riesgo suicida o ante situaciones de precario apoyo socio-familiar.

Los fármacos de elección en el TDM son los antidepresivos. La terapia con antidepresivos aumenta por dos la probabilidad de recuperación de un paciente. En ocasiones, la falta de respuesta inicial hace necesario llevar a cabo otras estrategias terapéuticas como cambio a un antidepresivo de otro grupo farmacológico, combinaciones de antidepresivos, potenciaciones con otros psicofármacos (timolépticos como litio, psicoestimulantes como anfetaminas, hormonas tiroideas como liotironina o levotiroxina) o la aplicación de otras terapias biológicas como la TEC⁽⁵⁴⁾.

Se recomienda la utilización conjunta de antidepresivos con antipsicóticos en los episodios depresivos con síntomas psicóticos. Asimismo, no es infrecuente la asociación de benzodiacepinas para incidir sobre síntomas de ansiedad o insomnio.

La piedra angular del tratamiento del TB la constituyen los estabilizadores del estado de ánimo. El litio es el fármaco de elección para el tratamiento del episodio maniaco agudo, el tratamiento de mantenimiento y para la profilaxis del TB. No obstante, en los últimos años se han recopilado datos que han demostrado la eficacia de los anticonvulsivantes (ácido valproico, carbamazepina) en esta patología⁽⁶⁷⁾. En el tratamiento de los episodios maniacos el litio u otros estabilizadores presentan un inicio de acción demorado (10-15 días) por lo que puede ser preciso añadir fármacos antipsicóticos o benzodiacepinas de alta potencia (clonacepan, loracepan) para el control de síntomas psicóticos o conductuales graves. Recientes estudios están aportando datos muy prometedores en relación con la acción antimaniaca y estabilizadora de los antipsicóticos atípicos.

3.6. Trastornos de ansiedad

3.6.1. Concepto

Los trastornos de ansiedad conforman uno de los grupos de trastornos psiquiátricos más incidentes y que causan un importante deterioro funcional y malestar subjetivo. El hallazgo psicopatológico común de estos trastornos es la ansiedad. La ansiedad es un fenómeno psicológico acompañado de un correlato vegetativo que se corresponde, a nivel biológico, con los estados de estrés. Es una emoción consustancial con el hecho del ser y existir humano, y sus formas de manifestación se extienden desde la respuesta adaptativa a una situación de peligro hasta un trastorno psiquiátrico incapacitante o deteriorante.

3.6.2. Epidemiología

Se estima que aproximadamente el 20% de la población sufre síntomas de ansiedad. Los diversos estudios existentes sitúan la tasa de prevalencia global de los trastornos de ansiedad entre el 4-8% de la comunidad, si bien sólo el 25% de los afectados solicitan ayuda médica⁽⁶⁸⁾. Las implicaciones de los trastornos de ansiedad van más allá del malestar individual que habitualmente suponen y se proyectan en el área familiar y laboral (el 20-30% de los pacientes refieren desajustes o conflictos familiares; en el 50% se asocia un consumo de alcohol o automedicación para paliarla).

Entre los factores generales de riesgo a padecer un trastorno de ansiedad se citan: sexo femenino, edad entre 20-40 años y la existencia de antecedentes familiares⁽⁶⁹⁾.

3.6.3. Manifestaciones clínicas

La descarga neurovegetativa que acompaña a la reacción de ansiedad hace que la ansiedad se manifieste prácticamente en todos los órganos y sistemas (Tabla 8). Además, el paciente lo vive como en una amenaza para su salud e integridad física, de forma que en ocasiones atribuye sus molestias a la presencia de un trastorno somático (hipocondriasis).

La ansiedad puede concretarse en un objeto, situación o actividad que posteriormente se evita (fobias) o presentarse sin focalizar en objetos o situaciones (ansiedad libre-flotante o ansiedad generalizada). Puede experimentarse durante periodos breves de inicio súbito

Tabla 8. Síntomas Clínicos de Ansiedad.

A. Psíquicas:

1. Sentimientos de temor.
2. Sensación de tensión.
3. Vivencias de extrañeza: desrealización y despersonalización.
4. Alteraciones cognitivas: distraibilidad, dificultad de concentración.
5. Distorsiones en la cognición: preocupaciones excesivas e irreales.
6. Alteraciones del sueño: insomnio de conciliación, despertares frecuentes.
7. Alteraciones del comportamiento: irritabilidad, alerta, hipervigilancia, hiperactividad motora.

B. Somáticas:

8. Cardiocirculatorios: palpitaciones, taquicardia, opresión torácica.
9. Gastrointestinales: náuseas, vómitos, nudo faríngeo.
10. Respiratorios: sensación ahogo, suspiros, taquipnea.
11. Genitourinarios: micción imperiosa, polaquiuria, disuria.
12. Neurológicos: temblor, mareo, vértigo, inestabilidad postural, midriasis, cefaleas, parestesias, hiperestesia.
13. Musculares: debilidad, torpeza, mialgias, hipertonia.

y acompañarse por síntomas físicos de poca duración (ataques de pánico/ crisis de angustia). Si las crisis se repiten o son muy intensas, aparece un miedo persistente a volver a padecerla y se instauran conductas de evitación en relación con los lugares o circunstancias desencadenantes (agorafobia y conductas evitativas).

Desde el punto de vista clínico-psicopatológico es interesante distinguir entre ansiedad rasgo y ansiedad estado. El estado ansioso es transitorio e implica una situación actual; se presenta como crisis de angustia o ansiedad generalizada. La ansiedad rasgo es una disposición casi permanente de la personalidad a responder ansiosamente; esta situación se conoce también como en la clínica como personalidad neurótica. Ambas situaciones pueden coexistir en el mismo individuo.

3.6.4. Diagnóstico y clasificación

Bajo el epígrafe de Trastornos de Ansiedad se incluyen varios tipos clínicos que ya se han ido apuntando (Tabla 9)⁽¹⁵²⁾.

El trastorno por angustia se caracteriza por la presencia súbita de crisis de ansiedad recurrentes que se acompañan de una inquietud persistente ante la posibilidad de tener nuevas crisis (ansiedad anticipatoria) o preocupación por las implicaciones. En ocasiones, se asocia una conducta evitativa de situaciones en las que el sujeto prevee va a sufrir una nueva crisis y es difícil escapar

Tabla 9. Trastornos por Ansiedad en el DSM-IV.

10. Trastorno de pánico con/sin agorafobia.
11. Agorafobia sin trastorno de pánico.
12. Fobia específica.
13. Fobia social.
14. Trastorno obsesivo-compulsivo.
15. Trastorno por estrés postraumático.
16. Trastorno por estrés agudo.
17. Trastorno de ansiedad generalizada.
18. Trastorno de ansiedad debido a enfermedad física.
19. Trastorno de ansiedad inducido por sustancias.
20. Trastorno de ansiedad no especificado.

o recibir ayuda (agorafobia).

En el trastorno por ansiedad generalizada se observa una preocupación excesiva por acontecimientos vitales o cotidianos del individuo durante un periodo superior a 6 meses acompañada de un reacción somática de ansiedad.

La fobia social se define como miedo persistente e irracional a situaciones en las que el individuo se expone a ser observado por otros. La fobia simple es el miedo a

un objeto o a una situación distinta a la agorafobia o la fobia social.

El trastorno por estrés postraumático se caracteriza por la reexperimentación dolorosa del suceso traumático que desencadena el trastorno acompañado de un patrón conductual de evitación de situaciones relacionadas. Suele evidenciarse una hiperactivación neurovegetativa constante.

3.6.5. Evolución y pronóstico

La edad de inicio más característica del trastorno por angustia presenta una distribución bimodal con un pico al final de la adolescencia y otro hacia la mitad de la cuarta década. El curso evolutivo es hacia la cronicidad con remisiones y exacerbaciones; en ocasiones, las remisiones pueden llegar a durar años con brotes episódicos.

La agorafobia puede remitir simultáneamente con la mejoría de las crisis o bien puede llegar a adquirir un curso crónico independiente. Los estudios de seguimiento sugieren que hasta el 80% de los pacientes mejoran y en un 20% no se evidencia mejoría clínica o incluso ha existido un empeoramiento⁽⁴⁹⁾.

El trastorno por ansiedad generalizada se inicia a partir de los 20 años de edad y evoluciona de forma crónica y fluctuante con exacerbaciones coincidiendo con periodos de estrés.

3.6.6. Tratamiento

En la planificación terapéutica de los trastornos de ansiedad se deben integrar tratamientos farmacológicos y técnicas psicoterapéuticas como estrategias complementarias. En algunas situaciones clínicas, es fundamental el inicio de un tratamiento psicoterapéutico específico (terapias cognitivas y conductuales) para la resolución sintomática (pe, fobias).

Para el tratamiento farmacológico del trastorno por angustia se dispone de varios grupos de fármacos entre los que podemos citar los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (clormipramina) y tetracíclicos y benzodiazepinas. Estas últimas se utilizan junto a los ISRS en aquellos casos en los que se desea un control rápido de los síntomas graves, procediéndose posteriormente a una reducción progresiva manteniendo el tratamiento antidepresivo.

Los fármacos que deben considerarse para el

tratamiento del trastorno por ansiedad generalizada son buspirona, benzodiazepinas y ISRS. Otros fármacos que puede ser útiles son los antidepresivos tricíclicos (pe, imipramina), antihistamínicos y antagonistas β -adrenérgicos.

3.7. Trastorno obsesivo-compulsivo

3.7.1. Concepto

El trastorno obsesivo-compulsivo se define por la presencia de obsesiones y compulsiones recurrentes que son reconocidas por el sujeto como desproporcionadas e irracionales y que provocan un elevado malestar o causan un deterioro significativo en su funcionamiento interpersonal y social.

3.7.2. Epidemiología

La prevalencia de este trastorno en la población general se estima en un 2-3%⁽⁷⁰⁾. No existen diferencias entre sexos, si bien en la adolescencia se dan un ligero predominio entre los varones⁽⁷¹⁾. En más frecuente entre solteros, hecho que puede significar la dificultad de estos pacientes para el mantenimiento de relaciones interpersonales. El trastorno obsesivo-compulsivo puede asociarse a un TDM, trastorno por angustia, trastornos fóbicos, trastorno de la conducta alimentaria, trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad y el trastorno de Gilles de la Tourette⁽⁷²⁾.

3.7.3. Manifestaciones clínicas

Como ya se mencionó anteriormente el trastorno obsesivo-compulsivo se caracteriza por la presencia de obsesiones y compulsiones. Las obsesiones y compulsiones tienen algunas características comunes: una idea o impulso se introduce de forma persistente en la conciencia de la persona causando una sensación de temor y angustia que le lleva a tomar medidas para controlar o anular esa idea e impulso. Tanto la obsesión como la compulsión son egodistónicas y son reconocidas como absurdas e irracionales por el propio sujeto. En ocasiones, no se da este reconocimiento. Existen numerosos patrones si bien se han identificado cuatro patrones sintomáticos principales⁽⁷³⁾:

a) Contaminación: es el más común. El paciente teme contaminarse y ejecuta lavados continuos o evita activamente el contacto con el objeto supuestamente

contaminado. No es infrecuente que el objeto temido sea difícil de evitar por su presencia en la vida cotidiana del sujeto.

- b) Duda patológica: es el segundo más común y consiste en la duda mantenida seguida de una necesidad de comprobar el acontecimiento que genera la indecisión.
- c) Pensamientos intrusivos: en este patrón el enfermo tiene ideas o pensamientos repetitivos centrados en actividades que son moral o legalmente reprochables.
- d) Simetría: consiste en la necesidad de simetría y precisión en la colocación de objetos. Esto lleva a una lentitud marcada en el funcionamiento habitual.

3.7.4. Diagnóstico y clasificación

En la Tabla 10 se exponen los criterios diagnósticos DSM-IV para este trastorno⁽⁵²⁾.

3.7.5. Evolución y pronóstico

Este trastorno puede iniciarse en la infancia y adolescencia pero en la mayoría de los casos suele aparecer a finales de la segunda década y final de la tercera. Aproximadamente dos tercios de los pacientes presentan síntomas antes de los 25 años y es más raro que debuten más allá de los 35 años (15%)⁽⁷⁴⁾. En la mayoría de los casos, el curso es crónico con remisiones y exacerbaciones que podrían estar relacionadas con acon-

Tabla 10. Criterios Diagnósticos DSM-IV para el Trastorno Obsesivo-Compulsivo.

A. Se cumple para las obsesiones y las compulsiones:

Las obsesiones se definen por 1), 2), 3), 4):

- 1) Pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes que se experimentan en algún momento del trastorno como intrusos o inapropiados, y causan ansiedad o malestar significativos.
- 2) Los pensamientos, impulsos o imágenes no se reducen a simples preocupaciones excesivas sobre problemas de la vida real.
- 3) La persona intenta ignorar o suprimir estos pensamientos, impulsos o imágenes, o bien intenta neutralizarlos mediante otros pensamientos o actos.
- 4) La persona reconoce que estos pensamientos o actos o imágenes obsesivos son el producto de su mente.

Las compulsiones se definen por 1) y 2):

- 1) Comportamientos o actos mentales de carácter repetitivo, que el individuo se ve obligado a realizar en respuesta a una obsesión o con arreglo a ciertas reglas que debe seguir estrictamente.
- 2) El objeto de estos comportamientos u operaciones mentales es la prevención o reducción del malestar o la prevención de algún acontecimiento o situación negativos; sin embargo, estos comportamientos u operaciones mentales o bien no están conectados de forma realista con aquellos que pretenden neutralizar o prevenir o bien resultan claramente excesivos.

B. El algún momento del trastorno la persona ha reconocido que estas obsesiones o compulsiones resultan excesivas o irracionales.

C. Las obsesiones o compulsiones provocan un malestar clínico significativo, representan una pérdida de tiempo o interfieren marcadamente con la rutina diaria del individuo, sus relaciones laborales (o académicas) o su vida social.

D. Si hay otro trastorno del Eje I, el contenido de las obsesiones o compulsiones no se limita a él (p. e., preocupación por estar padeciendo una enfermedad grave en la hipocondría).

E. El trastorno no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o de una enfermedad médica.

Especificar si: con poca conciencia de enfermedad.

tecimientos estresantes. En un 10% de los afectados el curso es progresivo e incapacitante⁽⁷⁵⁾.

3.7.6. Tratamiento

El tratamiento farmacológico, la terapia conductual o una combinación de ambos reducen significativamente los síntomas de los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo. Sin embargo, el abordaje de los factores psicodinámicos puede ser muy útil para llegar a una comprensión más integral de los factores que precipitan las exacerbaciones del trastorno y el manejo de circunstancias que puedan incidir en una resistencia terapéutica como la falta de cumplimiento.

Entre los fármacos que se utilizan para el tratamiento de este trastorno tenemos como primera línea a los fármacos antidepressivos con acción serotoninérgica como los ISRS, el antidepressivo venlafaxina y el tricíclico clormipramina. A menudo son necesarias dosis más elevadas que las utilizadas en el tratamiento de los cuadros depresivos. En los casos no respondedores se debe poner en marcha otras estrategias como el cambio a otro antidepressivo o combinación con otros psicofármacos (antidepressivos, litio, neuroléptico, bupiriona). En aquellas situaciones de alta resistencia, incapacidad marcada o elevado riesgo suicida se contempla alternativas como la TEC y la psicocirugía.

4 TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA Y UTILIZACIÓN CLÍNICA

4.1. Antipsicóticos

4.1.1. Introducción

Bajo el epígrafe de antipsicóticos se inscriben un grupo químicamente heterogéneo de sustancias que comparten sus indicaciones clínicas y algunos aspectos de su mecanismo de acción. Los antipsicóticos también se conocen como antagonistas del receptor de la dopamina, neurolépticos o tranquilizantes mayores. El descubrimiento de ciertos fármacos con acción antipsicótica pero con un mecanismo de acción que implica a otros sistemas neurotransmisores como la serotonina, la referencia del término neuroléptico a los efectos neurológicos motores y la vinculación de tranquilizante mayor a un efecto fundamentalmente sedante hace que el nombre de antipsicóticos sea quizás el más apropiado por su vinculación con el principal uso clínico de estas sustancias en los trastornos psicóticos.

4.1.2. Clasificación de los APS

Podemos establecer una primera clasificación de los antipsicóticos en dos grandes grupos:

a) antipsicóticos convencionales o típicos. Este grupo se corresponde con los antipsicóticos clásicos cuyo mecanismo de acción se basa en el bloqueo de los receptores dopaminérgicos postsinápticos (D₂) y se asocia a una incidencia significativa, variable de un fármaco a otro, de efectos motores de tipo extrapiramidal y alteraciones endocrinas. Dentro de este grupo se diferencian nueve clases de antipsicóticos según su estructura química (Tabla 11).

Los antipsicóticos típicos o convencionales se caracterizan por bloquear los receptores postsinápticos de la dopamina. Según la vía neuroanatómica dopaminérgica que se considere, este efecto antagonista se relaciona con la acción terapéutica o con la aparición de efectos colaterales extrapiramidales o endocrinos. Así, el tracto dopaminérgico vinculado con la actividad antipsicótica es la vía córticomesolímbica (A10), mientras que los efectos secundarios se asocian a un bloqueo en las proyecciones nigroestriada y tuberoinfundibular⁽⁷⁶⁾. Sin embargo, los últimos datos no establecen una diferenciación tan delimitada de estos efectos y se ha comprobado que para la eficacia clínica es necesario un cierto grado de ocupación de la vía nigroestriada⁽⁷⁷⁾. Si se ha correlacionado positivamente la afinidad por los receptores D₂ de la dopamina y la potencia antipsicótica⁽⁷⁸⁾.

Una crítica a la teoría de que los efectos terapéuticos de los antipsicóticos estén directamente relacionados

Tabla 11. Clasificación de los APS Típicos.

Fenotiacinas
– Alifáticas: clorpromazina, levomepromazina, prometacina
– Piperidínicas: tioridazina, pipotiazina, periciazina
– Piperazínicas: trifluoperazina, perfenacina, flufenazina
Tioxantenos: zuclopentixol, tiotixeno, flupentixol
Dibenzoxazepinas: loxapina
Dibenzotiazepinas: clotiapina
Butirofenonas: haloperidol, droperidol
Difenilbutilpiperidinas: pimozida
Ortopramidas: sulpiride, tiapride, clebopride
Alcaloides de la rauwolfia: reserpina
Dihidroindolonas: molindona

con la unión y bloqueo de los receptores postsinápticos dopaminérgicos es el hecho de que mientras estos cambios bioquímicos se producen rápidamente, el efecto clínico necesita una o varias semanas. Los últimos datos disponibles apuntan a efectos retardados a nivel de las neuronas dopaminérgicas como una disminución significativa en las frecuencias de disparo a largo plazo (bloqueo de despolarización)⁽⁷⁹⁾.

Por otra parte, estos fármacos bloquean otros receptores como los noradrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos que dan lugar a otros efectos colaterales y explican las diferencias en los perfiles de efectos secundarios de un antipsicótico a otro.

- b) antipsicóticos atípicos. Si bien no existe una definición única y establecida de atipicidad, este grupo se caracteriza por tener una actividad en receptores específicos no dopaminérgicos añadida al efecto dopaminérgico, presentar un menor riesgo de efectos de tipo extrapiramidal o endocrino y poseer una mayor eficacia sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia que los antipsicóticos típicos.

Se incluyen como antipsicóticos atípicos a clozapina, risperidona, olanzapina, sertindol, quetiapina y ziprasidona. De forma genérica, se puede afirmar que el mecanismo de acción de estas sustancias se caracteriza por el bloqueo de receptores de dopamina y serotonina (5-HT₂), hecho por el que también se les conoce como antagonistas de serotonina y dopamina. Existen diferencias entre los componentes de este grupo en cuanto a su afinidad por los distintos receptores de la dopamina, serotonina u otros tipos de receptores. Se desconoce con certeza la contribución de los diferentes perfiles a la acción terapéutica, si bien establece las diferencias en el perfil de efectos

adversos. En la Tabla 12 se relacionan las afinidades de los antipsicóticos atípicos comparados con haloperidol⁽⁸⁰⁾.

4.1.3. Características farmacocinéticas

- a) antipsicóticos típicos. Con la excepción de las benzamidas y las difenilbutilpiperidinas, los antipsicóticos clásicos presentan propiedades farmacocinéticas similares. Los antipsicóticos tienen una buena absorción oral, alcanzando los niveles plasmáticos a las 1-5 horas tras su administración. Pimozide presenta una absorción más lenta (8 horas). La vía oral de administración plantea el problema de una baja biodisponibilidad sistémica (inferior al 50%) debido fundamentalmente al significativo efecto de primer paso hepático que experimentan estas sustancias. La elevada tasa de extracción hepática de estos fármacos determina una amplia distribución en el organismo. Así, presentan un elevado porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas (> 92%), a tejidos e incluso se distribuyen en el tejido adiposo. Los antipsicóticos atraviesan la placenta y acceden a leche materna. La semivida de eliminación presenta valores en torno a las 24 horas por lo que puede administrarse en una dosis diaria. La vía fundamental de eliminación de los antipsicóticos es por metabolismo hepático, siendo escasa la eliminación renal del fármaco inalterado. Los procesos metabólicos implicados son numerosos y complejos y algunos de los metabolitos son farmacológicamente activos. No está establecida la contribución al efecto antipsicótico de estos metabolitos.

Existen grandes variaciones interindividuales en los niveles plasmáticos alcanzados con una misma dosis

Tabla 12. Afinidad por receptores del haloperidol y los APS atípicos.

	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	5HT ₁	5HT ₂	5HT ₃	Musc	a ₁	a ₂	Hist	NA
Haloperidol	++	+++	?	+	0	++	0	0	++	+	0	0
Olanzapina	++	++	++	++	0	+++	++	++	++	+	+++	+
Clozapina	++	+	?	+	+	++	++	+++	+++	+++	+++	?
Risperidona	++	+++	?	+	+	+++	0	0	+++	+++	+	0
Sertindol	++	+++	?	?	?	+++	?	+	+++	+	+	?
Quetiapina	+	+	+	?	0	+	+	0	+++	++	++	?
Ziprasidona	++	+++	+++	++	+++	+++	?	0	++	0	+	+++

(del orden de 20 veces). Estas diferencias parecen estar determinadas genéticamente y son atribuidas a los procesos metabólicos, pero pueden influir otros factores como la dieta y el grado de actividad del sujeto. En clínica no es infrecuente el uso de presentaciones de acción prolongada o depot. Estas formulaciones consisten en ésteres de la sustancias mezcladas con una sustancia oleosa. La indicación normalmente viene por una falta de cumplimiento por parte del paciente de las prescripciones terapéuticas. Estas presentaciones se administran por vía parenteral con una dosificación de media o una ampolla al mes. Para alcanzar niveles estables puede tardarse hasta 6 meses. En España disponemos de tres formulaciones depot: palmitato de pipotiazina, decanoato de fluflenzina y de zuclopentixol. Zuclopentixol tiene además una presentación de liberación rápida y sostenida durante unas 72 horas aproximadamente cuya concentración plasmática máxima se alcanza a las 36 horas. Se trata de un éster de zuclopentixol con ácido acético y que está indicado en: 1) fases iniciales de los episodios psicóticos cuando la colaboración del paciente es menor en la toma del tratamiento; 2) en episodios de agitación psicomotriz intensos en los que se requiere sedación.

b) antipsicóticos atípicos. En la Tabla 13 se resumen las principales características farmacocinéticas de los antipsicóticos atípicos de interés clínico-terapéutico.

4.1.4. Indicaciones y usos terapéuticos

4.1.4.1. Esquizofrenia y trastornos relacionados

La principal indicación de los antipsicóticos es el tratamiento de las psicosis idiopáticas (esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, psicosis reactiva breve, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante)⁽⁸¹⁾. Los fármacos antipsicóticos se utilizan con múltiples finalidades:

- 1) Fase aguda: control y reducción de los síntomas psicóticos agudos más disruptivos.
- 2) Terapia de mantenimiento: consolidar la remisión de los síntomas agudos o reducir progresivamente otros rasgos psicóticos; simultáneamente facilitar y favorecer la reintegración a la comunidad.
- 3) Tratamiento profiláctico: prevención de futuras recaídas y hospitalizaciones.
- 4) Intervenir precozmente ante la aparición de síntomas o conductas prodrómicas y evitar una recaída completa.

En cuanto a eficacia, los antipsicóticos convencionales muestran un comportamiento muy similar y no existen datos que permitan suponer que unos sean más eficaces que otros cuando se emplean a dosis equipotentes, si bien el perfil de efectos adversos es diferente (por potencia se entiende la intensidad de acción farmaco-

Tabla 13. Características farmacocinéticas de los APS atípicos.

	Absorción oral	Picos máximos	Vida media	Unión proteínas	Citocromo P450	Metabolitos
Clozapina	Rápida	1-4 h	12 h	Alta	CYP1A2 CYP2D6 CYP3A4	Sin significación clínica
Risperidona	Rápida	1-2 h	24 h	Alta	CYP2D6	9 hidroxi-risperidona
Olanzapina	Buena	5-8 h	30 h	93%	CYP2D6 CYP1A2	Sin significación clínica
Sertindol	Lenta	10 h	2-4 d	Alta	CYP2D6 CYP3A4	Sin significación clínica
Quetiapina	Rápida	1-2 h	7-12 h	83%	CYP3A4	Dudosa significación clínica
Ciprasidona	Buena	2-6 h	5-10 h	Alta	CYP3A4	Sin significación clínica

Tabla 14. Equivalencia de Dosis y Perfil de Efectos Adversos de los APS Convencionales.

Antipsicótico	Dosis equivalente (mg)	Efecto Extrapiramidal	Efecto Sedante	Efecto Anticolinérgico	Efecto Hipotensor
Clorpromazina	100	++	+++	+++	+++
Tioridazina	100	+	+++	++++	+++
Flufenazina	2	++++	++	++	++
Perfenazina	10	+++	++	++	++
Trifluoperazina	5	+++	++	++	++
Tiotixeno	5	+++	++	++	++
Loxapina	10	+++	++	++	++
Haloperidol	2	++++	+	+	+
Molindona	25	+++	++	++	++
Pimozide	1	+++	+	+	+

lógica por miligramo de sustancia) (ver Tabla 14).

Los nuevos antipsicóticos han demostrado al menos la misma eficacia que los antipsicóticos convencionales en el control y tratamiento de los síntomas positivos, pero se muestran superiores en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia y el perfil de efectos secundarios es mucho más favorable⁽⁸²⁾.

4.1.4.1.1. Consideraciones clínicas

Elección del antipsicótico. Dada la eficacia similar de los diferentes APS, la elección del agente a utilizar se basa fundamentalmente según el perfil de efectos adversos, la respuesta previa a un determinado fármaco y la vía de administración prevista. En la práctica clínica actual, en la mayoría de los casos los antipsicóticos atípicos se configuran como el grupo de primera elección en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos⁽⁸³⁾. Sólo clozapina, por sus efectos a nivel hematológico, se reserva para los casos de esquizofrenia resistente o intolerancia a otros fármacos utilizados a dosis y durante los tiempos adecuados⁽⁸⁴⁾.

En relación a los antipsicóticos convencionales, es interesante conocer la distinción entre fármacos de alta y baja potencia. Los primeros se caracterizan por una ma-

yor acción antipsicótica, una mayor incidencia de efectos extrapiramidales y menor efecto sedante e hipotensor. Los antipsicóticos de baja potencia poseen una actividad antipsicótica mucho menor, la incidencia de efectos extrapiramidales es baja y presentan un importante efecto sedante e hipotensor. En determinadas circunstancias en las que es necesario controlar una conducta agitada puede utilizarse sustancias con mayor efecto sedante y, posteriormente, indicar el tratamiento con otro antipsicótico atípico o convencional de mayor potencia.

Habitualmente son necesarias dosis más elevadas en la fase psicótica aguda (Tabla 15) y no es infrecuente la asociación de antipsicóticos con acción sedante u otras sustancias que permitan el control de la agitación o la conducta desorganizada que pudiera presentar el paciente. Si bien la dosis-respuesta es muy variable, una dosis de 5-15 mg/d de haloperidol o equivalentes es la dosis habitual para el tratamiento de una psicosis aguda. La dosis total se suele dividir en 3-4 tomas para minimizar los picos plasmáticos y reducir la incidencia de efectos secundarios. Es práctica habitual pautar una dosis mayor en toma nocturna para ayudar a conciliar el sueño. En el caso de negativa a cumplimentar el tratamiento se deberá proceder a la administración vía intra-

Tabla 15. Dosis Orales de los APS.

Fármaco	Dosis (mg)
Clorpromazina	300-8.000
Levomepromazina	300-800
Clotiapina	120-320
Tioridazina	200-700
Perfenazina	8-40
Trifluoperazina	6-20
Flufenazina	1-20
Haloperidol	6-20
Pimozida	1-10
Clozapina	400-600
Risperidona	4-8
Olanzapina	20
Sertindol	12-14
Quetiapina	300-800
Ciprasidona	80-160

muscular. No todos los antipsicóticos están disponibles para su administración vía parenteral; de hecho, ninguno de los antipsicóticos atípicos tiene este tipo de presentaciones en la actualidad. Las dosis de antagonistas dopaminérgicos por vía intramuscular son alrededor la mitad de las dosis por vía oral.

Normalmente, la agitación y la excitación son los primeros síntomas que mejoran. La tasa de respuesta general se sitúa en un 60-80% de los pacientes⁽⁸⁵⁾. Se considera que un ensayo terapéutico debe mantenerse al menos durante 4-6 semanas antes de considerar que ha fracasado. Los datos indican que los síntomas psicóticos, tanto los positivos como los negativos, continúan mejorando 3 a 12 meses después del inicio del tratamiento.

4.1.4.1.2. Fase de estabilización

Comprende los tres o seis meses posteriores a un episodio psicótico agudo. Después de esta fase, la dosis total se puede ir disminuyendo a razón de un 20% cada seis meses hasta alcanzar la dosis mínima efectiva. La duración del tratamiento se prolonga uno o dos años después del primer episodio psicótico. La aparición de un segundo brote hace necesario prolongar el tratamiento profiláctico hasta cinco años. Algunos autores plantean

la conveniencia de mantener el tratamiento durante toda la vida en caso de tres o más brotes psicóticos agudos⁽⁸⁶⁾.

En los pacientes que no responden a un primer intento después de 2-4 semanas de tratamiento con una dosis terapéutica adecuada debe considerarse el cambio a otro antipsicótico. En casos de resistencia a dos ensayos terapéuticos, existe la posibilidad de tratamiento con clozapina. Algunos estudios han mostrado que hasta un 60% de los pacientes que no responden a antidopaminérgicos clásicos pueden responder a clozapina⁽⁸⁷⁾.

4.1.4.1.3. Monitorización de niveles plasmáticos

Aunque diversos estudios han establecido relaciones entre las concentraciones séricas de algunos antipsicóticos y la respuesta clínica, la utilización de la monitorización para la individualización de la posología es, por el momento, de limitado interés. El principal problema es la ausencia de relaciones niveles-respuesta bien definidas así como los grandes problemas tecnológicos y metodológicos que plantea su determinación en fluidos biológicos. Además, existen discrepancias en cuanto al tipo de muestra a estudiar y la inclusión o no de los metabolitos en la relación dosis-respuesta. El clínico debe considerar que la mayoría de los antagonistas dopaminérgicos no tiene curva dosis-respuesta bien establecida. En la Tabla 16 se recogen algunos valores sugeridos para algunos APS.

Tabla 16. Intervalos Terapéuticos de APS.

Fármaco	Concentraciones plasmáticas (ng/ml) *
Clorpromazina	30 – 100
Perfenacina	0,8 – 2,4
Haloperidol	2 – 15
Flufenazina	0.2 - 2
Clozapina	200 – 400

* Determinaciones obtenidas 2 semanas después del inicio del tratamiento y en muestras recogidas 8-12 horas después de la última dosis.

La monitorización de niveles séricos estaría indicada en las siguientes circunstancias:

- 1) Sospecha de incumplimiento.
- 2) Ausencia de respuesta con dosis en el rango supuestamente terapéutico.
- 3) Presencia de efectos adversos que normalmente no se asocian con las dosis prescrita.

4.1.4.2. Trastorno esquizoafectivo

Los antipsicóticos deben utilizarse si los fármacos eutimizantes no son efectivos para controlar los síntomas o en los casos en los que es necesario un control del paciente a largo plazo.

4.1.4.3. Trastorno bipolar

Los antipsicóticos convencionales y atípicos se utilizan para el tratamiento de los episodios maníacos con la intención de conseguir un control más temprano de los síntomas ya que el efecto terapéutico del eutimizante suele demorarse algunos días.

4.1.4.4. Trastorno depresivo con síntomas psicóticos

La asociación de antipsicóticos y antidepresivos ha demostrado una mayor y pronta eficacia que los antidepresivos en monoterapia en los cuadros depresivos delirantes.

4.1.4.5. Psicosis orgánicas. Delirium

El uso de antipsicóticos se restringe, de forma transitoria, al control de los episodios confusionales o psicóticos y los cuadros de agitación psicomotriz de etiología orgánica (tóxico-medicamentosa, enfermedad somática). En el caso de la enfermedad de Parkinson el fármaco de elección es la clozapina, si bien los nuevos antipsicóticos atípicos ha mostrado resultados prometedores sin los riesgos hematológicos asociados a esta sustancia.

4.1.4.6. Demencia

En el curso evolutivo de la demencia tipo Alzheimer es frecuente la aparición de síntomas psicóticos (delirios y alucinaciones) y conductuales (agitación psicomotriz, deambulación errática) que se benefician de la

prescripción de antipsicóticos a bajas dosis (p. e., 0,5-5 mg de haloperidol, 10-50 mg de tioridazina, 0,5-2 mg de risperidona). Es preciso evaluar cada seis semanas la necesidad de mantener la prescripción farmacológica.

4.1.4.7. Trastorno por tics. Trastorno de la Tourette

Ambos trastornos se caracterizan por la presencia de tics motores y/o verbales, que cuando se asocian a coprolalia, obsesiones y compulsiones conforman el trastorno de Gilles de la Tourette. Existe consenso general en la utilidad de los antipsicóticos en el tratamiento de estos trastornos por tics. Pimocida tiene una indicación específica en estas patologías, si bien sus efectos a nivel de la conducción cardíaca y el umbral convulsivo limitan su utilización.

4.1.4.8. Trastornos de la personalidad

Las indicaciones en estos trastornos quedan delimitadas a circunstancias puntuales en las que existen descompensaciones psicóticas o conductuales (p. e., pérdida o falta de control de impulsos auto y heteroagresivos).

4.1.4.9. Usos no psiquiátricos

Entre ellas se pueden mencionar las siguientes:

- Tratamiento de los síntomas motores de enfermedades neurológicas como la enfermedad de Huntington, otros trastornos coreicos, balismos y hemibalismos.
- Hipo intratable.
- Prevención de la emesis.
- Prurito.
- Dolor crónico.

4.1.5. Contraindicaciones

Las principales contraindicaciones de los antipsicóticos viene determinadas por los antecedentes de alergia, intolerancia, discrasias sanguíneas (clozapina) y trastornos neurológicos con síntomas extrapiramidales. Deben tomarse precauciones en pacientes con historia de alteraciones del ritmo cardíaco (tioridazina, sertindol), epilepsia y en pacientes embarazadas (sobre todo en el primer trimestre) o en periodo de lactancia.

4.1.6. Efectos secundarios

El uso de antipsicóticos se asocia a la presencia de efectos adversos bien definidos.

- Neuroológicos. Los efectos adversos neurológicos de los antipsicóticos se dividen clásicamente en trastornos motores (distonías, acatisia, parkinsonismo, discinesia tardía) y centrales no motores.
 - Distonía: se caracteriza por una contracción mantenida de grupos musculares esqueléticos que provocan posturas o movimientos involuntarios que se manifiestan como torticolis espásticas, espasmos periorales, protusiones linguales, trismus, opistótonos o crisis oculogiras. Otras distonías producen blefaroespasmos y espasmo glosofaríngeo que puede condicionar disartria, disfagia e incluso problemas respiratorios. Las distonías agudas son los síntomas extrapiramidales inducidos por antipsicóticos más precoces apareciendo en las primeras horas y primeros días del inicio del tratamiento y/o aumento de la dosis. Afecta a un promedio del 10% de los pacientes en tratamiento con APS. Es más frecuente entre niños y varones jóvenes, cuando se usa antipsicóticos de alta potencia y en casos de emplear la vía intramuscular⁽⁸⁸⁾. El tratamiento consiste en la administración de anticolinérgicos (p. e., biperideno, trihexilfenidilo) vía oral, intramuscular o intravenosa. Generalmente, se precisa mantener el tratamiento por vía oral durante 1 ó 2 meses, debiéndose entonces evaluar su continuación.
 - Acatisia: es una sensación subjetiva de malestar, intranquilidad o inquietud interna que se manifiesta por la incapacidad de permanecer sentado o en una misma posición y por una compulsión a moverse. Afecta a un 21-45% de los pacientes tratados con antipsicóticos y en el 90% de los casos aparece dentro de los primeros 73 días de tratamiento, más frecuentemente en las 2-3 semanas iniciales⁽⁸⁸⁾. Una vez aparece las alternativas terapéuticas son el descenso de las dosis del antipsicótico, añadir o aumentar dosis de anticolinérgico o asociar diazepam, clonazepam y propranolol⁽⁸⁹⁾.
 - Parkinsonismo: el tratamiento con antipsicóticos se asocia en el 15% de los pacientes a temblor, acinesia, fascias amímicas o de máscara, rigidez muscular y en rueda dentada, marcha festinante, postura inclinada y salivación. Aparece en las primeras semanas o

meses de tratamiento y remiten en pocas semanas tras la interrupción del fármaco. Se da con mayor frecuencia en mujeres (2:1) y en mayores de 40 años, si bien puede manifestarse a cualquier edad⁽⁹⁰⁾. La acinesia y las fascias de máscara puede confundirse con la sintomatología negativa propia de la esquizofrenia o con una depresión postpsicótica. Este hecho tiene su importancia ya que la consideración de un aumento de la dosis del antipsicótico llevaría a un empeoramiento del cuadro extrapiramidal. El tratamiento habitual consiste en la administración de anticolinérgicos y/o la reducción de la dosis del antipsicótico si las circunstancias psicopatológicas lo permiten. Los anticolinérgicos deben retirarse después de cuatro o seis semanas para evaluar si el paciente ha desarrollado tolerancia a los efectos parkinsonianos. En ciertos casos es necesario la sustitución del fármaco por otro de menor potencia.

- Discinesia tardía: es un síndrome complejo caracterizado por la presencia de movimientos hiperkinéticos, involuntarios, repetitivos y sin sentido, que aparecen más frecuentemente en boca, labios y lengua y que, a veces, se acompañan de movimientos coreiformes de las extremidades y del tronco. Estos síntomas motores pueden empezar de forma insidiosa y, en ocasiones, surge o se exacerba al disminuir la dosis o suspender el fármaco. El estrés suele intensificar los movimientos y desaparecen durante el sueño. Todos los antagonistas clásicos del receptor de la dopamina se asocian con la aparición de discinesia tardía, si bien algunos datos apuntan a una menor incidencia con tioridazina. No se han descrito casos de discinesia tardía con clozapina. Entre los factores de riesgo para presentar una discinesia tardía se citan: duración del tratamiento, mujeres, edad mayor de 50 años, pacientes con lesión cerebral, niños, pacientes con un trastorno del estado de ánimo y utilización conjunta de fármacos anticolinérgicos⁽⁹¹⁾. Desde el punto de vista evolutivo, tras un periodo inicial rápido, los movimientos se estabilizan y luego, a menudo, remiten (50-90% de los casos leves). No existe un tratamiento definitivo de la discinesia tardía. Las intervenciones médicas deben ir dirigidas en primer lugar a su prevención con las siguientes medidas: utilizar los antipsicóticos sólo cuando estén indicados, mantener el tratamiento el tiempo necesario y a las dosis mínimas eficaces, evitar interrupciones del mismo, limitar el uso de anticolinérgicos y aumentar los controles en pacientes mayores de

- 50 años⁽⁹²⁾. Otras estrategias incluyen disminuir la dosis del antipsicótico o cambiar a un antipsicóticos atípico (pe, clozapina)⁽⁹³⁾. Diversos fármacos como los agonistas dopaminérgicos y agonistas gabaérgicos pueden ser útiles si bien no se ha establecido su eficacia.
- Convulsiones. El tratamiento con antagonistas del receptor postsináptico dopaminérgico se asocia a un enlentecimiento y a un aumento de la sincronización del electroencefalograma. En el 1% de los casos se producen crisis convulsivas. Este porcentaje se incrementa de forma dosis-dependiente con clozapina (desde un 1-2% a dosis de 300 mg/d hasta un 5% de los pacientes con dosis de 600 mg/d)⁽⁹⁴⁾. Clorpromazina, loxapina y otros antipsicóticos de baja potencia presentan un mayor riesgo epileptogénico. Entre los factores predisponentes se citan la existencia de antecedentes de crisis convulsivas, alteraciones del electroencefalograma, patología del SNC y aumentos rápidos de la dosis del antipsicótico⁽⁸⁸⁾.
 - Síndrome Neuroléptico Maligno. Este síndrome se caracteriza clínicamente por rigidez muscular, acinesia, agitación, hipertermia (41 °C), sudoración profusa, taquicardia, hipertensión y fluctuación del nivel de conciencia. Los hallazgos de laboratorio son leucocitosis (> 15.000/mm³), aumento de creatinofosfocinasa (> 300 UI/l), transaminasas y mioglobina, así como mioglobinuria que puede provocar insuficiencia renal. El cuadro suele aparecer a las dos semanas del inicio del tratamiento y se desarrolla rápidamente en 24-72 horas; sin tratamiento dura unos 5-10 días después de la suspensión del antipsicótico. Su incidencia se estima en un 0,5-1%, siendo más frecuente en varones y pacientes jóvenes⁽⁹⁵⁾. Aunque la incidencia es mayor con los antipsicóticos convencionales de alta potencia, puede aparecer tras la administración de cualquier antipsicótico, incluyendo los atípicos. La cifra de mortalidad es del 5-20%⁽⁹⁵⁾. No existe un tratamiento específico. El antipsicótico debe ser suspendido inmediatamente y deben poner en marcha las adecuadas medidas de mantenimiento (control de constantes vitales, balance hidroelectrolítico, función renal). Puede ser útil la administración de un relajante muscular como dantrolene y/o agonistas dopaminérgicos como bromocriptina o amantidina⁽⁹⁶⁾. El tratamiento debe mantenerse 5-10 días. Al considerar el reinicio del tratamiento antipsicótico debe valorar la prescripción de un antipsicótico de baja potencia o un antipsicótico atípico.
 - Efectos anticolinérgicos centrales. Se manifiestan como desorientación, alucinaciones, agitación, crisis convulsivas, hiperpirexia y midriasis. Puede evolucionar a un cuadro de estupor y coma. El delirium anticolinérgico es poco frecuente y se da la mayoría de las veces cuando se administran fármacos con marcada acción anticolinérgica. Los ancianos presentan mayor riesgo. El tratamiento consiste en la suspensión del fármaco, medidas básicas de mantenimiento y administración de fisostigmina intravenosa.
 - Sedación, somnolencia. Los antipsicóticos de baja potencia (levomepromazina, clorpromazina, tioridazina), clozapina, olanzapina y quetiapina presentan un perfil más sedante que otros agentes antipsicóticos.
 - Otros: mareos, vértigos, cefaleas.
 - Cardiovasculares. Se han descrito aplanamiento e inversión de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST⁽⁹⁷⁾. La prolongación del intervalo QT por encima de 0,44 milisegundos se asocia un mayor riesgo de muerte súbita por fibrilación o taquicardia ventricular. Los antipsicóticos más cardiotoxicos son los antipsicóticos clásicos de baja potencia (sobre todo fenotiacinas), quetiapina y sertindol. La hipotensión postural aparece con más frecuencia en ancianos y con fármacos antipsicóticos de baja potencia (clorpromazina, levomepromazina, tioridazina, clozapina, risperidona). Se suele acompañar de taquicardia, mareos y síncope con riesgo de caídas y fracturas en personas de edad. Generalmente, se controla con medidas posturales y no es preciso asociar agentes expansores del plasma o vasopresores (p. e., epinefrina).
 - Endocrinos. Los efectos adversos más frecuentes son hiperprolactinemia, aumento del tamaño mamario, ginecomastia y amenorrea⁽⁹⁸⁾. Todos los antipsicóticos convencionales y risperidona pueden ocasionar aumento de la secreción de prolactina⁽⁹⁹⁾. También se produce una ganancia de peso, siendo más acusado con olanzapina⁽¹⁰⁰⁾.
 - Efectos anticolinérgicos periféricos. Se registran sequedad de mucosas, visión borrosa, midriasis, estreñimiento y retención urinaria. En algunos pacientes con glaucoma de ángulo cerrado el uso de antipsicóticos puede precipitar un ataque agudo de glaucoma.

- Hematológicos. Se han descrito leucopenias (recuento leucocitario $< 3.500/\text{mm}^3$), leucocitosis y eosinofilia de carácter benigno y transitorio. El efecto adverso hematológico más grave es la agranulocitosis (disminución del número de leucocitos polimorfonucleares). Clorpromazina, tioridazina y, sobre todo, clozapina son los antipsicóticos más frecuentemente asociados. La incidencia se sitúa entre el 0,04 – 0,5% de los pacientes tratados con antipsicóticos clásicos y el 1-2% de los tratados con clozapina⁽¹⁰¹⁾. Se asocia a una mortalidad del 10-20% por infecciones fulminantes. Puede presentarse súbita o gradualmente y, por lo general, se desarrolla en la mayor parte de los casos en los primeros seis meses de tratamiento. Un estrecho control hematológico semanal durante los primeros meses de tratamiento puede prevenir o reducir la mortalidad mediante la detección precoz de alteraciones en el recuento y la retirada inmediata del tratamiento.
- Hepáticas. Se informan elevaciones de las enzimas hepáticas desde el inicio de la terapia que habitualmente no requieren la suspensión del tratamiento. En el caso de la clorpromazina⁽¹⁰⁴⁾ se ha descrito ictericia colestática; su incidencia está en torno a un 0,5-1% de los casos tratados⁽¹⁰²⁾. Se recomienda la retirada del tratamiento.
- Dermatológicos. Los pacientes en tratamiento con antipsicóticos (en particular con fenotiacinas) pueden desarrollar una mayor sensibilidad a la luz solar con el riesgo de quemaduras. Debe advertirse a los pacientes de evitar la exposición al sol. Otras reacciones dermatológicas incluyen: rash maculopapular, urticaria, Petequias y el síndrome oculodérmico caracterizado por un decoloración de áreas de piel expuestas a la luz de sol; en ocasiones, se asocia con opacidades corneales y del cristalino. Este síndrome se asocia al tratamiento con clorpromazina durante largo tiempo.
- Oftalmológicos. La tioridazina se asocia con pigmentación irreversible de la retina cuando se administra en dosis de más de 800 mg/d. La pigmentación es similar a la que se observa en la retinitis pigmentaria⁽¹⁰³⁾. Clorpromazina se asocia a una pigmentación benigna de cristalino, córnea y conjuntiva sin afectación de la retina.
- Sexuales. Se han descrito anorgasmia y descenso de la libido. En varones puede darse impotencia (50%) y alteraciones en la eyaculación (retraso, eyaculación retrógrada). Clorpromazina, tioridazina, risperidona y

sertindol están más frecuentemente asociados⁽¹⁰⁴⁾. La reducción de dosis o el cambio de agente antipsicótico suele revertir los síntomas.

4.1.7. Intoxicación

Los antipsicóticos presentan un elevado índice terapéutico lo que les confiere una alta seguridad en caso de intoxicación grave. La situación más grave se da cuando la intoxicación es simultánea con otras sustancias con efecto anticolinérgico (p. e., antidepresivos tricíclicos).

La sintomatología clínica se caracteriza por la aparición de alteración del nivel de conciencia (somnolencia, estupor, letargia o coma), delirium, agitación, sequedad de boca, enrojecimiento cutáneo, midriasis, taquicardia, hipotensión, bloqueo cardíaco, depresión respiratoria. Pueden aparecer crisis convulsivas. El tratamiento debe seguir las pautas generales de las intoxicaciones (lavado gástrico, carbón activado, tratamiento sintomático). Las convulsiones pueden ser controladas con diazepam o fenitoína intravenosos. La diálisis no suele ser efectiva.

4.1.8. Síndrome de abstinencia

Aunque no se han descrito efectos de tolerancia ni de dependencia para los APS, la retirada brusca puede provocar síntomas como insomnio, cefalea, náuseas y vómitos o un síndrome motor discinético.

4.1.9. Interacciones farmacológicas

Se han señalado múltiples interferencias de origen farmacocinético y farmacodinámico. En la Tabla 17 se recogen las principales interacciones de los APS^(102, 105).

4.2. Antidepresivos

4.2.1. Introducción

Los antidepresivos son un grupo heterogéneo de fármacos que tienen en común el hecho de ser utilizados en el tratamiento y control de los trastornos depresivos. Desde la introducción del tratamiento en la década de los años 50 de la iproniácida, han sido numerosos los fármacos antidepresivos que se han incorporado al arsenal terapéutico de los cuadros depresivos. Todos los

Tabla 17. **Interacciones de los APS.**

Grupo Farmacológico – Fármaco	Efecto
Fármacos antiácidos (sales aluminio y magnesio, cimetidina, famotidina)	Reducen la absorción administrados en un intervalo de 2 horas
Fármacos anticolinérgicos (biperideno, antihistamínicos, tricíclicos)	Potenciación del efecto, riesgo de toxicidad anticolinérgica
Fármacos hipotensores (metildopa, reserpina, propanolol)	Potenciación del efecto hipotensor (excepto con guanetidina que los inhibe)
Antibióticos (eritromicina, claritromicina, azitromicina)	Prolongación del intervalo QT (fenotiacinas, pimocida, sertindol)
Fármacos o sustancias sedantes (benzodicepinas, narcóticos, alcohol)	Depresión del SNC
Antidepresivos tricíclicos (clormipramina, nortriptilina, imipramina)	Potenciación mutua del metabolismo. Aumento de concentraciones plasmáticas
Antidepresivos ISRS	Potenciación metabolismo de los APS
Litio	Raros casos de neurotoxicidad
Carbamacepina	Inducción del metabolismo de APS
Ácido valproico	Descenso niveles plasmáticos de valproato
Warfarina	Disminución de las concentraciones del anticoagulante
Tabaco	Inducción del metabolismo de APS

antidepresivos muestran un índice de eficacia similar aunque presentan características farmacocinéticas y farmacodinámicas propias que les confiere un perfil de efectos adversos y seguridad diferentes.

4.2.2. Clasificación.

Mecanismo de acción

Este grupo de fármacos se puede clasificar de diversas formas. Clásicamente se han clasificado en: 1) antidepresivos cíclicos; 2) inhibidores de la monoaminoxidasa y 3) antidepresivos de nueva generación entre los que se encuentran un amplio grupo de sustancias con características farmacocinéticas muy variables. En la Tabla 18 se muestra una clasificación de los antidepresivos más utilizados en la práctica clínica actual.

4.2.2.1. Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos cíclicos producen una disminución de la recaptación de noradrenalina y serotonina a nivel de la sinapsis. A largo plazo inducen el fenómeno conocido como down regulation por el que se reducen el número de receptores b-adrenérgicos⁽¹⁰⁶⁾. Las diferentes moléculas del grupo presentan diferencias en cuanto a su acción sobre diversos sistemas neurotransmisores lo que explica ciertas diferencias en su perfil de acción y de efectos adversos (Tabla 19).

Después del litio, los antidepresivos tricíclicos son los fármacos para los que se ha encontrado una mejor relación entre concentración plasmática y respuesta clínica. El rango de niveles séricos asociado a una respuesta antidepresiva óptima sólo está claramente definido para algunos de los antidepresivos tricíclicos (Tabla 20).

Tabla 18. Clasificación de los Antidepresivos.

Antidepresivos Cíclicos o Heterocíclicos

- Tricíclicos
 - Aminas terciarias: imipramina, clormipramina, trimipramina, lofepramina.
 - Aminas secundarias: amitriptilina, nortriptilina, protriptilina.
- Tetracíclicos
 - Maprotilina, Mianserina.

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina

- Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Citalopram.

Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina

- Venlafaxina, venlafaxina de liberación retardada.

Inhibidores de la Recaptación de Noradrenalina

- Reboxetina.

Moduladores de la Recaptación de Serotonina

- Trazodona.

Moduladores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina

- Mirtazapina.

Inhibidores de la Monoaminooxidasa

- Irreversibles: fenelcina, tranilcipromina.
- Reversibles: moclobemida.

Estos márgenes han sido establecidos en pacientes con depresión mayor y, generalmente, hospitalizados, por lo que su aplicación a pacientes de otras características puede no ser adecuada. Así, para imipramina el rango terapéutico establecido en niños difiere con respecto al de los adultos e incluso en la población pediátrica es distinto dependiendo de la condición clínica para la que se administre el fármaco. La utilidad clínica que presenta la monitorización de los niveles séricos de antidepresivos tricíclicos depende tanto del fármaco como de la situación clínica del paciente (Tabla 21).

4.2.2.2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Estos antidepresivos muestran la propiedad de inhibir específicamente la recaptación de serotonina lo que provoca un aumento de dicho neurotransmisor en el espacio sináptico. Existen diferencias en su potencia inhibidora si bien carecen de significación clínica. No afectan la recaptación de noradrenalina y dopamina. Este perfil tan selectivo les hace presentar una baja incidencia de efectos secundarios.

4.2.2.3. Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNa)

Venlafaxina inhibe la recaptación de noradrenalina, serotonina y de forma menos potente dopamina. Su mecanismo de acción presenta un perfil dual; de este modo, a dosis bajas inhibe la recaptación de serotonina

Tabla 19. Perfil Farmacodinámico de los Antidepresivos Cíclicos.

Fármaco	Bloqueo recaptación		Bloqueo del receptor		
	Noradrenalina	Serotonina	Muscarínico	H1	H2
Imipramina	+	+	++	±	±
Amitriptilina	±	++	+++	++	++
Trimipramina	±	±	++	++	¿?
Clormipramina	±	++	+	¿?	¿?
Nortriptilina	++	±	+	±	±
Protriptilina	+++	±	+	+++	-
Maprotilina	+++	-	+	±	¿?

Tabla 20. Relaciones Nivel Sérico – Respuesta. Nivel de Toxicidad.

Fármaco	Margen Terapéutico (ng/ml)	Niveles Tóxicos (ng/ml)	Comentarios
Imipramina	200-300 125-250 50-150	>500 >250	Relación lineal Depresión infantil Enuresis nocturna
Amitriptilina	150-250	>450-500	No bien definidos
Desimipramina	150-300	–	Relación curvilínea
Clormipramina	250-600	>1000	Datos limitados
Nortriptilina	50-150	>250	Relación curvilínea
Maprotilina	200-400	>600	Datos limitados

Tabla 21. Indicaciones Clínicas para la Monitorización de Antidepresivos Tricíclicos.

- Ausencia de respuesta al tratamiento.
- Efectos adversos graves o inusuales.
- Alteraciones en el estado clínico. (deterioro y/o recaídas).
- Pacientes de alto riesgo (ancianos, cardiópatas)
- Pacientes que precisan la dosis mínima recomendada (niños, embarazo, insuficiencia hepática).
- Sospecha de incumplimiento.
- Riesgo de interacciones.
- Utilización de dosis superiores al límite recomendado.
- Urgencia en el tratamiento o necesidad de respuesta rápida.

y a dosis altas predomina la inhibición de noradrenalina y dopamina. No presenta actividad sobre receptores histaminérgicos, muscarínicos o adrenérgicos.

4.2.2.4. Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (IRNA)

Reboxetina es un compuesto no tricíclico que inhibe de forma selectiva la recaptación de adrenalina y pro-

duce una hiposensibilización de los receptores β -adrenérgicos en membranas corticales. También presenta cierta afinidad hacia los receptores muscarínicos y presenta propiedades inhibitorias marginales de la captación de serotonina y no de dopamina.

4.2.2.5. Moduladores de la recaptación de noradrenalina y serotonina

Mirtazapina es un antagonista de los auto- y heterorreceptores α_2 -adrenérgicos y de los receptores 5HT₂ y 5-HT₃. Este perfil farmacodinámico supone una potenciación de la neurotransmisión noradrenérgica (aumento de la liberación de noradrenalina por bloqueo de los autorreceptores α_2) y serotoninérgica (estimulación de las neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe y aumento de la liberación de serotonina mediante el bloqueo de los heterorreceptores α_2) a través de la activación de los receptores postsinápticos 5HT_{1A}. También presenta una actividad antagonista sobre receptores muscarínicos e histaminérgicos tipo 1.

4.2.2.6. Inhibidores de la monoaminoxidasa

El mecanismo de acción de los IMAOs se basa en una inhibición de la enzima monoaminoxidasa (MAO). Esta enzima de amplia distribución en el organismo está presente en altas concentraciones en el SNC donde es responsable del metabolismo de las aminas biógenas. Existen dos tipos de MAO: MAO-A (específica para el metabolismo de noradrenalina) y serotonina;

y MAO-B (específica para la feniletilamina). Fenelcina y tranilcipromina no muestran selectividad sobre el tipo de MAO, mientras que moclobemida se une de forma reversible a la MAO-A. Otros IMAOs utilizados en clínica presentan una selectividad sobre un tipo de MAO (selegilina sobre MAO-B, clorgilina sobre MAO-A).

Cuando se utilizan IMAOs irreversibles (fenelzina, tranilcipromina) es necesario dejar pasar un periodo mínimo de dos semanas tras la última dosis antes de que el paciente pueda ingerir sin problemas alimentos con tiramina. Este periodo de tiempo es el que necesita el organismo para volver a sintetizar la cantidad suficiente de enzima para reemplazar a la MAO inhibida.

4.2.2.7. Otros

Trazodona y su metabolito m-clorofenilpiperacina poseen propiedades antagonistas de los receptores postsinápticos 5HT₂ e inhibitoras débiles de la recaptación de serotonina. Su antagonismo α -adrenérgico e histaminérgico se relaciona con su perfil de efectos adversos.

4.2.3. Características farmacocinéticas

Cada grupo de antidepresivos y cada agente farmacológico en concreto presenta unas características farmacocinéticas diferentes. A continuación se recogen las principales propiedades farmacocinéticas de los antidepresivos más ampliamente utilizados en la práctica clínica⁽⁸⁸⁾.

4.2.3.1. Antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos

La absorción oral es rápida y completa, si bien un alto porcentaje sufren un intenso efecto de primer paso hepático. Estas sustancias se unen en un 75% a las proteínas plasmáticas. Su alta liposolubilidad hace que presenten un alto volumen de distribución (10-30 l/kg en las aminas terciarias y 20-60 l/kg en las aminas secundarias). Su metabolismo es hepático por el sistema microsomal. Las aminas terciarias son desmetiladas para dar lugar a las correspondientes aminas secundarias que también presentan actividad farmacológica antidepressiva. La proporción entre formas metiladas y desmetiladas varía ampliamente entre unos individuos y otros, debido a factores genéticos, edad y toma concomitante de otras sustancias. Su vida media oscila entre 10 y 70 horas, si bien nortriptilina, maprotilina y protriptilina tienen vidas medias más largas. La eliminación se lleva a cabo por vía renal en forma de metabolitos glucuroconjugados después de sufrir un proceso oxidativo.

4.2.3.2. Inhibidores de la recaptación de serotonina

Las propiedades farmacocinéticas de los distintos ISRS constituyen una de sus principales características diferenciales. Los ISRS se absorben bien mediante la administración vía oral que no se ve alterada por la presencia de alimentos. Se metabolizan a nivel hepático; fluoxetina y paroxetina son metabolizados por el isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 y fluvoxamina inhibe la enzima CYP3A4. En la Tabla 22 se describen otros parámetros farmacocinéticos de los diferentes ISRS.

Tabla 22. Características Farmacocinéticas de los ISRS.

	Fluoxetina	Fluvoxamina	Paroxetina	Sertralina	Citalopram
Vida media (horas)	84	15	21	26	35
Unión a proteínas	95	77	95	99	80
Volumen distribución	12-42	> 20	3-28	> 20	9-17
Metabolitos activos	Norfluoxetina	No	No	Norsertralina	Norcitalopram
Potencia relativa	1	--	--	1/8	1/4
Vida media	7-15 días	--	--	66 horas	33 horas

4.2.3.3. Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

Venlafaxina se absorbe bien tras su administración por vía oral, sufriendo un importante metabolismo de primer paso hepático. La fijación a proteínas del fármaco original y su metabolito es baja (27-30%, respectivamente). A nivel hepático se metaboliza dando lugar a un metabolito activo: O-dimetilvenlafaxina. La semivida media de venlafaxina es de unas 5 horas, siendo de 11 horas la de su metabolito activo. La vía de excreción principal es por vía renal.

Venlafaxina retardada a diferencia de la molécula convencional se libera más lentamente en el tracto gastrointestinal por lo que las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las seis horas. Esta liberación retardada y prolongada en el tiempo justifica la disminución de los posibles efectos secundarios provocados por la rápida elevación de las concentraciones de la formulación convencional. No se han observado diferencias en cuanto a la cantidad de venlafaxina absorbida y la formación del principal metabolito O-dimetilvenlafaxina.

4.2.3.4. Moduladores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

Mirtazapina se absorbe bien vía digestiva. Su tasa de fijación a proteínas plasmáticas es del 85%. Se metaboliza en hígado mediante un proceso de desmetilación y oxidación seguida de conjugación. Su metabolito desmetilado presenta actividad farmacológica pero del orden de 3-4 veces menor que el compuesto original. La vida media de mirtazapina es de 20-40 horas lo que permite su administración en dosis única. La eliminación es fundamentalmente vía renal, sólo un 15% se excreta en las heces.

4.2.3.5. Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina

Reboxetina se absorbe rápidamente tras su administración oral y su biodisponibilidad no se ve interferida por los alimentos. El grado de unión a las proteínas del plasma es elevado con un máximo del 97%. La vida media es de aproximadamente 13 horas. Presenta una farmacocinética lineal con concentraciones que dependen de la dosis administrada. La molécula es metabolizada a nivel hepático a través de monooxigenasas he-

páticas. La eliminación es principalmente por vía renal; en un menor grado se elimina en las heces. Se recomienda ajustar las dosis en pacientes ancianos y en pacientes con deterioro de la función renal para evitar su acumulación y el riesgo de efectos adversos.

4.2.3.6. Inhibidores de la monoaminoxidasa

Estos fármacos se absorben bien tras la administración vía oral. La fenelcina, un derivado hidracínico, se metaboliza por acetilación; este sistema metabólico presenta una acción lenta en un alto porcentaje de asiáticos y la mitad de personas de raza blanca y negra. Fenelcina tiene una vida media de 2-4 horas y se fija a las proteínas plasmáticas en un 50%. Se elimina por orina en forma de hidroxifenilacético y ácido fenilacético. Tranilcipromina tiene una vida media de 2-3 horas y su fijación a proteínas plasmáticas es similar a fenelcina. La eliminación es por vía renal en forma de conjugados del ácido benzoico. Moclobemida tiene una vida media de 0,5-5 horas. La vida media de eliminación es de 1-2 horas y su aclaramiento, casi en su totalidad, es hepático. El metabolismo de los IMAOs no se afectado por los anticonvulsivantes (carbamazepina).

4.2.4. Indicaciones y usos terapéuticos

El tratamiento psicofarmacológico ha revolucionado el tratamiento de los trastornos depresivos y ha modificado de forma muy significativa el curso, los costes socioeconómicos y el sufrimiento personal. No obstante, siempre ha de considerarse la combinación de un tratamiento psicoterapéutico que aborde factores estresantes, dificultades interpersonales o conflictos intrapsíquicos concomitantes. Antes de iniciar un tratamiento con fármacos antidepresivos debe efectuarse una historia clínica completa con la inclusión, en los casos indicados, de pruebas complementarias (electrocardiograma, electroencefalograma, tomografía axial computerizada...) a fin de confirmar la existencia de una indicación clínica para el uso de antidepresivos y valorar parámetros biológicos y psicopatológicos que permitan la elección del marco terapéutico (hospitalización, ambulatorio) y la modalidad de tratamiento (farmacoterapia, psicoterapia, TEC).

4.2.4.1. Trastorno Depresivo Mayor

En esta fase deben intentarse alcanzar dosis terapéuticas completas (ver Tabla 23) en el transcurso de la primera semana de tratamiento, si bien la escalada de dosis de adaptará en función de la aparición de efectos adversos, edad del paciente y existencia de enfermedades comórbidas. Los primeros síntomas que mejoran son las alteraciones del sueño, la ingesta alimentaria, la agitación y la ansiedad. Posteriormente, se observa una reducción de los sentimientos depresivos y de desesperanza. En pacientes con ansiedad e insomnio puede considerarse la posibilidad de añadir una benzodiacepina. En las fases depresivas del TB el litio puede ser la elección de primera línea; en caso de ser necesario aña-

dir un antidepresivo, se recomienda vigilar la posibilidad de desarrollar un episodio maniaco. El tratamiento de un episodio depresivo grave con síntomas psicóticos casi siempre requiere la administración conjunta de un antidepresivo y un antipsicótico.

– *Tratamiento de continuación.* Después de alcanzar una remisión del episodio depresivo, los antidepresivos deben mantenerse durante los 4-6 siguientes meses para evitar la recaída depresiva. Diversos estudios han demostrado que si se interrumpe la administración de las medicaciones antidepresivas después de la recuperación, aproximadamente el 25% de los pacientes sufre recaídas antes de pasados 2 meses^(107,108). En general, la dosis empleada en la fase aguda es la que se utiliza también en la fase de continuación.

– *Tratamiento de mantenimiento.* Varios estudios muestran que el tratamiento profiláctico con antidepresivos es efectivo en la reducción y la gravedad de recurrencias^(109,110). Entre los factores de riesgo para una recurrencia se citan⁽¹¹¹⁾:

- 1) Antecedentes de múltiples episodios depresivos;
- 2) persistencia de síntomas residuales después de la recuperación;
- 3) presencia comorbilidad psiquiátrica;
- 4) presencia de un trastorno médico general crónico.
- 5) gravedad de los episodios depresivos previos considerando el riesgo suicida y el deterioro funcional que supuso para el paciente⁽¹¹²⁾.

La duración de la fase de mantenimiento no está claramente establecida, si bien se ha indicado que debe mantenerse durante 5 años si entre dos episodios depresivos sucesivos ha mediado un periodo menor de dos años y medio⁽¹¹³⁾. La interrupción del tratamiento antidepresivo debe llevarse a cabo de forma progresiva y gradual en un periodo de 2 semanas aproximadamente.

– *Elección del antidepresivo.* La eficacia de las medicaciones antidepresivas suele ser similar entre los diferentes grupos y dentro de cada grupo. Así, la selección inicial de antidepresivo se basa en la repuesta previa del paciente o de algún familiar a dicho fármaco, el perfil de efectos adversos, la seguridad o tolerabilidad de estos efectos en cada paciente (comorbilidad médica) y el coste⁽¹¹⁴⁾.

En general, y salvo otras indicaciones, en los episo-

Tabla 23. Dosis Terapéuticas de los Antidepresivos.

Grupo Farmacológico	Dosis (mg)
– Fármacos Tricíclicos y Tetracíclicos	
Amitriptilina	100-300
Clormipramina	100-250
Imipramina	100-300
Trimipramina	100-300
Nortriptilina	50-200
Maprotilina	100-225
– ISRS	
Fluoxetina	20-60
Fluvoxamina	50-300
Paroxetina	20-60
Sertralina	50-200
Citalopram	20-60
– IRSNa	
Venlafaxina, Venlafaxina R	75-225
– Moduladores Recaptación de Serotonina y Noradrenalina	
Mirtazapina	30-60
– IRSNa	
Reboxetina	4-12
– IMAOs	
Fenelcina	15-90
Tranilcipromina	30-60
Moclobemida	300-600

dios depresivos leves o moderados los fármacos de elección son los inhibidores de la recaptación de serotonina por su facilidad de utilización y su perfil de efectos adversos tan favorable. Para los pacientes con depresión grave, los ISRS no son necesariamente los fármacos de elección, si bien algunos responden a estas sustancias. Los episodios depresivos graves responden con mayor frecuencia a antidepresivos tricíclicos, venlafaxina a dosis altas o TEC. Los inhibidores de la monoaminoxidasa están indicados en los episodios depresivos con síntomas atípicos (hipersomnía, hiperfagia), si bien su uso en la actualidad está muy limitado por su perfil de efectos adversos y las restricciones dietéticas que deben respetarse durante el tratamiento para evitar la aparición de crisis hipertensivas⁽¹¹⁴⁾. Otras recomendaciones se recogen en la Tabla 24.

– *Tratamiento de la depresión resistente.* Clásicamente, se recomienda que las dosis del antidepresivo en la fase aguda deben mantenerse al menos un periodo de 4-6 semanas antes de considerar que no hay repuesta, ya que los fármacos antidepresivos tardan en iniciar su acción farmacológica. Si no se observa mejoría o ésta es parcial debe valorarse la posibilidad de un incumplimiento terapéutico y determinar las concentraciones plasmáticas si es posible. Ante una falta de respuesta o una mejoría parcial en un primer ensayo terapéutico las opciones se dirigen a un aumento de la dosis del antidepresivo o la sustitución por otro de un grupo terapéutico diferente. Como alternativas de se-

gundo nivel se sitúan las estrategias de potenciación con litio, l-triptófano, metilfenidato, hormona tiroidea (liotironina o T₃; levotiroxina o T₄) y la asociación de antidepresivos con diferente mecanismo de acción (pe, antidepresivos tricíclicos asociados a ISRS)^(115,116). En la valoración de una depresión resistente debe siempre reconsiderarse el diagnóstico y evaluar la existencia de factores orgánicos o de un TB en el que se sucedan fases hipomaniacas que pasen desapercibidas.

4.2.4.2. Trastorno distímico

El trastorno distímico es un trastorno depresivo crónico de características clínicas similares al trastorno depresivo pero de menor gravedad y con un curso sin episodios discretos. En el tratamiento del trastorno distímico se incluyen técnicas psicoterapéuticas y farmacoterapia. Los datos indican que los IMAOs pueden ser los fármacos más beneficiosos, aunque las limitaciones asociadas a su uso obligan a considerar otras opciones como los ISRS y los antidepresivos tricíclicos.

4.2.4.3. Trastorno depresivo orgánico

El diagnóstico de trastorno afectivo orgánico implica una serie de etiologías muy diversas entre las que podemos destacar algunos fármacos, enfermedades endocrinas, deficiencias vitamínicas, tumores cerebrales, epilepsias del lóbulo temporal, enfermedades neuroló-

Tabla 24. Recomendaciones generales en la elección de un fármaco antidepresivo.

Depresión Unipolar	Todos los antidepresivos eficaces.
Depresión con rasgos melancólicos	Antidepresivos tricíclicos
Depresión con rasgos atípicos	ISRS, IMAOs
Depresión con rasgos psicóticos	Antidepresivos más antipsicóticos o TEC; evitar bupropión
Depresión bipolar	Litio
Depresión más TOC	ISRS, clormipramina
Depresión más T angustia	ISRS, antidepresivos tricíclicos, IMAOs
Depresión más enf. Cardiovascular	ISRS
Depresión más convulsiones	Evitar bupropión y antidepresivos tricíclicos (maprotilina)
Depresión más enf. Parkinson	Bupropión
Depresión más migrañas	Antidepresivos tricíclicos, ISRS
Depresión más problemas sexuales	Bupropión, nefazodona, mirtazapina

gicas neurodegenerativas, carcinomas de cabeza de páncreas y demencias. El tratamiento debe ser el etiológico. El tratamiento psicofarmacológico antidepressivo puede estar indicado en caso de persistir la sintomatología clínica depresiva. Las líneas generales de tratamiento son similares a las de un trastorno depresivo si bien adquiere una mayor importancia la valoración del estado físico del paciente y las repercusiones que sobre dicho estado pueden tener los efectos adversos del antidepressivo.

4.2.4.4. Trastorno obsesivo-compulsivo

Este trastorno responde al tratamiento con clomipramina, ISRS y venlafaxina^(117,118). Las dosis eficaces son superiores a las utilizadas en el TDM. Se requiere un periodo de latencia más prolongado para evaluar la respuesta clínica del ensayo terapéutico.

4.2.4.5. Trastorno de pánico

Los antidepressivos tricíclicos (imipramina, clomipramina), ISRS (paroxetina) e IMAOs son efectivos en el trastorno de pánico con una reducción significativa de los ataques de pánico. Puesto que los ISRS pueden tener un efecto inicial activador, el tratamiento debe iniciarse a dosis muy bajas y aumentarse lentamente. Las dosis terapéuticas se sitúan en el mismo nivel que las depresivas.

4.2.4.6. Trastorno de ansiedad generalizada

Los antidepressivos tricíclicos y los ISRS puede ser efectivos en el trastorno de ansiedad generalizada sobre todo en pacientes con depresión comórbida.

4.2.4.7. Trastornos de la conducta alimentaria

Los antidepressivos tricíclicos se han utilizado en la anorexia y bulimia nerviosas con buenos resultados. Los fármacos serotoninérgicos han logrado en algunos casos mejoras en el peso de pacientes anoréxicas y en el control de los episodios de atracón característicos de la bulimia nerviosa.

4.2.4.8. Otras indicaciones

- Fobia social (paroxetina).
- Trastorno por estrés postraumático (ISRS, tricíclicos).

- Trastorno dismórfico corporal (ISRS, tricíclicos).
- Trastorno límite de personalidad (ISRS).
- Hipocondría.
- Tricotilomanía.
- Sobre peso y obesidad.
- Trastorno por dolor crónico, incluida las cefaleas.
- Enuresis infantil (imipramina).
- Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (imipramina).
- Sonambulismo.
- Insomnio (trazodona).
- Trastorno por pesadillas y terrores nocturnos.

4.2.5. *Contraindicaciones y efectos secundarios*

4.2.5.1. Antidepressivos heterocíclicos (Tabla 25)

Los efectos anticolinérgicos periféricos son frecuentes, si bien se desarrolla tolerancia con el uso continuado. El uso de estos fármacos puede agravar un glaucoma de ángulo cerrado. En pacientes con problemas en la conducción cardiaca estos fármacos están contraindicados por el aumento del tiempo de conducción que producen. En conjunto, tienen un riesgo relativamente bajo de inducir convulsiones, excepto en pacientes susceptibles (p. e., epilepsia o lesión cerebral). Maprotilina es el más convulsivógeno de todos los antidepressivos heterocíclicos. En estos casos, se debe iniciar con una dosis menor a la habitual y los aumentos han de ser más graduales. Estos fármacos no deben utilizarse durante el embarazo y pasan a leche materna. También debe prescribirse con precaución en pacientes con enfermedades renales o hepáticas.

4.2.5.2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Tabla 27)

En general, los ISRS son mejor tolerados y más seguros que los antidepressivos heterocíclicos. Aproximadamente el 50% de los pacientes no refieren ningún efecto adverso negativo y, cuando aparecen, suelen darse en las primeras dos semanas, son de carácter leve y remiten espontáneamente. El inicio del tratamiento con dosis bajas e incrementos graduales disminuyen la incidencia de estas reacciones.

Las molestias más frecuentes son; náuseas y vómitos, aumento de ritmo intestinal, ansiedad, cefalea, nerviosismo, insomnio y somnolencia. La

Tabla 25. Efectos adversos de los antidepresivos heterocíclicos.

Efectos	Manifestaciones Clínicas
Anticolinérgicos	Sequedad boca, estreñimiento, visión borrosa, retención urinaria Exacerbación de glaucoma de ángulo cerrado Raros: confusión y delirium.
Autonómicos	Hipotensión ortostática (riesgo de caídas y fracturas) Sudoración, palpitaciones, aumento de cifras tensión arterial
Cardiacos	Prolongación del tiempo de conducción cardiaca Aplanamiento onda T, prolongación intervalo QT y segmento ST
Neurológicos	Sedación Temblor Convulsiones (maprotilina), contracciones mioclónicas
Psiquiátricos	Inducción de episodio maniaco Exacerbación de un trastorno psicótico
Otros	Náuseas, vómitos, hepatitis Exantemas Agranulocitosis, leucocitosis, leucopenia, eosinofilia Aumento de peso Impotencia sexual, alteraciones en la eyaculación Ginecomastia y amenorrea (hiperprolactinemia) Síndrome de secreción inadecuada hormona antidiurética

Tabla 26. Efectos adversos de los ISRS.

Efectos	Manifestaciones Clínicas
Neurológicos	Cefalea, nerviosismo, insomnio, somnolencia, ansiedad Convulsiones Síndrome serotoninérgico
Gastrointestinales	Náuseas, vómitos, diarrea Dispepsia, molestias gástricas Anorexia Sequedad de boca
Dermatológicos	Exantema Sudoración excesiva Reacción alérgica grave con afectación pulmonar (raro)
Endocrinológicos	Efecto hipoglucemiante Hiponatremia y síndrome secreción inadecuada de ADH Pérdida de peso.
Sexuales	Anorgasmia, eyaculación retardada, impotencia

incidencia de convulsiones es similar a la de otros antidepresivos (0,02%).

Se han documentado algunos casos de Síndrome Serotoninérgico caracterizado por: inquietud psicomotriz, letargia, confusión, sudoración excesiva, temblor y mioclonías, hipertonía, hipertermia, rabdiomiolisis, insuficiencia renal y muerte; en la mayoría de los casos los pacientes estaban tratados con dos o más fármacos que estimulan el sistema serotoninérgico⁽¹¹⁹⁾.

Se ha asociado la aparición de un síndrome clínico tras la supresión brusca de un ISRS. El cuadro clínico (conocido en la literatura como síndrome de discontinuación) se inicia 24-72 horas tras la suspensión del antidepresivo. Se caracteriza por: náuseas y vómitos, fatiga, mialgias, parestesias, temblor, insomnio, cefaleas, irritabilidad, ansiedad, inquietud y agitación psicomotriz, despersonalización, dificultad de concentración, confusión, problemas de memoria y pesadillas. Generalmente, el cuadro es de intensidad leve, de corta duración y autolimitado⁽¹²⁰⁾. Como mecanismo subyacente se ha hipotetizado sobre la existencia de una disminución de la disponibilidad de serotonina en la sinapsis ante la presencia de una regulación decreciente de los receptores 5-HT⁽¹²⁰⁾. Este síndrome se asocia más frecuentemente con los ISRS con una vida media más corta⁽¹²⁰⁾. Si bien la mayoría de los casos documentados se ha referido a la paroxetina como agente causal, se han descrito síndrome de discontinuación con todos los ISRS e incluso con otros antidepresivos con acción serotoninérgica (pe, venlafaxina)⁽¹²⁰⁾. Otros factores de riesgo para la presentación del síndrome de discontinuación son los siguientes: antecedentes de síndrome de discontinuación previo, incumplimiento terapéutico, presencia de síntomas de ansiedad durante el tratamiento, pertenecer a grupos de edad extremos (niños, adolescentes, ancianos), tiempo prolongado de tratamiento⁽¹²⁰⁾. La reducción progresiva de la medicación puede prevenir su aparición; una vez instaurado debe plantearse la posibilidad de reintroducir el antidepresivo implicado o sustituirlo por otros de vida media más prolongada y, posteriormente, disminuir lentamente la sustancia.

4.2.5.3. Inhibidores de la recaptación de noradrenalina

Los efectos no deseados más frecuentes son de tipo anticolinérgico: sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria y visión borrosa. Otras molestias asociadas al tratamiento con reboxetina son el aumento de

la sudoración, insomnio, vértigo, temblores, hipotensión y taquicardia sintomática.

4.2.5.4. Moduladores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

Se han descrito somnolencia, sedación excesiva, sequedad de boca, aumento de apetito y de peso. Estos efectos suelen ser de naturaleza leve y transitoria. El 0,6% de los pacientes presentan disfunción sexual. Los síntomas cardiacos, anticolinérgicos y neurológicos se registraron con una frecuencia significativamente menor respecto de los pacientes tratados con amitriptilina⁽¹²¹⁾. Presenta una muy baja capacidad convulsivógena.

4.2.5.5. Moduladores de la recaptación serotonina

El tratamiento con trazodona puede asociarse a sedación, hipotensión ortostática, vértigo, cefalea y náuseas. Otros efectos menos frecuentes son: sequedad de boca, irritación gástrica, arritmias en pacientes con contracciones ventriculares prematuras o prolapso de la válvula mitral y casos de priapismo sin estimulación sexual. El uso de trazodona está contraindicado en el embarazo y debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y renal.

4.2.5.6. IMAOs

Los efectos adversos más comunes en el tratamiento con IMAOs son: hipotensión ortostática, cefalea, insomnio, aumento de peso, disfunción sexual (disminución de la libido, retraso en la eyaculación, anorgasmia e impotencia), edemas periféricos, activación conductual y sequedad de boca. Otros efectos no deseados son raros: parestesias, dolores musculares, confusión, mioclonías, hepatitis.

Las reacciones más graves, aunque poco frecuentes, son las crisis hipertensivas inducidas por la ingesta de alimentos ricos en tiramina (Tabla 27). Estas crisis están motivadas por la inhibición de la MAO-A intestinal que condiciona un aumento de la absorción de tiramina que actúa como agente presor. Debido a que la inhibición de la enzima se prolonga hasta dos semanas después de haber tomado la última dosis de antidepresivo, debe advertirse a los pacientes de no tomar alimentos ricos en tiramina durante el tratamiento y

Tabla 27. Alimentos ricos en tiramina.

Alto contenido en tiramina

- Alcohol (sobre todo cerveza y vino; puede consumirse pequeñas cantidades de ginebra, whisky, jerez).
- Queso añejo (fermentados o curados; permitido queso fresco, requesón, crema de queso, cantidades moderadas de mozzarella).
- Legumbres.
- Embutidos fermentados (chorizo, salami, mortadela).
- Pescado o carnes en escabeche o ahumados
- Extractos de carne o levadura.
- Cualquier alimento fermentado o maduro.
- Hígado de ternera o pollo.

Moderado contenido en tiramina

Salsa de soja	Berenjenas
Nata líquida	Espinacas
Plátanos	Ciruelas
Aguacates	Uvas
Tomates	Youghourt

Tabla 28. Fármacos a evitar durante el tratamiento con IMAOs.

No deben utilizarse nunca

- Simpaticomiméticos: noradrenalina, dopamina, isoproterenol, levodopa, anfetaminas, metilfenidato, cocaína.
- Anticatarrales: efedrina, fenilefrina, fenipropamolamina, dextrometorfán (son seguros aspirina, paracetamol)
- Antihipertensivos: α -metildopa, guanetidina, reserpina, pargilina
- Anestésicos locales que contengan adrenalina (son seguros lidocaína, procaína).
- Narcóticos (sobre todo meperidina; son más seguras codeína, morfina)
- ISRS

Usar con precaución

- Antihistamínicos
- Hidralacina
- Propanolol
- Antidepresivos heterocíclicos

hasta dos semanas después del fin del mismo, tiempo suficiente para que se resintetice la MAO intestinal. Asimismo, debe informarse del riesgo de crisis hipertensiva en caso de toma de fármacos con actividad simpaticomimética y que suelen ser de uso corriente como anticatarrales y descongestionantes nasales (Tabla 28). Ante la aparición de síntomas como cefalea, rigidez en cuello, sudor, náuseas y vómitos los pacientes deben solicitar inmediatamente asistencia médica. El tratamiento consiste en la administración de nifedipina o antagonistas α -adrenérgicos (fentolamina).

Los IMAOs están contraindicados en pacientes con feocromocitona, tirotoxicosis, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad renal, trastornos convulsivos, enfermedad cardiovascular, hipertiroidismo y diabéticos (pueden alterar las dosis requeridas de hipoglucemiantes orales). Los IMAOs se han asociado a episodios maníacos en pacientes con TB tipo I y a descompensaciones psicóticas en pacientes esquizofrénicos.

4.2.6. Intoxicación

La intoxicación por antidepresivos tricíclicos puede ser grave; probablemente, de todos los psicofármacos, los antidepresivos tricíclicos son los más peligrosos en intoxicaciones. La severidad del cuadro clínico depende de la cantidad ingerida y de la ingestión simultánea de otros fármacos que puedan potenciar sus efectos tóxicos. Hay que sospechar una intoxicación aguda por antidepresivos tricíclicos ante la tríada de alteraciones cardíacas (arritmias), alteraciones neurológicas (alteración del nivel de conciencia, convulsiones) y síntomas anticolinérgicos (ver Tabla 29).

Debido a la vida media de eliminación de los antidepresivos tricíclicos se recomienda controlar al paciente al menos durante 72 horas después de su recuperación clínica y la total normalización del electrocardiograma. El tratamiento de la intoxicación grave por antidepresivos tricíclicos debe llevarse a cabo en una Unidad de Cuidados Intensivos.

La intoxicación por IMAOs se manifiesta por un cuadro de agitación, taquipnea, hipertermia, hipertensión

Tabla 29. Manifestaciones clínicas en la intoxicación por antidepresivos tricíclicos.

Síntomas neurológicos
– Iniciales
Lenguaje verborreico
Intranquilidad, inquietud, Agitación
– Progresivas
Pérdida o fluctuaciones en el nivel de conciencia
Hiperreflexia, reflejo plantar en extensión
Alteraciones en la termorregulación
Confusión, delirium
Convulsiones
Midriasis, Coma
– Síntomas cardiovasculares
Taquicardia, Hipotensión
Cambios en la onda T
Arritmias, bloqueos conducción cardiaca
Taquicardia ventricular
– Síntomas respiratorios
Acidosis metabólica respiratoria
Depresión respiratoria
– Otros
Ileo paralítico
Retención urinaria

arterial, hiperexcitabilidad del SNC con movimientos involuntarios. Normalmente, existe un periodo asintomático de unas 6 horas desde la ingesta hasta la aparición de los primeros síntomas.

Los ISRS son fármacos bastante inocuos en caso de sobredosis e intoxicación en comparación con otros antidepresivos. Los casos registrados de muerte se han

debido a la ingesta o el efecto de otras sustancias. Los síntomas asociados son nerviosismo, temblor, náuseas, vómitos, taquicardia, agitación y convulsiones.

4.2.7. Interacciones farmacológicas

Los antidepresivos cíclicos tienen una amplia variedad de interacciones farmacológicas que pueden resultar en efectos de significación clínica (ver Tablas 30 y 31). Estos fármacos bloquean la actividad antihipertensiva de la guanetidina y de los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos. Los anticonceptivos orales pueden disminuir los niveles plasmáticos de los antidepresivos cíclicos por una inducción de las enzimas hepáticas. Por otra parte, los antidepresivos tricíclicos inhiben el metabolismo o desplazan de su fijación a proteínas plasmáticas a los anticoagulantes orales con el consiguiente riesgo de hemorragias.

Los ISRS presentan numerosas interacciones que deben conocerse. Fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina presentan una mayor riesgo de interacción farmacológica por su metabolización a través de diferentes isoenzimas del citocromo P450. Los ISRS no deben administrarse conjuntamente con oxitriptófano o con un IMAO por el riesgo de inducirse un síndrome serotoninérgico. En aquellos casos en los que se va a instaurar tratamiento con fluoxetina tras un ensayo terapéutico con un IMAO, o viceversa, debe esperarse 14 días tras la discontinuación del tratamiento con IMAO y 5 semanas después de la suspensión de la suspensión de fluoxetina. Los datos sobre la combinación con litio son contradictorios, por lo que su uso debe realizarse con precaución por el riesgo de convulsiones y síndrome serotoninérgico. En la Tabla 32 se enumeran las interacciones de mayor significación clínica de cada uno de los ISRS.

Venlafaxina presenta una débil actividad inhibitoria sobre las isoenzimas del citocromo P450 y una baja ta-

Tabla 30. Interacciones de los antidepresivos tricíclicos.

Efecto	Grupo – Fármaco
Potenciación efecto sedante	Alcohol, antihistamínicos, APS, barbitúricos
Potenciación efecto hipotensor	Alfa-metildopa, propanolol, clonidina, diuréticos, fenotiacinas
Cardiotoxicidad	Quinidina, tioridazina, pimocide
Toxicidad anticolinérgica	Antihistamínicos, antiparkinsonianos, tioridazina, antidiarreicos y antiespasmódicos

Tabla 31. Fármacos que modifican los niveles plasmáticos de los antidepresivos tricíclicos.

Incrementan los niveles	Disminuyen los niveles
Antipsicóticos	Consumo crónico de alcohol
Fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina	Barbitúricos
Disulfiram	Carbamacepina, fenobarbital, fenitoína
Glucocorticoides	Tabaco
Metilfenidato, anfetaminas	Rifampicina
Contraceptivos orales	
Salicilatos	
Tiazidas	
Hormona tiroidea	

sa de unión a proteínas plasmáticas por lo que no es previsible la aparición de interacciones de tipo farmacocinético con otras sustancias. Está contraindicado su uso con IMAOs. Se debe dejar un intervalo de aproximadamente 7 días para introducir un fármaco IMAO tras la interrupción de un tratamiento con venlafaxina.

Mirtazapina no produce una alteración significativa sobre los niveles plasmáticos de desimipramina lo que sugiere que no se producen interacciones con moléculas metabolizadas por el citocromo P450. A pesar de todo, su administración simultánea se debe realizar con precaución a la espera de estudios que aclaren de forma definitiva esta cuestión. El uso combinado con diazepam produce una reducción de las capacidades cognitivas y psicomotoras. No debe utilizarse en combinación con IMAOs ni administrarse antes de 14 días de haber retirado el tratamiento con alguno de estos antidepresivos.

Reboxetina se une extensamente a la glucoproteína ácida α_1 por lo que interacciona con otros fármacos que poseen una alta afinidad por esta proteína plasmática (propranolol, metadona, dipiridamol, imipramina, clorpromazina, lidocaína, otros anestésicos locales). Dado su mecanismo de acción, su uso asociado a IMAOs debe evitarse por el riesgo potencial de crisis hipertensivas. Asimismo, el uso conjunto con ergoderivados puede dar lugar a un incremento de las cifras tensionales arteriales.

Trazodona potencia los efectos depresores sobre el SNC de otros fármacos y del alcohol. Asimismo, el uso simultáneo de trazodona e hipertensores puede producir hipotensión arterial.

Como se ha venido comentando, los antidepresivos IMAOs presentan numerosas interacciones con los

alimentos y numerosos fármacos. En la Tabla 33 se indican las interacciones más sobresalientes.

4.3. Estabilizadores del estado de ánimo

4.3.1. Litio

4.3.1.1. Introducción

El litio fue introducido por John Cade en 1949 tras observar el efecto sedante que causaba cuando se le inyectaba a animales. Posteriormente, describió los efectos terapéuticos del litio sobre una paciente con episodios maníacos⁽¹²²⁾. El litio es un ión monovalente perteneciente al grupo de los metales alcalinos de estructura química similar al sodio.

4.3.1.2. Mecanismo de acción

No se conoce con certeza cual de los efectos neurobiológicos está relacionado con su mecanismo de acción. El litio actúa a nivel de los sistemas de segundos mensajeros, inhibiendo la activación de la adenilato ciclasa⁽¹²³⁾. Este efecto se da a unas concentraciones más altas que las utilizadas en clínica, por lo que no es probable que se relacione con el efecto terapéutico aunque sí con ciertos efectos tóxicos (inhibe la activación de la adenilato ciclasa producida por la hormona antidiurética y TSH).

El mecanismo más probable depende del turnover del fosfolípido de membrana fosfatidilinositol bifosfato (PIP₂). El litio bloquea la capacidad de las neuronas para restablecer los niveles normales de PIP₂ inhibiendo enzimas cinasas que remueven grupos fosfatos de compuestos fosfatos de inositol⁽¹²⁴⁾. El PIP₂ es hidrolizado

Tabla 32. Interacciones de los ISRS.

ISRS	Grupo – Fármaco	Efecto
Fluoxetina	Antidepresivos tricíclicos	Aumento concentraciones plasmáticas de tricíclicos
	Diacepam, alprazolam	Disminución del aclaramiento de benzodiacepinas
	APS	Inhibe metabolismo de APS
	Carbamacepina	Retraso del metabolismo carbamacepina
	Fármacos antineoplásicos	Retraso del metabolismo antineoplásicos
	Warfarina	Sin interacción
	Tolbutamida	Sin interacción
Fluvoxamina	Clorotiacida	Sin interacción
	Antidepresivos tricíclicos	Aumento concentraciones plasmáticas de tricíclicos
	Clozapina	Aumento concentraciones plasmáticas de clozapina
	Carbamacepina	Aumento concentraciones plasmáticas de carbamacepina
	Metadona	Aumento concentraciones plasmáticas de metadona
	Propranolol	Aumento concentraciones plasmáticas de propranolol
	Ateonol	Sin interacción
	Alprazolam, diacepam	Aumento concentraciones plasmáticas de benzodiacepinas
Paroxetina	Warfarina	Aumento tiempo de protrombina
	Teofilina	Aumento concentraciones plasmáticas de teofilina
	Antidepresivos tricíclicos	Antidepresivos tricíclicos
	Cimetidina	Cimetidina
	Fenobarbital, fenitoína	Fenobarbital, fenitoína
Sertralina	Fenotiacinas	Aumento de los niveles de APS
	Warfarina	Aumento del efecto anticoagulante
	Carbamacepina	Sin interacción significativa
	Litio	Aumento del temblor secundario al litio
	Tolbutamida	Sin interacción significativa
	Digoxina	Sin interacción significativa
Citalopram	Warfarina	Aumento del tiempo de protrombina
	Litio	Sin interacción
	Tricíclicos	Aumento de niveles de desimipramina, no imipramina

Tabla 33. Interacciones de los IMAOs.

Grupo – Fármaco	Efecto
Antidepresivos tricíclicos	Interacción potencialmente fatal. Sólo asociar bajo determinadas condiciones: vía oral, comienzo simultáneo y dosis bajas. Amitriptilina, trimipramina y nortriptilina son los más seguros.
ISRS	Alto riesgo de síndrome serotoninérgico.
Neurolepticos	Puede producirse un aumento del parkinsonismo y los efectos anticolinérgicos.
Bupirona	Posible aumento de la tensión arterial.
Cimetidina	Reduce la eliminación de moclobemida.
Alcohol	Potencia el efecto depresor de SNC.

en diacilglicerol e inositol trifosfato (IP₃) tras la unión del neurotransmisor al receptor. El IP₃ actúa liberando calcio de los depósitos intracelulares, interfiriendo en múltiples procesos celulares calcio-dependientes. Este efecto se produce a niveles terapéuticos.

El litio también actúa a nivel de las bombas de iones de la membrana alterando la distribución de Na⁺, K⁺ y Ca⁺⁺(125). Estos efectos se dan a niveles superiores a las concentraciones terapéuticas.

Otro posible mecanismo de acción implicado en los efectos antidepresivos de la potenciación con litio se debe al incremento de la recaptación del triptófano en las neuronas serotoninérgicas, produciéndose inicialmente una mayor liberación de serotonina en la sinapsis y a largo plazo un sistema más estable de liberación de serotonina que es menos reactivo a las fluctuaciones de los niveles de sustrato⁽¹²⁶⁾.

4.3.1.3. Características farmacocinéticas

Tras su ingesta el litio se absorbe por completo en el tracto intestinal. Al cabo de una hora y media se alcanzan los picos plasmáticos. Su distribución en el organismo es lenta y se localiza fundamentalmente en el agua corporal. El volumen corporal de distribución corresponde a un 50-90% del peso corporal (0,5-1,2 l/kg). No se une a proteínas plasmáticas ni sufre ningún proceso de metabolización. No atraviesa con rapidez la barrera hemoencefálica ni la barrera placentaria. La vida media es aproximadamente de unas 20 horas alcanzándose niveles estables al cabo de unos 5 días de toma regular. Su eliminación es casi completamente por vía renal (95%) y su aclaramiento representa un 20% del aclaramiento de creatinina. El 80% del litio filtrado por el glomérulo es reabsorbido en el túbulo proximal entrando en competencia con la reabsorción de sodio. También se excreta por la leche materna y, en cantidades insignificantes, a través del sudor y heces.

4.3.1.4. Consideraciones clínicas. Monitorización

El litio está comercializado como carbonato de litio en forma de pastillas. En otros países existen otras formas farmacéuticas como cápsulas de acción rápida o liberación retardada y soluciones orales conteniendo diversas sales (citrato de litio, glutamato, sulfato).

Antes de iniciar un tratamiento con litio debe realizarse una historia clínica médica y psiquiátrica del paciente y se deben solicitar pruebas analíticas previas entre las que se incluyen: niveles de creatinina, urea,

electrolitos, pruebas de función tiroidea, recuento sanguíneo completo, EKG y test de gestación (ante la sospecha de embarazo).

En cuanto a su dosificación, para la mayor parte de pacientes adultos se debe empezar con una dosis total 300 mg tres veces al día. Para reducir la aparición de efectos adversos suele ser útil comenzar con dosis bajas repartidas y proceder a un ascenso progresivo.

Las características del litio lo configuran como fármaco prototipo con respecto a la conveniencia de monitorizar niveles séricos: gran variabilidad interindividual en las necesidades de dosificación, rango terapéutico estrecho, relación niveles—respuesta clínica y niveles—toxicidad, y riesgo alto de intoxicación. Los niveles plasmáticos se miden en plasma, ya que los niveles en saliva, lágrimas y hematies no superan clínicamente a los habituales. Su determinación permite determinar la dosis diaria necesaria para el control de la sintomatología. Para ello, el paciente debe estar con una dosis estable durante cinco días y la muestra de sangre debe obtenerse 12 horas después de la última toma en un régimen de 2-3 tomas. Con los preparados de liberación lenta los niveles son un 30% mayores que con preparados de liberación normal.

Se han propuesto diversos protocolos de predicción de dosis que en general han sido pocos aceptados por dos motivos: la determinación es relativamente sencilla y rápida y, por otra parte, el aumento rápido de dosis asociada a este tipo de protocolos suele provocar efectos secundarios, sobre todo de tipo gastrointestinal, que pueden incidir en un mal cumplimiento terapéutico.

En pacientes ancianos o con sospecha de enfermedad renal previa, las dosis iniciales deben ser menores y el control de los niveles más estrecho.

Una vez alcanzados niveles estables y las dosis adecuadas según la indicación clínica, es necesario realizar controles periódicos de función renal y tiroidea al menos cada seis y de niveles plasmáticos de litio cada 3-4 meses.

4.3.1.5. Indicaciones y usos terapéuticos

4.3.1.5.1. Trastorno bipolar

La eficacia del litio en el control a corto y largo plazo del TB ha quedado suficientemente demostrada.

Tratamiento de la manía aguda. El litio tiene un efecto antimaniaco, si bien la evidencia de una respuesta terapéutica puede precisar de 2-3 semanas;

por este motivo, habitualmente se asocian otros fármacos con acción antimaniaca (benzodicepinas, APS) para controlar de forma inmediata el cuadro clínico. Los estudios informan de un porcentaje del 60-90% de pacientes maniacos que responden al litio⁽⁶⁷⁾. En la Tabla 34 se enumeran los predictivos de respuesta al litio en la manía⁽⁶⁷⁾. Los niveles plasmáticos adecuados para la fase aguda se sitúan entre 0,8-1,2 mEq/l; raramente es preciso alcanzar niveles de 1,5 mEq/l⁽¹²⁷⁾.

Tratamiento profiláctico. Se ha demostrado que el tratamiento a largo plazo con litio disminuye el número, la frecuencia y la gravedad de los episodios maniacos y depresivos en el TB⁽¹²⁶⁾. La profilaxis con litio puede incidir en un mejor curso y pronóstico, si bien en sólo el 50-60% de los casos se consigue un control significativo de sus síntomas.

La indicación de tratamiento de mantenimiento o profiláctico con litio se basará en:

- 1) la gravedad de los episodios previos;
- 2) número y frecuencia de episodios;
- 3) forma de inicio (debut brusco);
- 4) grado de cumplimiento de tratamientos previos;
- 5) historia médica del paciente.

Como criterio general, está indicado el tratamiento profiláctico después del segundo episodio maniaco o depresivo y tras un primer episodio maniaco en los siguientes casos: historia familiar de TB, ausencia de factores estresantes, alta gravedad, edad mayor de 30 años, sexo varón, debut brusco, alto riesgo de suicidio⁽⁸¹⁾.

Los niveles terapéuticos efectivos en la fase de

Tabla 34. Predictores de respuesta al litio en la manía.

- Predominio de la euforia sobre la disforia
- Curso con manía precediendo a depresión
- Pocos episodios depresivos previos
- Recuperación interepisódica completa
- Antecedentes familiares de primer grado de trastorno afectivo
- Ausencia de: ciclación rápida, abuso de sustancias.

mantenimiento se sitúan entre 0,6-1,2 mEq/l⁽¹²⁹⁾.

En casos de falta de respuesta (20-30% de los pacientes), puede sustituirse o añadirse carbamazepina o ácido valproico.

4.3.1.5.2. Trastorno depresivo

Si bien el litio no es el fármaco de elección en el tratamiento de los cuadros depresivos mayores, sí puede tener un efecto potenciador en pacientes que no han respondido al tratamiento con antidepresivos⁽¹³⁰⁾. Además, se ha evidenciado un efecto preventivo en pacientes con depresiones unipolares con carácter cíclico⁽¹³¹⁾.

4.3.1.5.3. Trastorno esquizoafectivo

Los datos actuales apoyan la utilidad del litio, solo o asociado a APS, en pacientes con trastorno esquizoafectivo.

4.3.1.5.4. Esquizofrenia

El litio puede mejorar los síntomas esquizofrénicos en un 20-50% de los pacientes si se asocian a los APS⁽¹³²⁾. La eficacia no parece estar relacionada con la presencia o ausencia de síntomas afectivos.

4.3.1.5.5. Conducta agresiva

La acción antiagresiva de litio se ha demostrado en pacientes con esquizofrenia, población reclusa, pacientes con retraso mental, niños con trastornos de conducta, epilepsia y lesiones cerebrales (en estos últimos se ha evidenciado una menor eficacia)^(133,134).

4.3.1.5.6. Bulimia nerviosa

En la bulimia el litio es eficaz en algunos pacientes⁽¹³⁵⁾. Debe siempre considerarse que la frecuencia de vómitos, abuso de laxantes y diuréticos puede plantear serios problemas en el mantenimiento de los niveles de litio en márgenes no tóxicos.

4.3.1.5.7. Otras indicaciones

Se ha informado de respuesta eficaz en el trastorno disfórico premenstrual, el trastorno límite de personalidad y en el consumo compulsivo de alcohol⁽¹³⁶⁾.

4.3.1.6. Contraindicaciones

Las principales contraindicaciones del litio se relacionan con la presencia de enfermedad renal, cardíaca o situaciones clínicas en las que existan alteraciones hidroelectrolíticas.

No debe prescribirse litio en pacientes con un deterioro grave o fluctuante de la función renal; en estos casos, es preferible utilizar otros timolépticos como el ácido valproico.

Puesto que el litio puede alterar la función del nodo sinusal está contraindicado su uso en enfermos con disfunción sinusal.

El hipotiroidismo no es una contraindicación absoluta siempre que el trastorno hormonal sea adecuadamente tratado y controlado.

Por último, su utilización durante el embarazo se ha asociado a un mayor riesgo de malformación congénita (4-12% frente a 2-4% de los grupos control)⁽¹³⁷⁾, siendo la más frecuente la malformación cardíaca conocida como anomalía de Ebstein (0,1-0,7% frente a 0,01% de la población general)⁽¹³⁷⁾. La consideración de retirada del tratamiento en la mujer embarazada debe sopesarse con el riesgo, para la madre y el feto, de una caída por la suspensión.

4.3.1.7. Efectos secundarios

El tratamiento con litio está condicionado por su estrecho margen terapéutico y por la posibilidad de un cuadro de intoxicación aun a niveles considerados como terapéuticos. En la Tabla 35 se apuntan algunas indicaciones en el abordaje y manejo clínico de los efectos adversos más comunes.

4.3.1.7.1. Efectos gastrointestinales

Son los efectos más frecuentes y comunes: náuseas, vómitos, diarrea, anorexia.

4.3.1.7.2. Efectos neurológicos

Se ha asociado temblor, fatiga y debilidad muscular y deterioro cognitivo leve (bradipsicocinesia, alteraciones de memoria), disartría, ataxia. Suelen estar asociados a niveles tóxicos, aunque también puede aparecer dentro de los márgenes normales. Su intensificación debe alertarnos de la posibilidad de una intoxicación. Ante un deterioro cognitivo se deben considerar otras causas concomitantes (hipotiroidismo, cuadro de pseudodemencia depresiva, fármacos anticolinérgicos).

4.3.1.7.3. Efectos renales

La poliuria y la polidipsia secundaria son de los efectos secundarios más importantes y molestos. Presenta una incidencia del 2-35% y puede ser conflictivo en el 25-35% de los pacientes (diuresis de 5-6 l/d), originando insomnio, deshidratación y riesgo de intoxicación por litio. El mecanismo etiológico se relaciona con la capacidad de del litio para reducir la respuesta del túbulo renal distal a la hormona antidiurética con la consiguiente pérdida de líquidos. Por otra parte, el litio interviene en los mecanismos centrales de la sed condicionando un cuadro de polidipsia y poliuria secundaria.

El efecto renal más grave, pero poco frecuente, es la aparición de glomerulonefritis de cambios mínimos, nefritis intersticial y fracaso renal.

Tabla 35. Control de efectos adversos del litio.

Gastrointestinales	Tomar después comidas, descenso dosis, tomas más frecuentes.
Temblor	Descenso dosis, propranolol (40-100 mg/d).
Aumento de peso	Dieta, ejercicio regular; suspender litio.
Edema	Espirinolactona (50 mg/d); suspender litio. Control litemia.
Poliuria-polidipsia	Amilorida (5-10 mg/d); descenso litio. Control litemia.
Hipotiroidismo	Levotiroxina 50-200 mg/d, control TSH. No precisa suspensión litio.
Psoriasis, pérdida de pelo	Valoración por dermatólogo.
Arritmias cardíacas	Valorar suspensión litio.

4.3.1.7.4. Efectos endocrinológicos

El litio puede inducir la aparición de un descenso transitorio de los niveles de hormonas tiroideas circulantes. En el 5-10% de los pacientes desarrollan un bocio y en el 7-9% un hipotiroidismo benigno. Este efecto se relaciona con la acción del litio sobre la adenilato-ciclasa sensible a la hormona estimulante del tiroides (TSH) disminuyendo la respuesta del tiroides a su estimulación hipofisaria⁽¹³⁸⁾. Habitualmente no se acompaña de clínica manifiesta, si bien ha de pensarse en este efecto ante la presencia de recaídas depresivas, cuadros depresivos resistentes, ciclaciones rápidas y deterioro cognitivo. Deben hacerse una monitorización periódica de la función tiroidea (cada 6-12 meses).

También se asocia frecuentemente a un aumento de peso como consecuencia de la influencia sobre el metabolismo de los carbohidratos o por inducción de edema intersticial.

4.3.1.7.5. Efectos cardiovasculares

Se han descrito alteraciones electrocardiográficas asociadas a la terapia con litio: aplanamiento e inversión de la onda T (benignos), depresión del segmento ST y prolongaciones del intervalo QT (estas últimas suelen darse en niveles tóxicos)⁽¹³⁹⁾. El mecanismo implicado es el desplazamiento del potasio por litio a nivel intracelular. Las arritmias son raras y se presentan en enfermos cardiopatas o en tratamiento con otros fármacos arritmogénicos (p. e., antidepresivos tricíclicos). Clínicamente se manifiesta por síncope y, más raramente, con cuadro de insuficiencia cardiaca congestiva.

4.3.1.7.6. Efectos dermatológicos

Las reacciones dermatológicas más frecuentes son acné, erupciones maculopapulares y pérdidas de cabello. Rara vez aparecen reacciones graves como la dermatitis exfoliativa. Durante el tratamiento con litio se puede inducir o empeorar un cuadro de psoriasis.

4.3.1.7.7. Otros

Leucocitosis periférica, aumento de las cifras de glucemia basal y síntomas de parkinsonismo.

4.3.1.8. Intoxicación

La intoxicación por litio es una urgencia médica y puede provocar daños neuronales permanentes y coma. Los primeros signos y síntomas de intoxicación son temblor intenso, disartria y ataxia. En fases más avanzadas aparecen manifestaciones neurológicas como fluctuaciones en el nivel de conciencia, fasciculaciones musculares, mioclonías, convulsiones y coma (ver Tabla 36).

Aunque existe una correlación entre niveles séricos de litio y efectos tóxicos debe tenerse en cuenta que el nivel sérico no constituye una prueba confirmatoria ni definitiva de toxicidad, ya que algunos efectos tóxicos se manifiestan a niveles aparentemente terapéuticos, especialmente en pacientes geriátricos.

Ante la sospecha de una intoxicación por litio se deben poner en marcha de forma inmediata las siguientes medidas diagnósticas y terapéuticas:

- Examen físico y neurológico completo.
- Determinación de los niveles séricos de litio, electrolitos, función renal y EKG.
- Si la ingesta ha sido reciente: lavado gástrico y administración de carbón activado.
- Mantener el equilibrio hidroelectrolítico.

Tabla 36. **Intoxicación por litio.**

Intoxicación leve - moderada

(litemia: 1,5-2,0 mEq/l)

- Náuseas, vómitos, sequedad de boca, dolor abdominal.
- Ataxia, vértigo, habla farfullante, letargia, nistagmus.

Intoxicación moderada-grave

(litemia: 2.0-2,5 mEq/l)

- Anorexia, vómitos persistentes.
- Visión borrosa, fasciculaciones, mioclonías.
- Hiperreflexia, movimientos coreoatetoides.
- Crisis convulsivas, delirium, estupor, coma.
- Hipotensión, arritmias, fracaso cardiocirculatorio.

Intoxicación grave

(litemia > 2,5 mEq/l)

- Convulsiones oliguria, fracaso renal.
- Muerte.

- Diuresis forzada (discutida por algunos autores):
- En caso de litemias superiores a 4 mEq/l: hemodiálisis. Repetir cada 6 o 10 horas hasta conseguir niveles no tóxicos.

Como medida preventiva se debe llevar a cabo una labor psicoeducativa con el paciente informándole de los signos y síntomas precoces de la intoxicación y sobre las circunstancias que pueden incrementar el riesgo de toxicidad como escasa ingesta de líquidos, sudoración profusa o ingesta excesiva de sal.

4.3.1.9. Interacciones

Las principales interacciones del litio quedan recogidas en la Tabla 37.

4.3.2. Carbamazepina

4.3.2.1. Introducción

La carbamazepina (CBZ) es un compuesto tricíclico de estructura similar a la imipramina que posee actividad anticonvulsiva y timoléptica.

4.3.2.2. Mecanismo de acción

Las propiedades anticonvulsivas de la CBZ está mediada por mediados por los llamados receptores periféricos de las benzodiazepinas (presentes tanto en el cerebro como a nivel periférico), la potenciación de receptores α_2 -adrenérgicos o la estabilización de los canales de sodio voltaje dependientes que secundaria-

Tabla 37. Principales Interacciones del Litio.

Grupo farmacológico	Efectos en litemia	Observaciones
Diuréticos		
- Tiazídicos, Asa, Ahorradores de potasio	Aumenta	Aumento reabsorción tubular litio
- Osmóticos, inh. Anhidrasa carbónica	Disminuye	Aumento excrección renal litio
Antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, naproxeno, indometacina)	Aumenta	Aumento reabsorción tubular litio
Corticoides	Disminuye	Aumento eliminación renal litio
Xantinas (cafeína, teofilina)	Disminuye	Aumento eliminación renal litio
Antibióticos (tetraciclina)	Aumenta	Efecto nefrotóxico antibiótico
Fármacos cardiovasculares		
- Digoxina	Desconocido	Casos confusión y bradicardia
- Inhibidores ECA	Aumenta	Casos nefrotoxicidad
- Verapamil, metildopa	Desconocido	Casos neurotoxicidad
APS	Aumento litemia intraeritrocitaria	Casos de neurotoxicidad
Anticonvulsivantes		
- Carbamazepina	Desconocido	Sinergia terapéutica, casos neurotoxicidad
- Fenitoína	Posible aumento	Toxicidad por litio y cambios en niveles de fenitoína
Otros		
- Alcohol (intoxicación)	Aumenta	
- Bicarbonato sódico	Disminuye	Alcaliniza orina

mente inhiben los canales de calcio⁽¹⁴⁰⁾. Este efecto es de inicio más rápido que el efecto antimaniaco. El mecanismo de acción en los trastornos afectivos está relacionado con el fenómeno de kindling y la estabilización del sistema límbico⁽¹⁴¹⁾.

4.3.2.3. Características farmacocinéticas

La administración vía oral de CBZ conlleva un absorción lenta y errática condicionada por la escasa solubilidad acuosa de la CBZ. Los picos plasmáticos se obtienen aproximadamente a las 6 horas (intervalo 2-8 horas) y después de 3-4 días con dosis mantenidas se consiguen niveles plasmáticos estables. Presenta una distribución amplia en el organismo con un promedio del volumen aparente de distribución del orden de 1-2 l/kg. La fracción libre en plasma es del 25%, aunque existen marcadas diferencias interindividuales (10-50%) atribuibles a las concentraciones de albúmina y α -1-gluco-proteínas. La vida media de CBZ tras una dosis única es de 35 horas (rango 18-55 horas), mientras que en la administración crónica se reduce a 5-20 horas. Este hecho se debe a una autoinducción de su propio metabolismo que es máxima al mes de tratamiento. CBZ se metaboliza a nivel hepático (citocromo P450); sus metabolitos 10- y 11- epóxido muestran actividad anticonvulsiva (se desconoce acción eutimizante). El aclaramiento de CBZ está determinado fundamentalmente por su metabolismo hepático de modo que menos del 2% de la dosis se excreta inalterada vía renal. También se excreta en la leche materna.

4.3.2.4. Consideraciones clínicas. Monitorización

El inicio de tratamiento con CBZ requiere una evaluación psiquiátrica y médica en la que debe incluirse el registro de antecedentes sobre enfermedad hepática, hematológica o cardíaca y la obtención de datos analíticos (hemograma, fórmula leucocitaria, recuento plaquetario, pruebas de función hepática, electrolitos, EKG en mayores de 40 años o en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente).

Las dosis de inicio recomendadas se sitúan en 200 mg dos veces al día con incrementos progresivos a un ritmo de 200 mg cada 2-4 días hasta alcanzar la dosis terapéutica final. El ajuste de dosis se hará en función de los niveles plasmáticos; se recomienda titular concentraciones plasmáticas entre 4–12 μ g/ml (rango de dosis entre 400-1.600 mg/d) después de una dosis mantenida

durante al menos 5 días. En caso de suspensión, no es necesario una disminución progresiva de las dosis⁽¹⁴²⁾. En la Tabla 38 se exponen criterios de suspensión del tratamiento con CBZ.

A largo plazo debe monitorizarse analíticamente parámetros hematológicos y de función hepática. Se indica la conveniencia de obtener datos de las tres series hematológicas cada dos semanas durante los dos primeros meses y, posteriormente, trimestral; en caso de la función hepática se solicitarán pruebas al menos cada seis meses. Algunos autores cuestionan monitorización hematológica al no asegurar la detección precoz de una discrasia sanguínea. A este respecto, inciden sobre el componente psicoeducativo con el paciente.

4.3.2.5. Indicaciones y usos terapéuticos

La principal y primera indicación clínica registrada de CBZ es su uso en la epilepsia del lóbulo temporal⁽¹⁴³⁾. Su utilización en la práctica psiquiátrica es posterior y se viene realizando desde hace años.

4.3.2.5.1. Trastorno bipolar

CBZ es eficaz en el tratamiento del episodio maniaco agudo y en la prevención de recaídas depresivas y maníacas del TB tipo I^(144,145). Puede combinarse con antipsicóticos para el control de los síntomas maníacos agudos y con otros eutimizantes (litio, ácido valproico) en casos de refractariedad o falta de eficacia en la profilaxis de nuevos episodios⁽⁵⁵⁾. Las dosis más habituales en esta indicación oscilan entre 600-1.200 mg/d, para obtener valores comprendidos entre 6 y 15 μ g/ml. Se ha informado de algunos predictivos de respuesta, si bien al-

Tabla 38. Criterios de suspensión de carbamacepina.

Leucocitos < 3.000 mm ³
Eritrocitos < 4,0 mill/mm ³
Hematocrito < 32%
Hemoglobina < 11 mg/dl
Plaquetas < 100.000/mm ³
Reticulocitos < 0,3%
Fe plasmático < 150 mg/dl
Niveles de transaminasas > 3 veces rango normal

Tabla 39 Predictores de respuesta a la CBZ en la manía.

Manía disfórica
Ciclación rápida
Ausencia de antecedentes familiares
Alteraciones electroencefalográficas
Manía secundaria a enfermedad orgánica

gunos autores cuestionan su especificidad⁽⁶⁷⁾ (Tabla 39).

4.3.2.5.2. Esquizofrenia

Algunos datos avalan su eficacia en combinación con agentes antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo, sobre todo en aquellos pacientes con predominio de síndrome clínico positivo⁽¹⁴⁶⁾. En este ámbito, se ha comprobado cierta utilidad en el control de la agitación y la conducta agresiva⁽¹⁴⁷⁾.

4.3.2.5.3. Trastorno depresivo

Su eficacia en el tratamiento de los cuadros depresivos mayores es más limitado y se aportan cifras de respuesta en el 25-30% de los pacientes. La CBZ puede representar una opción terapéutica en pacientes con depresión resistente que no mejoran con antidepresivos y otros tratamientos biológicos y con una periodicidad alta de los episodios depresivos⁽¹⁴⁸⁾.

4.3.2.5.4. Trastorno del control de impulso

En algunos pacientes no psicóticos (trastorno expósito intermitente, trastorno de personalidad borderline) CBZ es útil para el control de la conducta impulsiva y agresiva⁽¹⁴⁹⁾.

4.3.2.5.5. Abstinencia de alcohol

Varios estudios han sugerido la eficacia de CBZ en la desintoxicación y en el tratamiento de los síntomas de abstinencia por alcohol u otras sustancias ansiolíticas-sedantes (p. e., benzodiacepinas)⁽¹⁵⁰⁾. Las dosis recomendadas para esta indicación es de 800 mg/d.

4.3.2.5.6. Otras indicaciones

CBZ es el fármaco de elección en la neuralgia del trigémino y una alternativa en el control del dolor neuropático secundario a procesos como la diabetes, esclerosis múltiples o la neuralgia postherpética.

4.3.2.6. Contraindicaciones

La carbamazepina está contraindicada en pacientes con antecedentes de bloqueo aurículo-ventricular o alteraciones hematológicas. Se debe tener precauciones en pacientes con enfermedad hepática (suelen ser necesarios 1/3 de las dosis y debe vigilarse la función hepática), glaucoma, hipertrofia prostática, diabetes o historia de abuso de alcohol. Su uso durante el embarazo se asocia con anomalías craneofaciales menores y espina bífida⁽¹⁵¹⁾.

4.3.2.7. Efectos adversos

Las reacciones adversas más frecuentes son: vértigos, somnolencia, inestabilidad, náuseas y vómitos. Suelen aparecer al inicio del tratamiento y pueden reducirse o evitarse comenzando con dosis menores y aumentos más progresivos.

Los efectos secundarios más graves se dan a nivel del sistema hematopoyético, piel y conducción cardíaca (Tabla 40).

4.3.2.7.1. Hematológicos

El efecto hematológico más frecuente es de carácter benigno y consiste en una disminución del recuento leucocitario manteniéndose por encima de una cifra total de 3.000/mm³. Las discrasias sanguíneas graves (anemia aplásicas, agranulocitosis, pancitopenia) se dan en un caso de cada 20.000 pacientes tratados⁽¹⁵²⁾. Se discute sobre la utilidad de un control periódico de las cifras de las tres series. Los pacientes deben ser advertidos de los síntomas de alarma que puedan hacer sospechar la presencia de una discrasia sanguínea: fiebre, odinofagia, úlceras bucales, debilidad inhabitual, petequias, tendencia al sangrado.

Ante la aparición de una depresión medular se debe suspender la carbamazepina, realizar recuentos de células hemáticas diariamente y solicitar la valoración de un especialista en Hematología.

Tabla 40. Efectos secundarios y toxicidad de la carbamazepina.

A dosis habituales	No Relacionados con dosis habituales	Idiosincrásicos
Vértigos Ataxia Torpeza motora Sedación Disartria Diplopia Náuseas y vómitos Leucopenia reversible	Temblor Trastornos memoria Episodios confusionales Trastornos conducción cardíaca	Rush cutáneo Opacidades lenticulares Hepatitis Discrasias sanguíneas

4.3.2.7.2. Cutáneos

En las fases iniciales puede aparecer prurito y erupción en el 10% de los pacientes. Aunque más raros, se han documentado efectos dermatológicos graves con riesgo vital: dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica⁽¹⁵³⁾. En estos casos, se debe proceder a la suspensión del tratamiento. Otros efectos descritos son: alteraciones en la pigmentación en la piel, alopecia, diaforesis, exacerbación de lupus eritematoso disseminado.

4.3.2.7.3. Cardiovasculares

La carbamazepina interfiere la conducción cardíaca retrasando la progresión del estímulo de la aurícula al ventrículo (bloqueo A-V). Clínicamente, se han descrito: insuficiencia cardíaca congestiva, edema, agravamiento de hipertensión arterial, síncope.

4.3.2.7.4. Gastrointestinales

Se dan en forma de náuseas, vómitos, molestias gástricas, dolor abdominal, alteraciones en el ritmo intestinal, anorexia, sequedad de boca, glositis y estomatitis.

Durante el tratamiento (primer mes de tratamiento) puede presentarse una hepatitis grave idiosincrásica con elevación de transaminasas, fosfatasa alcalina y colestasis⁽¹⁵⁴⁾. Las elevaciones leves o moderadas no precisan de una suspensión del tratamiento; en el supuesto de superar tres veces debe retirarse el tratamiento de forma permanente (potencialmente mortal).

4.3.2.7.5. Neurológicos

Habitualmente se manifiestan en forma de mareos, somnolencia, torpeza motora y ataxia. En algunos casos, se dan episodios confusionales. Los pacientes ancianos, con alteraciones cognitivas y la administración concomitante de otras sustancias (litio, APS) aumentan la incidencia de estos cuadros agudos.

4.3.2.7.6. Metabólicos

La CBZ tiene propiedades antidiuréticas que pueden conducir a disminuciones del nivel sérico de sodio; generalmente, no tienen repercusión si bien se pueden dar hiponatremias severas.

4.3.2.8. Intoxicación

Los primeros síntomas aparecen en las tres horas siguientes a la ingestión. El cuadro clínico se caracteriza por somnolencia, estupor, nistagmus, discinesias faciales, hipo o hipertensión, hipotermia, bloqueo A-V, crisis convulsivas, coma y depresión respiratoria. El curso depende de la cantidad ingerida (la mínima dosis letal conocida es inferior a 60 g), la ingesta conjunta de otras sustancias o tóxicos y la rapidez con la que se consiga eliminar el fármaco. Algunos autores proponen el tratamiento con flumazenil. La diálisis sólo está indicada en intoxicaciones severas asociadas a fracaso renal agudo.

4.3.2.9. Interacciones

Se ha señalado la aparición de neurotoxicidad en pacientes tratados simultáneamente con CBZ y litio,

APS, verapamil o nifedidpina. También interacciona con los anticonceptivos orales por lo que debe advertirse de un mayor riesgo de metrorragias o probabilidad de embarazo (ver Tabla 41)^(155,156).

4.3.3. Ácido valproico

4.3.3.1. Introducción

El ácido valproico es un fármaco anticonvulsivante que desde hacía años se venía utilizando para la epilepsia. Desde su introducción se han llevado a cabo estudios que concluyen positivamente sobre su efecto en el TB, de forma que se equipara al litio en eficacia y se presenta como una sustancia más segura.

4.3.3.2. Mecanismo de acción

Se han propuesto varios mecanismos de acción posibles, aunque el efecto eutimizante se relaciona con una activación del sistema gabaérgico y una estabilización de la membrana mediada por los canales de sodio⁽¹⁵⁷⁾.

4.3.3.3. Características farmacocinéticas

El valproato sódico se absorbe completamente a nivel en tracto gastrointestinal en forma de ácido valproico. Los picos plasmáticos se alcanzan a las 1-2 horas

de la ingesta (más demorados en las formulaciones de liberación retardada). Los alimentos pueden enlentecer su absorción si bien no alteran la cantidad total de fármaco absorbido. La unión a proteínas plasmáticas es elevada (90%), aunque disminuye en concentraciones elevadas. Su vida media se sitúa en torno a 6-16 horas, siendo necesario la administración de al menos tres dosis para evitar descensos en los niveles. Su metabolismo tiene lugar a nivel hepático mediante glucuronoconjugación y oxidación; algunos de sus metabolitos muestra actividad farmacológica. La eliminación es fundamentalmente renal.

4.3.3.4. Consideraciones clínicas. Monitorización

La planificación del tratamiento con valproico debe ir precedida de una valoración médica que incluya la determinación basal de los niveles de transaminasas. La dosificación se inicia con dosis bajas y ascensos graduales para reducir la incidencia de efectos adversos. Una posible pauta es el inicio con dosis de 200 mg dos o tres veces al día e incrementos posteriores de 250 mg cada 3 días. Se recomienda ajustar las dosis hasta alcanzar niveles entre 50-100 µg/ml; no obstante, la dosis final vendrá determinada por la respuesta clínica pudiéndose llegar a niveles de 125-150 µg/ml. Los efectos terapéuticos aparecen a las 2-3 semanas de tratamiento.

4.3.3.5. Indicaciones y usos terapéuticos

4.3.3.5.1. Trastorno bipolar tipo I y II

Varios estudios respaldan la utilidad del ácido valproico en el tratamiento de la manía aguda y como terapia de mantenimiento para la profilaxis de nuevos episodios al disminuir la frecuencia, gravedad y duración de nuevos episodios maníacos^(158,159). Entre los factores predictores de respuesta se citan la ciclación rápida, manía mixta o disfórica, trastorno afectivo de origen orgánico, retraso mental y comorbilidad con trastorno de angustia⁽⁶³⁾. Muchos autores consideran el ácido valproico de primera línea. La asociación con litio u otros anticonvulsivantes es una alternativa en aquellos casos en los que no responda a la monoterapia⁽¹⁶⁰⁾.

4.3.3.5.2. Trastorno esquizoafectivo

Los datos de la eficacia del ácido valproico en esta indicación no están claramente establecidos,

Tabla 41. Interacciones de CBZ con significación clínica.

Influencia de otras sustancias sobre CBZ	
Aumento de niveles de CBZ y toxicidad	
Eritromicina	Verapamilo
Vacuna gripe	Viloxacina
Isoniacida	Diltiazem
Aumento de niveles de CBZ sin toxicidad	
Cimetidina	Ácido valproico
Propoxifeno	Nicotinamida
Influencia de CBZ sobre otras sustancias	
Disminución de niveles o efectos de:	
Clonacepam	Antidepresivos tricíclicos
Ciclosporina	Ácido valproico
Dexametasona	Warfarina
Haloperidol	Etosuximida
Teofilina	Anticonceptivos orales

aunque se ha mostrado útil en algunos casos⁽¹⁶¹⁾. La asociación a otros fármacos anticonvulsivos, litio o antipsicóticos atípicos puede incrementar su efecto terapéutico.

4.3.3.5.3. Otras indicaciones

El uso del ácido valproico en otras patologías queda relegado a situaciones en las que no se ha respondido a otros tratamientos. Entre las patologías en las que se ha sugerido su uso se encuentran: agitación en niños y pacientes con demencia, trastorno límite de personalidad, trastorno explosivo intermitente, abstinencia de alcohol y ansiolíticos, dolor crónico y trastorno por estrés postraumático.

4.3.3.6. Contraindicaciones

El ácido valproico no debe utilizarse en pacientes con enfermedad o compromiso de la función hepática. La administración durante el primer trimestre de embarazo se ha relacionado con defectos de cierre en el tubo neural (espinia bífida) por lo que debe evitarse su uso⁽¹⁶²⁾.

4.3.3.7. Efectos secundarios

La terapia con ácido valproico suele ser bien tolerada y segura. Los efectos más frecuentes son de intensidad leve, si bien se han asociado casos infrecuentes con alto riesgo vital.

4.3.3.7.1. Efectos gastrointestinales

Son las reacciones adversas más comunes y se caracterizan por la presencia de náuseas, vómitos y diarrea. El tratamiento con cimetidina puede aliviar estas molestias. Aunque son raros, se han registrado casos de pancreatitis con resultado de muerte⁽¹⁶³⁾.

4.3.3.7.2. Efectos hepáticos

En el 5-40% de los casos se da una elevación de los niveles de transaminasas que suele ser asintomática y dosis dependiente. No precisa de la retirada del tratamiento. Cuadros de insuficiencia hepática mortal han sido descritos en algunos casos por lo que está indicado una monitorización de las enzimas hepáticas mientras el paciente tome el tratamiento⁽²⁷⁰⁾.

4.3.3.7.3. Efectos neurológicos

Puede aparecer temblor, sedación y somnolencia, marcha atáxica y disartria. La asociación de propanolol mejora el temblor. Es preceptivo informar de los efectos sedantes para la adopción de precauciones en actividades como la conducción o manejo de maquinaria peligrosa.

4.3.3.7.4. Efectos endocrinológicos

Principalmente produce un aumento de peso en el tratamiento a largo plazo. Es de difícil tratamiento y su control pasa por la realización de dieta y ejercicio.

4.3.3.7.5. Efectos dermatológicos

En el 5% de los casos existe un alopecia parcial. Es más frecuente entre pacientes con hipotiroidismo.

4.3.3.7.6. Efectos hematológicos

A dosis altas se han registrado trombocitopenia y disfunción plaquetaria. En pacientes que estén en tratamiento anticoagulante debe controlarse los tiempos de coagulación antes y después del inicio del tratamiento.

4.3.3.8. Sobredosis e intoxicación

Los casos de intoxicación por valproato se caracterizan por la presencia de somnolencia, confusión, hiporreflexia, taquicardia, depresión respiratoria y coma. Existe algunas comunicaciones sobre la respuesta al tratamiento con naloxona.

4.3.3.9. Interacciones

Las interacciones del ácido valproico con otras sustancias vienen determinadas por su elevada tasa de fijación a proteínas plasmáticas y la inducción de enzimas hepáticas. Ácido valproico puede aumentar los efectos anticoagulantes como warfarina, por lo que deben ser controladas estrechamente las dosis al inicio del tratamiento. Por otra parte, los niveles de fenitoína pueden disminuir cuando se administra de forma conjunta con valproato. La asociación con carbamazepina requiere ajuste de dosis de valproico al descender los niveles co-

mo consecuencia de la inducción enzimática. Finalmente, el tratamiento concomitante con antipsicóticos puede potenciar el efecto sedante y la exacerbación de síntomas adversos extrapiramidales.

4.3.4. Ansiolíticos

4.3.4.1. Introducción

Se conocen como fármacos ansiolíticos las sustancias que alivian, reducen o eliminan los signos y síntomas asociados a los estados de ansiedad. Bajo este término se incluyen un grupo heterogéneo de sustancias entre las que se pueden incluir los barbitúricos, las benzodiazepinas (BDZs), la bupirona y algunos fármacos antidepresivos. Nos centraremos en el estudio de las benzodiazepinas ya que la utilización de los barbitúricos y bupirona como agentes anti-ansiedad ha quedado anulado o muy reducido.

4.3.4.2. Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son fármacos agonistas de los receptores del GABA_A que por su elevado índice terapéutico y un menor potencial de abuso se han situado entre las sustancias de primera línea en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Además de sus efectos ansiolíticos, presenta acciones sedantes, anticonvulsivantes y relajantes musculares lo que permite su utilización en diferentes indicaciones psiquiátricas y no psiquiátricas.

4.3.4.2.1. Clasificación

Químicamente, las benzodiazepinas constan de un anillo benzénico fusionado a un anillo diazepina de siete lados. Las benzodiazepinas de uso clínico tiene un segundo anillo benzénico en la posición 5 del anillo diazepínico. Según el tipo de sustitución en el anillo de diazepina las benzodiazepinas se clasifican en:

- a) 2-ceto-benzodiazepinas (diazepam, cloracepato dipotásico).
- b) 3-hidroxi-benzodiazepinas (oxacepam, loracepam).
- c) triazolobenzodiazepinas (alprazolam, triazolam).

Clonacepam se clasifica como un derivado del nitrógeno por el grupo nitroso presente en el anillo benzénico.

4.3.4.2.2. Mecanismo de acción

Las benzodiazepinas ejercen su acción a través de receptores específicos del SNC situados en la membrana celular. Estas sustancias se fijan a un componente del receptor GABA_A aumentando así la afinidad del receptor por el neurotransmisor. Esta unión favorece la entrada de cloro dentro de la célula que se hiperpolariza y como consecuencia generando una inhibición de la actividad neuronal⁽¹⁶⁴⁾. Se han identificado dos subtipos de receptores benzodiazepínicos que median diferentes efectos clínicos: omega₁ (implicados en los efectos hipnóticos) y omega₂ (relacionados con efectos a nivel de la memoria, cognición y control motor)⁽¹⁶⁵⁾.

4.3.4.2.3. Características farmacocinéticas

Las benzodiazepinas se absorben rápida y ampliamente en el tracto gastrointestinal. El cloracepato dipotásico sufre una modificación a desmetildiazepam, formula bajo la que es absorbido. Sólo loracepam tiene una absorción segura por vía intramuscular; el resto presentan una absorción lenta y errática. Por su elevada liposolubilidad alprazolam, diazepam, loracepam y triazolam muestran un absorción y acción más rápidas por lo que deben considerarse en el tratamiento de las crisis de ansiedad. Tras la absorción sufren una circulación entero-hepática con un segundo pico plasmático a las 6-10 horas de su administración.

La unión a proteínas plasmáticas alcanza cifras por encima de un 80% y se distribuyen extensamente en el organismo por su lipofilia (volúmenes de distribución de 0.3-21/kg). Las benzodiazepinas atraviesan fácilmente la placenta y son excretadas en la leche materna con el consiguiente riesgo de teratogenicidad e intoxicación en el recién nacido.

La vida media difiere según las características químicas: las 2-ceto tienen semividas plasmáticas de 30 a 100 horas, las 3-hidroxi una vida media de 10-30 horas y las triazolobenzodiazepinas entre 10-24 horas.

Las benzodiazepinas se metabolizan a nivel hepático por procesos de desmetilación, hidroxilación y otros mecanismos oxidativos dando lugar a metabolitos activos que mediante glucurononconjugación son convertidos en compuestos solubles eliminables vía renal.

4.3.4.2.4. Recomendaciones generales de uso clínico

La prescripción de benzodiazepinas debe ser cuidadosa debiéndose identificar la presencia de un síndrome susceptible de mejorar y descartándose causas médicas o tóxicos-medicamentosas. Por otra parte, se deben considerar otras medidas terapéuticas no farmacológicas previa o simultáneamente al uso de las benzodiazepinas. Es preciso informar a los pacientes de los efectos sedantes y la potencialidad de abuso.

La duración del tratamiento se valorará de forma individualizada, no obstante, se recomienda evaluar mensualmente la necesidad de mantener o reducir su dosificación. Si una benzodiazepina provoca efectos

adversos intolerables o no es eficaz después de 2-3 semanas de tratamiento, debe valorarse el tratamiento con otra benzodiazepina de perfil farmacocinético diferente. Ante una falta de respuesta, una mejoría parcial o una duración prolongada del tratamiento se reconsiderará el diagnóstico y se descartarán causas médicas o patologías psiquiátricas comórbidas.

En la actualidad disponemos de una amplia gama de benzodiazepinas que difieren entre sí por su vida media, el tiempo de inicio de su efecto ansiolítico y su potencia (Tabla 42). No existen evidencias de que una benzodiazepina sea clínicamente superior a otra. El uso de una benzodiazepina de vida de media larga o corta está asociado a una serie de ventajas e inconvenientes que se tendrán en cuenta en el momento de la elección (Tabla 43).

Tabla 42. Benzodiazepinas.

Fármaco	Dosis equivalentes	Dosis (mg/d)	Velocidad Absorción	Vida Media
Clordiazepóxido	10	15-100	Intermedia	30-100
Cloracepato Dipotásico	75	7,5-60	Rápida	30-100
Diacepam	5	2,0-60	Rápida	30-100
Halazepam	20	60-160	Intermedia-lenta	30-100
Prazepam	10	20-60	Lenta	30-100
Quazepam	5	7,5-30	Rápida	50-160
Flurazepam	5	15-30	Rápida	50-160
Clonazepam	0,5	0,5-10	Rápida	18-50
Alprazolam	0,5	0,5-6	Intermedia	6-20
Lorazepam	1	2,0-6	Intermedia	10-20
Oxazepam	15	30-120	Intermedia-lenta	8-12
Temazepam	5	15-30	Intermedia	8-20
Triazolam	0,25	0,125-0,250	Rápida	1,5-5
Midazolam	1,25-1,7	7,5-45 parenteral	Intermedia	2-3

Tabla 43. Ventajas / Inconvenientes del uso de BDZs

	BZDs vida media corta	BZDs vida media larga
Ventajas	No acumulación del fármaco Menor incidencia de sedación	Dosis menos frecuentes Concentraciones plasmáticas más estables Menor probabilidad de abstinencia
Inconvenientes	Dosis más frecuentes Abstinencia más probable y grave Insomnio y ansiedad de rebote Amnesia anterógrada	Acumulación del fármaco Riesgo de alteraciones psicomotoras Incremento de sedación

Las dosis se ajustarán optimizando los efectos terapéuticos y minimizando los efectos adversos. Al inicio las dosis deben ser bajas (10-15 mg/d de diacepam o equivalentes) y se incrementarán lentamente en función del efecto terapéutico.

La retirada del tratamiento se realizará de forma progresiva (25% de la dosis total por semana) hasta la suspensión del tratamiento. El control de síntomas asociadas a la retirada y el apoyo psicoterapéutico contribuyen a un cumplimiento adecuado de la finalización del tratamiento.

4.3.4.2.5. Indicaciones y usos terapéuticos

Las benzodiacepinas presentan una serie de propiedades (ansiolítica, hipnótica, miorelajante y anti-convulsivante) que son comunes a todas ellas, si bien cada una en particular muestra un perfil diferente de dichos efectos. Este rasgo característico determinará su indicación y posología.

4.3.4.2.5.1. Trastorno de pánico

Las BDZs están indicadas en el tratamiento agudo de la crisis de angustia y en el tratamiento a largo plazo del trastorno de pánico previniendo la aparición de nuevas crisis^(166,167). Producen un efecto terapéutico rápido, evidenciándose mejoría clínica en la primera semana de tratamiento. En la actualidad, está muy extendido su uso combinado con fármacos antidepresivos de acción serotoninérgica (p. e., ISRS). Así, se inicia el tratamiento con benzodiacepinas y antidepresivo, se mantienen las dosis de benzodiacepinas durante 4-12 semanas y se retiran lentamente mientras se continúa con el antidepresivo cuyo inicio de acción se demora en el tiempo. Alprazolam, loracepam y clonacepam han demostrado en diferentes estudios e informes su utilidad en el control del trastorno de pánico.

Se recomiendan dosis de inicio de 1-1,5 mg/d de alprazolam repartidos en tres o cuatro tomas que debería aumentarse hasta 4-5 mg/d (algunos autores marcan 10 mg/d como máximo) a intervalos de 0,5 mg/d. Existe en el mercado una fórmula retardada de alprazolam que permite una dosificación en 2-3 tomas al día disminuyendo la incidencia de ansiedad de rebote. La duración del tratamiento una vez conseguido el efecto terapéutico debe mantenerse, en general, durante 8-12 meses.

4.3.4.2.5.2. Trastorno de ansiedad generalizada

Las benzodiacepinas son de primera elección en este trastorno. Las dosis deben ser las suficientes como para aliviar la mayoría de los síntomas (rango entre 10-30 mg de diacepam o equivalentes). La duración media suele ser entre 2 y 6 semanas, periodo durante el cual deben ponerse en marcha otras medidas psicoterapéuticas.

4.3.4.2.5.3. Fobias

La técnica psicoterapéutica conductual de exposición es el tratamiento de elección en las fobias, si bien la asociación de benzodiacepinas puede estar indicado en aquellas situaciones en las que el cuadro ansioso asociado incapacita gravemente al paciente y en las fases iniciales de la exposición⁽¹⁶⁸⁾.

4.3.4.2.5.4. Trastorno por estrés postraumático

Este trastorno se suele asociar a una amplia variedad de síntomas ansiosos e insomnio por lo que el uso transitorio de benzodiacepinas con efecto sedante y/o hipnótico puede ser beneficioso. Dosis bajas de diacepam suprimen algunos fenómenos no deseados del estadio IV no-REM (pesadillas, terrores nocturnos, somnolencias).

4.3.4.2.5.5. Trastorno de ansiedad orgánico

Se inscriben en este apartado los trastornos de ansiedad inducido por sustancias y los debidos a una enfermedad médica. Además de las medidas terapéuticas específicas de cada caso puede ser necesario la prescripción de benzodiacepinas para conseguir un control adecuado de la psicopatología ansiosa.

4.3.4.2.5.6. Trastornos del sueño

El tratamiento inicial del insomnio ha de basarse en el estudio y en la corrección de los factores etiológicos. Una primera cuestión es verificar que el insomnio no sea síntoma de una patología médica o psiquiátrica. En este caso, el tratamiento adecuado sería el específico para la patología y esperar la resolución del insomnio. Ante un insomnio de cierta gravedad o que permanece en el tiempo deberá realizarse un tratamiento con hipnóticos.

De modo genérico, puede indicarse que un hipnótico sólo debería ser utilizado cuando los trastornos del sueño afectan gravemente al paciente y cuando han fracasado otros tipos de medidas incluidas la adopción de determinadas normas higiénicas del sueño. Su uso debe limitarse al menor tiempo posible, de forma intermitente y siempre bajo supervisión médica.

Todas las benzodiacepinas tienen un efecto inductor del sueño dependiente de la dosis. (Tabla 44). Los fármacos de elección son: flurazepam, flunitrazepam, nitrazepam, triazolam, loprazolam y lormetazepam. Dosis equivalentes a 5 mg de diazepam suelen ser necesarias como dosis de inicio. Recientemente se han comercializado hipnóticos no benzodiacepínicos (zolpidem, zopiclona) con efecto selectivo a nivel de los receptores omega₁ y con una menor incidencia de efectos adversos del tipo somnolencia y deterioro de la función mnésica.

4.3.4.2.5.7. Trastornos adaptativos con síntomas emocionales ansiosos

La farmacoterapia con benzodiacepinas en este trastorno reactivo a una circunstancia estresante psicosocial identificable puede ser beneficiosa de forma transitoria. La necesidad de un mantenimiento más prolongado debe hacer replantear el diagnóstico.

4.3.4.2.5.8. Manía aguda

Clonazepam puede ser efectivo en el control de los síntomas maníacos agudos en dosis que oscilan entre 2 y 14 mg/d^(170,171).

Tabla 44. Dosis Iniciales de las BDZs hipnóticas.

Benzodiacepina	Dosis (mg)
Diazepam	5
Flurazepam	15
Flunitrazepam	1
Nitrazepam	5
Lorazepam	1
Lormetazepam	1
Triazolam	0,25
Ketazolam	15
Loprazolam	1

4.3.4.2.5.9. Síndrome de abstinencia alcohólica

El tratamiento y la prevención del síndrome de abstinencia alcohólica son indicaciones para el uso de benzodiacepinas⁽¹⁷²⁾. En casos leves las dosis entre 10-30 mg/d de diazepam o equivalentes vía oral suelen ser suficientes. En casos de delirium tremens el tratamiento debe llevarse a cabo en régimen hospitalario para una evaluación médica y un tratamiento adecuado de las posibles complicaciones asociadas al síndrome. Puede ser necesaria la administración por vía intravenosa, en cuyo caso debemos tener disponible flumazenil para contrarrestar de forma inmediata posibles efectos adversos graves (depresión respiratoria). Las dosis se encuentran en un rango entre 30-100 mg de diazepam o equivalentes repartidas en varias tomas. Una alternativa muy adecuada es lorazepam por sus peculiaridades metabólicas. Para evitar el desarrollo de cuadro de encefalopatía aguda (síndrome de Wernicke-Korsakof), en el tratamiento de cualquier cuadro de abstinencia alcohólica es preceptivo administrar vitamina B1 (tiamina) al inicio de la terapia y, sobre todo, antes de administrar glucosa.

4.3.4.2.5.10. Síndrome ansioso asociado a otro trastorno psiquiátrico

Con relativa frecuencia los cuadros depresivos se acompañan de síntomas ansiosos por lo que es útil el uso de benzodiacepinas para mejorar o aliviar estos síntomas hasta el inicio de acción terapéutica del antidepresivo. Alprazolam ha demostrado cierta eficacia en cuadros depresivos (no graves) a dosis entre 1,5-4,5 mg/d⁽¹⁷³⁾.

4.3.4.2.5.11. Otras indicaciones

a) Psiquiátricas:

- Acatisia (diazepam 5-20 mg/d).
- Agitación en episodios psicóticos (lorazepam intramuscular).
- Catatonia (lorazepam).

b) No Psiquiátricas:

- Medicación anestésica o preanestésica (midazolam en algunos procedimientos diagnósticos por su efecto amnésicos).
- Epilepsia (clonazepam).
- Rejalante muscular (diazepam).

4.3.4.2.6. Efectos secundarios

Los pacientes con hepatopatías y los ancianos tienen mayor probabilidad de padecer efectos adversos y signos de toxicidad.

4.3.4.2.6.1. Efectos neuropsicológicos

La somnolencia es el efecto adverso más común asociado al tratamiento con benzodiazepinas (10%). Otros molestias posibles son: mareos, ataxia, déficit de concentración y atención, déficits mnésicos leves (se asocia a benzodiazepinas de alta potencia y vida media corta). Se han comunicado la presencia de cuadros confusionales, sobre todo, en pacientes con mermas cognitivas (pe, ancianos).

Estos efectos son dosis dependiente y remiten cuando se disminuye o suprime el fármaco. Después de una semana de tratamiento suele haber cierta tolerancia y su intensidad disminuye o remiten. Es preciso advertir a los pacientes de la posibilidad de aparición de estos efectos por el riesgo que conlleva actividades como la conducción o el manejo de maquinaria peligrosa⁽¹⁷⁴⁾.

4.3.4.2.6.2. Efectos cardio-respiratorios

Las benzodiazepinas tienen un amplio rango terapéutico y son raros los casos de depresión respiratoria que suelen asociarse a un uso intravenoso. Enfermos con broncopatías crónicas y apnea del sueño puede sufrir alteraciones clínicamente significativas en la función respiratoria cuando toman dosis altas de benzodiazepinas.

4.3.4.2.6.3. Efectos conductuales

Se han informado de casos de excitación, agitación y hostilidad paradójicas. Es más frecuente en pacientes con lesiones cerebrales⁽¹⁷⁵⁾.

4.3.4.2.6.4. Efectos mnésicos

El uso de benzodiazepinas se asocia a un deterioro de la memoria anterógrada⁽¹⁷⁶⁾. Este efecto parece depender de la dosis y puede aparecer en las primeras horas de la toma. Puede aparecer con cualquier benzodiazepina⁽¹⁷⁷⁾.

4.3.4.2.7. Intoxicación

Las benzodiazepinas son fármacos seguros en caso de sobredosis. Los cuadros de intoxicación se caracterizan por la presencia de somnolencia excesiva, habla farfullante, ataxia, hiporreflexia, disnea, depresión res-

piratoria y coma. El tratamiento consiste en medidas de sostén y la administración de flumazenil intravenoso (antagonista benzodiazepínico específico) a dosis de 0,2 mg intravenoso cada 30-60 segundos hasta un máximo de 3 mg.

4.3.4.2.8. Contraindicaciones

Las contraindicaciones del uso de benzodiazepinas se recogen en la Tabla 45.

4.3.4.2.9. Dependencia y síndrome de abstinencia

Las benzodiazepinas pueden producir dependencia con riesgo de aparición de un síndrome de abstinencia cuando se suspenden bruscamente. El desarrollo de un síndrome de abstinencia depende de varios factores entre los que podemos citar: larga duración del tratamiento, dosis altas, suspensión brusca, vida media corta y alta potencia relativa de la sustancia⁽¹⁷⁸⁾.

El cuadro clínico se corresponde con una estimulación β -adrenérgica: ansiedad, disforia, insomnio, temblor, sudoración, mareos, cefaleas, espasmos musculares, náuseas, taquicardia, palpitaciones, hipertensión arterial sistólica, hiperestesia sensorial, desrealización, despersonalización. En casos graves pueden darse episodios confusionales y convulsiones.

Los primeros síntomas se dan a las 24-48 horas tras la suspensión del fármaco de vida media corta y a los 2-5 días para los de vida media larga.

Ha de diferenciarse el síndrome de abstinencia de una recurrencia de los síntomas ansiosos. Habitualmente, el cuadro de abstinencia se caracteriza por síntomas que el paciente no ha experimentado previamente.

Tabla 45. Contraindicación para el uso de benzodiazepinas.

Absolutas
Alergia a benzodiazepinas Glaucoma de ángulo cerrado Hipotonía muscular, miastenia gravis o coma
Relativas
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Embarazo

Para su tratamiento se han utilizado carbamazepina, clonidina, antidepresivos y propanolol con resultados satisfactorios⁽¹⁷⁹⁾.

4.3.4.2.10. Interacciones

El uso conjunto con otros fármacos o sustancias depresoras centrales como alcohol, antihistamínicos, analgésicos opiáceos, anestésicos, algunos antidepresivos y antipsicóticos puede producir una potenciación del efecto sedante. La absorción puede verse interferida por los alimentos y el uso de antiácidos. Cimetidina, disulfiram y los estrógenos aumentan los niveles de las 2cetobenzodiazepinas por competición enzimática a nivel microsomal. Por otra parte, las benzodiazepinas pueden aumentar los niveles de fenitoína y digoxina.

CONCEPTOS PROPIOS DEL CAPÍTULO

Abreviaturas

5-HT	serotonina
AMPA	ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico
APS	antipsicóticos
BDZs	benzodiazepinas
CBZ	carbamazepina
CYP	citocromo P ₄₅₀
DSM	manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales
EKG	electrocardiograma
GABA	ácido gamma aminobutírico
IMAOs	inhibidores de la monoaminoxidasa
IRNA	inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina
IRSNa	inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina
ISRS	inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
LCR	líquido cefalorraquídeo
NMDA	n-metil-D-aspartato
SNC	sistema nervioso central
SPECT	tomografía computerizada de fotón simple
TAC	tomografía axial computerizada
TB	trastorno bipolar
TDM	trastorno depresivo mayor
TEC	terapia electroconvulsiva
TEP	tomografía por emisión de positrones
TOC	trastorno obsesivo-compulsivo
TSH	hormona estimulante del tiroides

BIBLIOGRAFÍA

1. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 6ª ed. New York: Oxford university Press, 1991.
2. Feinberg TE, Farah MJ. *Behavioral Neurology and Neuropsychology*. New York: McGraw Hill, 1997.
3. Bloom FE, Kupfer DJ. *Psychopharmacology, Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press, 1995.
4. Elsworth JD, Roth RH. *The Dopamine Receptors*. Totowa: Human Press, 1995.
5. Dilsaver SC. Antipsychotic agents: A review. *Am Fam Physician* 1993; 47:199.
6. Benkelfat C. Serotonergic mechanisms in psychiatric disorders: new research tools, new ideas. *International Clinical Psychopharmacology* 8 (suppl 2):53-56.
7. Agranoff BW. Learning and memory. En: *Basic Neurochemistry*. Siegel, Albers, Agranof, Kartzman (Eds): 1981; 765-786.
8. Coyle JT, Price DL, DeLong MR. Alzheimer's disease: a disorder of cholinergic innervation of cortex. *Science* 1983; 219:1184-1190.
9. Uhde TW, Tancer ME. Benzodiazepine receptor agonist and antagonist. En: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 6ª ed. HI Kaplan, BJ Sadock, editors, p 1993. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995.
10. Schoepp D, Conn DJ. Metabotropic glutamate receptors in brain function and pathology. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14:13-17.
11. Baldridge EB, Bessen HA. Phencyclidine. *Emerg Med Clin North Am* 1990; 8:541.
12. Hokfelt T. Neuropeptides in perspective: the last ten years. *Neuron* 1991; 7:867-879.
13. Meltzer HY: Biological studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13:77-100.
14. Delgado P, Price L, Heninger G, et al. Neurochemistry. En: E. Paykel (Ed.). *Honadbook of affective disorders*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1992; 219-253.
15. Cacabelos R. Enfermedad de Alzheimer: Alternativas clínico-terapéuticas. *Med Clin* 1988; 91:454-474.
16. Beal MF, Mazurek MF; Substance P-like inumno-reactivity is reduced in Alzheimer's disease cerebral cortex. *Neurology* 1987; 37:1205-1209.
17. Davis KL, Khn RS, Ko G, et al. Dopamine in

- schizophrenia: review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1474-1486.
18. Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, et al. Antipsychotic drug doses and neuroleptic-dopamine receptors. *Nature* 1976; 261:717-719.
 19. Snyder SH. Catecholamines in the brain as mediators of amphetamine psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27:169-179.
 20. Maas JW, Contreras SA, Miller AL, et al. Studies of catecholamine metabolism in schizophrenia/psychosis: I. Neuropsychopharmacology 1993; 8:97.
 21. Andreasen NC, Rezaei K, Alliger R, et al. Hypofrontality in neuroleptic-naïve patients and in patients with chronic schizophrenia: assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:943-958.
 22. Meltzer HY. Biological studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13:77-100.
 23. Pakkenberg B. Pronounced reduction of total neuron number in medioorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:1023-1028.
 24. Bogerst B, Lieberman JA, Ashari M, et al. Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1993; 33:236.
 25. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36:735-755.
 26. Szymanski S, Kane JM, Lieberman JA. A selective review of biological markers in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1991; 17:99.
 27. Gur RE, Pearlson GD. Neuroimaging in schizophrenia research. *Schizophr Bull* 1993; 19:337.
 28. Andreasen NC, Smith MR, Jacoby CG, et al. Ventricular enlargement in schizophrenia: definition and prevalence. *Am J Psychiatry* 1982; 139:292-296.
 29. Andreasen NC, Nasrallah Ha, Dunn V, et al. Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:136-144.
 30. Sedvall G. The current status of PET scanning with respect to schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1992; 7:41.
 31. Manschreck TC. Delusional disorder: the recognition and management of paranoia. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl 3):32-38.
 32. Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenonema in Alzheimer's disease, I: disorders of thought content. *Br J Psychiatry* 1990; 157:76-81.
 33. Schildkraut JJ. The catecholamines hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122:509-514.
 34. Brown S-L, Bleich A, van Praag HM. The pathogenesis of depression: reconsideration of neurotransmitter data. En: *Handbook of Depression and Anxiety*. Edited by den Boer JA, Sitsen JM. New York, Marcel Dekker, 1994, pp 317-347.
 35. Rush AJ, Giles DE, Schlessler MA, et al. Dexamethasone response, thyrotropin-releasing hormone stimulation, rapid eye movement latency, and subtypes of depression. *Biol Psychiatry* 1997; 41:915-928.
 36. Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. Conditioning, sensitization and kindling: Implications for the course of affective illness. En: Post RM, Ballenger JD, eds. *The neurobiology of mood disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984; 432-466.
 37. Dolan RJ, Calloway SP, Mann H. Cerebral ventricular size in depressed subjects. *Psychol Med* 1985; 15:873-878.
 38. Dupont RM, Jernigan TL, Butters N, et al. Subcortical abnormalities detected in bipolar affective disorder using magnetic resonance imaging: clinical and neuropsychological significance. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:55-59.
 39. Bonne O, Krausz Y, Gorfine M, et al. Cerebral hypoperfusion in medication resistant, depressed patients assessed by Tc99m HMPAO SPECT. *J Affect Disord* 1996; 41:163-171.
 40. Buchsbaum MS, Wu J, Siegel BV, et al. Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. *Biol Psychiatry* 1997; 41:15-22.
 41. Altemus M, Swedo SE, Leonard HL, et al. Changes in cerebrospinal fluid neurochemistry during treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:794-803.
 42. Hollander E, DeCaria CM, Nitsescu A, et al. Serotonergic function in obsessive-compulsive disorder: Behavioral and neuroendocrine responses to clonidine and comparison to healthy controls. *Psychiatry Res* 1991; 37:161-177.

43. Swedo SE, Leonard HL, Kruesi MJP, et al. Cerebrospinal fluid neurochemistry in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:29-36.
44. Baxter LR, Schwartz JM, Bergman KS, et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:681-689.
45. Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF, et al. Gilles de la Tourette's and obsessive-compulsive disorder: evidence supporting a genetic relationship. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:1180-1182.
46. Flor-Henry P, Yevall L, Koles L, et al. Neuropsychological and power spectral EEG investigations of the obsessive-compulsive syndrome. *Biol Psychiatry* 1979; 14:119-130.
47. Turner S, Beidel S, Nathan R. Biological Factors in obsessive-compulsive disorder. *Psychol. Bull* 1985; 97:430-450.
48. Liebowitz MR, Fyer AJ, Mcgrath P, et al. Lactate provocations of panic attacks, II: biochemical and physiological findings. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:709-719.
49. Hollander E, Simeon D, Gorman J. Trastornos de ansiedad. En: Hales R, Yudofsky S, Talbott J. *Tratado de Psiquiatría*. Editorial Masson. Barcelona, 2000; 563-631.
50. Papp LA, Gorman JM. Generalized anxiety disorder. En: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1995; 1236.
51. Wu JC, Buchsbaum MS, Hershey TG, et al. PET in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 1991; 29:1188.
52. American Psychiatric Association: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4ª ed. Masson. Barcelona, 1995.
53. Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, et al. Lifetime prevalence of specific Psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:949-958.
54. Kaplan HI, Sadock B. Schizophrenia. En: Kaplan HI, Sadock B. *Synopsis of Psychiatry*, 8ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
55. Lieberman JA. Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: a rationale end hypothesis. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl 11):68-71.
56. Lamb HR. Some reflections on treating schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:1077-1011.
57. Brockington IF, Left JP. Schizoaffective psychosis: definitions and incidence. *Psychol. Med* 1979; 9:91-99.
58. Clayton PJ. Schizoaffective disorders. *J Nerv Ment Dis* 1982; 170:646-650.
59. Kendler KS. Demography of paranoid psychosis (delusional disorder): a review and comparison with schizophrenia and affective illness. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:890-902.
60. Winokur G. Delusional Disorder (paranoia). *Compr Psychiatry* 1977; 18:511-521.
61. Falret JP. Mémoire sur la folie circulaire, forme de maladie mentale caractérisée par la reproduction successive et régulière de l'état maniaque, de l'état mélancolique, et d'un intervalle lucide plus o moins prolongué. *Bulletin de l'Académie de Médecine* 19854; 19:382-415.
62. Baillarger L. De la folie à double forme. *Ann Med Psychol* 1854; 6:367-391.
63. Olie JP, Brochier T, Bouvet O, et al. La conception actuelle des troubles de l'humeur: incidence sur la prise en charge thérapeutique. *Encephale* 1992; 18:55-63.
64. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, et al. Long-term outcome of episodes of major depression. *JAMA* 1984; 252:788-792.
65. Mueller TI, Leon AC. Recovery, chronicity and levels of psychopathology in major depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19:85-102.
66. Vieta E. Predicción de recaídas en los trastornos bipolares. En: Vallejo J, ed. *Update Psiquiatría* 1997. Masson. Barcelona, 1997; 101-111.
67. Vieta E. Tratamiento. En: Vieta E. *Abordaje actual de los trastornos bipolares*. Masson. Barcelona, 1999; 19-92.
68. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Result from Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 4.
69. Kaplan HI, Sadock B. Anxiety disorders. En: Kaplan HI, Sadock B. *Synopsis of Psychiatry*, 8ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
70. Regier DA, Boyd JH, Burke JD, et al. One-month prevalence of mental disorders in the United States, based on five Epidemiologic Catchment Area sites. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 45:977-986.
71. Hollingsworth CE, Tanguay PE, Groosmas L, et al.

- Long-term outcome of obsessive-compulsive disorder in childhoods. *J Am Acad Chil Psychiatry* 1980; 19:134-144.
72. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, et al. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:1094-1099.
73. Vallejo J. Clínica de los trastornos obsesivo-compulsivos. En: Vallejo J, Berrios G. *Estados obsesivos*, 2ª ed. Masson. Barcelona, 1995.
74. Goodwin D, Guze SB, Robins E. Follow-up studies in obsessional neurosis. *Arch Gen Psychiatry* 1969; 20:182-187.
75. Rasmussen SA, Tsuang MT. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. A review. *J Clin Psychiatry* 1984; 45:450-457.
76. Snyder SH. Neurotransmitters and CNS diseases: schizophrenia. *Lancet* 1982; 2:970-973.
77. Farde L, Wiesel FA, Stone-Elander S, et al. D₂ dopamine receptors in neuroleptic-naïve schizophrenic patients. A positron emission tomography study with [¹¹C] raclopride. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:213-219.
78. Seeman P, Lee T, Cahu-Wong, et al. Antipsychotic drug dose and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 1976; 261: 717-719.
79. Kandel ER. Disorders of thought: schizophrenia. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM eds. *Principles of Neural Science*, 3ª ed. New York: Elsevier. 1996.
80. Gupta S, Masand PS. Olanzapine: Review of its pharmacology and indications in clinical practice. *Prim Psychiatry* 1997; 4:73.
81. Kaplan HI, Sadock B. Biological therapies. En: Kaplan HI, Sadock B. *Synopsis of Psychiatry*, 8ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
82. Vega M. Antipsicóticos atípicos. En: *Guía terapéutica de las esquizofrenias*. Chinchilla A. Masson. Barcelona, 2000.
83. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (suppl):1-63.
84. Kane JM. Treatment-resistant schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 35-40.
85. Carpenter WT, Buchanan RW. Schizophrenia. *N Engl J Med* 1994; 330:681-690.
86. Kissling W (ed): *Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia*. Berlin: Springer-Verlag, 1991.
87. Schooler NR, Kane JM, Marder SR, et al. Efficacy of clozapine versus haloperidol in a long-term clinical trial: preliminary findings. *Schizophr Bull* 1995; 15: 165.
88. Perry PJ, Alexander B, Liskow B. *Psychotropic drug handbook*. Cincinnati: Harvey Whitney Books. 1981.
89. Weiner WJ, Luby ED. Tardive akathisia. *J Clin Psychiatry* 1983; 44:417-419.
90. Goetz CG, Klawans HL. Drug-induced extrapyramidal disorders: a neuropsychiatric interface. *J Clin Psychopharmacol* 1981; 1:297-303.
91. Fenton WS, Wyatt RJ, McGlashan TH. Risk factors for spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 643-650.
92. Barnes TRE. Tardive dyskinesia: risk factors, pathophysiology and treatment. En: Granville-Grossman K (ed). *Recent Advances in Clinical Psychiatry*. Edinburg: Churchill-Livingstone. 1988.
93. Lieberman JA, Saltz BL, Johns CA, et al. The effects of clozapine on tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1993; 150:966-968.
94. Devinsky O, Pacia SV. Seizures during clozapine therapy. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:153-156.
95. American Medical Association. Antipsychotic drugs, in *Drug Evaluations Annual*. Chicago, 1995.
96. Shader RI, Grenblatt DJ. A possible new approach to the treatment of neuroleptic malignant syndrome (ed). *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12:155.
97. Jeeva MV, Benson R. Phenothiazines and the electrocardiogram. *Postgraduate Medical Association* 1975; 51:65-68.
98. Lieberman JA. Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs: a review of compounds in use and development. *Br J Psychiatry* 1993; 163:7-18.
99. Marder SR: Clinical experience with risperidone. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:57-61.
100. Beasley CM, Tollefson G, Tran P, et al. Olanzapine versus placebo and haloperidol-acute phase results of the North American double-blind olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996; 144:111-123.
101. Alvir Jm, Lieberman JA, Safferman AZ, et al. Clozapine-induced agranulocytosis: incidence and risk factors in the United States. *N Eng J Med* 1993; 329:161-167.

102. Mackay AVP. Antischizophrenic drugs. En: Tyrer PJ (ed): *Drugs in psychiatric practice*. London: Butterworths, 1982.
103. Kane JM, Lieberman JA (eds). *Adverse effects of psychotropic drugs*. New York: Guilford Press, 1992.
104. Aizenberg D, Zemishlany Z, Dorfman-Etrog, et al. Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:137-141.
105. Hollister LE, Csernansky JG. *Clinical Pharmacology of psychotherapeutic drugs*. New York: Churchill Livingstone. 1990.
106. Frazer A. Antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 9-25.
107. Consensus Development Panel: NIMH/NIH Consensus Development Conference Statement: mood disorders: pharmacologic prevention of recurrences. *Am J Psychiatry* 1985; 142:469-476.
108. Maj M, Veltro F, Pirozzi R, et al. Pattern of recurrence of illness after recovery from an episode of major depression: a prospective study. *Am J Psychiatry* 1992; 149:795-800.
109. Solomon DA, Bauer MS. Continuation and maintenance pharmacotherapy for unipolar mood disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1993; 16:515-540.
110. Frank E, Kupfer DJ, Perel Jm, et al. Three year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:1093-1099.
111. Thase ME, Simons AD, McGreary, et al. Relapse after cognitive behavior therapy of depression: potential implications for longer courses of treatment. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1046-1052.
112. Glassman AH, Roose SP. Delusional depression. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:424-427.
113. Kupfer DJ, Frank E, Perel Jm. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:769-773.
114. American Psychiatric Association. *Psychiatric Self-Assessment & Review*. Washington DC and London: American Psychiatric Press, 1999.
115. Preskorn SH, Burke M. Somatic therapy for major depressive disorder: selection of an antidepressant. *J Clin Psychiatry* 1992; 53:10.
116. Hyman SE, Arana GW. *Handbook of psychiatric drug therapy*. Boston: Little Brown company, 1991.
117. Ananth J, Pecknold JC, Van Den Steen N, et al. Double-blind comparative study of clomipramine and amitriptyline in obsessive neurosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1981; 5: 257-262.
118. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, et al. A 1 year double-blind placebo-controlled fixed dose study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10:57-65.
119. Metz A, Shader RI. Adverse interactions encountered when using trazodone to treat insomnia associated with fluoxetine. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5:191-194.
120. Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP. Serotonine reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16:356-362.
121. Bremner JD. A double blind comparison of mirtazapine, amitriptyline, and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:519-525.
122. Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949; 36:349-352.
123. Jope RS, Williams MB. Lithium and brain signal transduction systems. *Biochem Pharmacol* 1994; 47:429-441.
124. Manji HK, Chen G, Shimon H, et al. Guanine nucleotide-binding proteins in bipolar affective disorder: effect of long-term lithium treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:135-144.
125. Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR. Neural and development actions of lithium: A unifying hypothesis. *Cell* 1989; 146:1251.
126. De Montigny C, Courmoyer G, Morissette R, et al. Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant depression: correlations with the neurobiological actions of tricyclic antidepressant drugs and lithium ion on the serotonine system. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:1327.
127. Goodwin FK, Zis A. Lithium in the treatment of mania: comparisons with neuroleptics. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36:840.
128. Coppen A, Noguera R, Bailey J, et al. Prophylactic lithium in affective disorders: controlled trial. *Lancet* 1971; 2:275-279.
129. Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, et al. Comparison of standard and low levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med* 1989; 321:1498-1493.
130. Ontiveros A, Fontaine R, Elie PL, et al. Refractory

- depression: the addition of lithium to fluoxetine or desipramine. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83: 188-192.
131. Consensus Development Panel. Mood Disorders: pharmacologic prevention of recurrences. *Am J Psychiatry* 1985; 142:469-476.
 132. Delva NJ, Letemendia FJJ. Lithium treatment in schizophrenia and schizoaffective disorders. *Br J Psychiatry* 1982; 141: 387-400.
 133. Haas JF, Cope N. Neuropharmacologic management of behavior sequelae in head injury: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 1985; 66:472-474.
 134. Williams KH, Goldstein G. Cognitive and affective responses to lithium in patients with organic brain syndrome. *Am J Psychiatry* 1979; 136:800-803.
 135. Hsu LK. Treatment of bulimia with lithium. *Am J Psychiatry* 1984; 141:1260.
 136. de la Fuente JR, Morse RM, Niven RG, et al. A controlled study of lithium carbonate in the treatment of alcoholism. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:177.
 137. Weinstein MR. The international register of lithium babies. *Drug Info J* 1976; 2:94.
 138. Johnson FN. Lithium-endocrine interactions. En: Johnson FN (ed). *Lithium and the endocrine system*. Basel: Karger, 1988.
 139. Tikian AG, Schroeder JS, Kao JJ, et al. The cardiovascular effects of lithium in man. A review of the literature. *Am J Med* 1976; 61:665-670.
 140. Pos RM, Ballenger JC, Uhde TW, et al. Efficacy of carbamazepine in manic-depressive illness: implications for underlying mechanisms. En: Post RM, Ballenger JC. *Neurobiology of mood disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984.
 141. Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: a review treatment- *Am J Psychiatry* 1980; 137:782-790.
 142. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:74-81.
 143. Elphick M. Clinical issues in the use of carbamazepine in psychiatry: a review. *Psychol Med* 1989; 19:591-604.
 144. Post RM. Mood disorders: Somatic treatment. En: Kaplan HI, Sadock BJ (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry* 6th edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995; 1152-1177.
 145. Ballenger JC. The clinical use of carbamazepine in affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 13-19.
 146. Sramek J, Herrera J, Costa J, et al. A carbamazepine trial in chronic, treatment-refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1988; 145:748.
 147. Yudofsky SC, Hales RE, Ferguson T. *What you need to know about psychiatric drugs*. New York: Grove Weindenfeld, 1991.
 148. Small JG. Anticonvulsants in affective disorders. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26:25-36.
 149. Gardner DL, Cowdry RW. Positive effects of carbamazepine on behavior dyscontrol in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143:519.
 150. Malcom R, Ballenger JC, Sturgis Et, et al: Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry* 1989; 146:617.
 151. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Eng J Med* 1991; 324:674-677.
 152. Joffe RT, Post RM, Roy-Byrne PP, et al. Haematological effects of carbamazepine in patients with affective illness. *Am J Psychiatry* 1985; 142:1196.
 153. Patterson JF. Stevens-Johnson syndrome associated with carbamazepine therapy. *J Clin Psychopharmacol* 1985; 5:185.
 154. Zucker P, Daum F, Cohen M. Fatal carbamazepine hepatitis. *J Pediatr* 1977; 91:667.
 155. Coulam CB, Annegers JF. Do anticonvulsants reduce the efficacy of oral contraceptives? *Epilepsia* 1979; 20:519-525.
 156. Ketter TA, Flockhart DA, Post RM, et al. The emerging role of cytochrome P450 3A in psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15:387-398.
 157. Emrich HM, von Zerssen D, Kissling W, et al. Therapeutic effect of valproate in mania. *Am J Psychiatry* 1995; 152:413-418.
 158. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. Efficacy of divalproex versus lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994; 271:918-924.
 159. Hayes SG. Long-term use of valproate in primary psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 1989; 50:35-39.
 160. Keck PE, McElroy SL, Tugrul KC, et al. Valproate oral loading in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 1993; 54:305-308.
 161. McElroy SL, Keck PE, Pope HG. Sodium valpro-

- ate: Its use in primary psychiatric disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7:16.
162. Lammer EJ, Sever LE, Oakley GP. Teratogen update: valproic acid. *Teratology* 1987; 35:465-473.
163. Murphy MJ, Lyon IW, Taylor JW, et al. Valproic acid associated with pancreatitis in an adult (letter). *Lancet* 1981; 1:41-42.
164. Levitan ES, Schofield PR, Burt DR, et al. Structural and functional basis for GABAA receptor heterogeneity. *Nature* 1988; 335:76.
165. Tallman JF, Paul SM, Skolnick P, et al. Receptors for the age of anxiety: pharmacology of the benzodiazepines. *Science* 1980; 207: 274-281.
166. Nagy LM, Krystal JH, Woods SW, et al. Clinical and medication outcome after short-term alprazolam and behavioral group treatment in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144:664.
167. Pollack MH, Tesar GE, Rosenbaum JF, et al. Clonazepam in the treatment of panic disorder and agoraphobia: A one-year follow-up. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6:302.
168. Fyer AJ. Simple phobia. En: Klein F. *Anxiety, Modern Problems in Pharmacopsychiatry*, vol 2. Basel: Regier, 1987.
169. Gillin JC, Byerly WF. The diagnosis and management of insomnia. *N Eng L Med* 1990; 332:239.
170. Freinhar JP, Álvarez WB. Use of clonazepam in two cases of acute mania. *J Clin Psychopharmacol* 1985; 5:39-42.
171. Chouinard G, Young SN, Annable L. Antimanic effects of clonazepam. *Biol Psychiatry* 1983; 18:451.
172. Sellar EM, Naranjo CA, Harrison M, et al. Diazepam loading: simplified treatment of alcohol withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34:822-826.
173. Arana GW, Ornstein ML, Kanter F, et al: The use of benzodiazepines for psychotic disorders: a literature review and preliminary clinical findings. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22:77.
174. Lucki I, Rickels K, Geller AM. Chronic use of benzodiazepines and psychomotor and cognitive test performance. *Psychopharmacology* 1986; 88:426-433.
175. Rothschild AJ. Desinhibition, amnestic reactions and other adverse reactions secondary to triazolam: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 1992; 53:69-79.
176. Angus WR, Rommey DM. The effect of diazepam on patients' memory. *J Clin Psychopharmacol* 1984; 4:203-206.
177. Lister RG. The amnestic action of benzodiazepines in man. *Neurosci Biobehav Rev* 1985; 9:87-94.
178. Tyrer PJ, Owen R, Darling S. Gradual withdrawal of diazepam after long-term therapy. *Lancet* 1983; 54:27-32.
179. Winokur A, Rickels K. Withdrawal responses to abrupt discontinuation of desmethyldiazepam. *Am J Psychiatry* 1984; 141:14-27.