## Psicofarmacología psicodinámica III

Nuevos enfoques clínico-terapéuticos

Julio Moizeszowicz

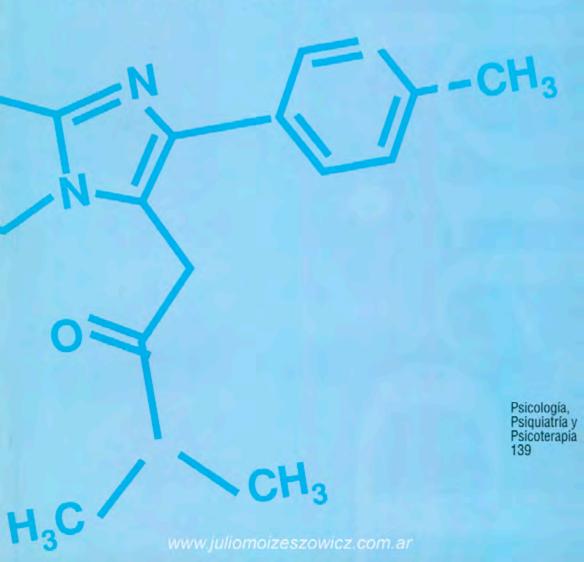




Foto: Alicia Sanguinetti

#### Julio Moizeszowicz

Médico psiquiatra graduado en la UBA (1965), realizó estudios especializados de psicofarmacología en la República Federal de Alemania. Se desempeña actualmente como Profesor Adjunto de Salud Mental en la Facultad de Medicina (UBA) y en el Posgrado de Psiquiatria del Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas «Fundación Favaloro». Es Presidente de la Fundación de Docencia e Investigación Psicofarmacológica (FundoPsi); Director Médico de la Clínica de Dia «El Aleph» y editor responsable de la Revista Argentina de Psicofarmacología. Es miembro de la American Psychiatric Association, del International College of Psychosomatic Medicine, de la World Psychiatric Association, de la Asociación Psicoanalítica de Buenos Aires y de la Asociación de Psiquiatras Argentinos.

### Julio Moizeszowicz

# PSICOFARMACOLOGIA PSICODINAMICA III Nuevos enfoques

clínico-terapéuticos



#### Copyright by Julio Moizeszowicz

Tapa: Gustavo Macri

1ª edición, 1982 2ª edición actualizada, 1988 3ª edición actualizada y aumentada, 1994 1º reimpresión, 1996

Impreso en la Argentina - Printed in Argentina Queda hecho el depósito que previene la ley 11.723

La reproducción total o parcial de este libro, en cualquier forma que sea, idéntica o modificada, escrita a máquina, por el sistema "multigraph", mimeógrafo, impreso por fotocopias, fotoduplicación, etc., no autorizada por los editores, viola derechos reservados. Cualquier utilización debe ser previamente solicitada.

Editorial Paidós SAICF Defensa 599, Buenos Aires

Ediciones Paidós Ibérica S.A. Mariano Cubí 92, Barcelona

Editorial Paidós Mexicana S.A. Rubén Darío 118, México D.F.

#### COLABORADORES

#### Roberto Bronstein

Médico Psiquiatra graduado en la UBA (1983). Ex docente de Salud Mental (UBA) y coordinador de urgencias del S. de Psicopatología del H. Israelita. Miembro de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (Apsa). Docente de la Fundación de Docencia e Investigación Psicofarmacológica (FundoPsi).

Colaboró en los capítulos sobre Psicofármacos ansiolíticos, hipnóticos, tratamiento psicofarmacológico del TOC y de la urgencia psiquiátrica.

#### Guillermo F. Dorado

Médico Psiquiatra graduado en la UBA (1985). Fue coordinador del equipo de Psicofarmacología del S. de Psicopatología del H. Israelita y docente de Salud Mental (UBA). Jefe de internación de la Clínica "Villa Guadalupe". Miembro de la International Society for Adolescent Psychiatry y de Apsa. Docente de FundoPsi.

Colaboró en los capítulos sobre Psicofármacos ansiolíticos y litio.

#### Liliana Fernández

Médica Psiquiatra graduada en la UBA (1983). Fue docente de Biología en la F. de Psicología, de Salud Mental en la F. de Medicina (UBA) y coordinadora del equipo de urgencias del S. Psicopatología del H. Israelita. Miembro de Apsa. Docente de FundoPsi.

Colaboró en los capítulos sobre Psicofármacos ansiolíticos, hipnóticos y tratamiento psicofarmacológico del TOC.

#### Patricia Diana Frieder

Médica Psiquiatra graduada en la UBA (1977). Fue médica de los S. Psicopatología de los H. Italiano e Israelita. Docente Adscripta de Salud Mental (UBA). Miembro de Apsa y de la Comisión Directiva de FundoPsi.

Colaboró en los capítulos sobre Psicofármacos antidepresivos y psicofarmacología en niños y adolescentes.

#### Oscar S. Gershanik

Médico Neurólogo graduado en la UBA (1972). Profesor Adjunto de Neurología y Director de la carrera de médico especialista en Neurología (UBA). Jefe de la Sección de enfermedades extrapiramidales del Centro Neurológico del Hospital Francés.

Autor del capítulo sobre Farmacología de la enfermedad de Parkinson.

#### Sergio Guala

Graduado en el Master de Psiconeurobiología (1982). Realizó estudios en los EE.UU. en el "Cooper Institute Research" (Houston) y en la "Clínica Cleveland" (Ohio). Asesor científico para la S. del Menor y la Familia del P. Judicial de la Nación y del C. de Psicopatología "Alto Riesgo". Miembro de Apsa y Vicepresidente de FundoPsi.

Colaboró en los capítulos sobre Introducción al tratamiento psicofarmacológico, de la bulimia nerviosa y de las adicciones.

#### Ricardo Gabriel Handlarz

Médico Psiquiatra graduado en la UBA (1983). Fue médico del S. de Psicopatología del H. Israelita y docente de Salud Mental (UBA). Miembro de Apsa. Docente de FundoPsi.

Colaboró en el capítulo sobre Litio.

#### Marcelo Marmer

Médico Psiquiatra, graduado en la UBA (1981). Fue coordinador del equipo de Psicofarmacología del S. de Psicopatología del H. Israelita y Jefe de Trabajos Prácticos de Salud Mental (UBA). Miembro de Apsa. Docente de la E. de Psicoterapia para Graduados y de FundoPsi.

Colaboró en el capítulo sobre Psicofármacos antipsicóticos.

#### Myriam Monczor

Médica Psiquiatra graduada en la UBA (1984). Fue coordinadora del equipo de Urgencias y Psicofarmacología del S. de Psicopatología del H. Israelita. Miembro de Apsa. Docente de FundoPsi.

Colaboró en los capítulos sobre Anticonvulsivantes y psicofarmacología geriátrica.

#### Rodolfo Zaratiegui

Médico Psiquiatra graduado en la UNLP (1974). Fue docente adscripto a la Cátedra de Psiquiatría (UNLP). Perito Médico Psiquiatra del P. Judicical. Miembro de Apsa. Docente de FundoPsi.

Colaboró en el capítulo sobre Psicofármacos antidepresivos.

#### Mirta Zon

Médica Psiquiatra graduada en la Universidad Complutense (Madrid, 1982). Fue residente de la Clínica Ditem. Miembro de Apsa.

Colaboró en el capítulo sobre Tratamiento psicofarmacológico de la bulimia nerviosa.

## Susana Fernández, Norma Pinkus, Roberto Franco y Gerardo Mielnik (psicólogos)

Colaboraron en el capítulo sobre Tratamiento psicofarmacológico en clínica de día.

	ólogo, por Jorge García Badaraccoólogo a la tercera edición, por Julio Moizeszowicz	13 15
1.	Principios generales del tratamiento con psicofármacos	17 22 27 29 32 36
	Catecolaminas, 37; Acetilcolina, 42; Serotonina, 42; Histamina, 47; Acido gamaaminobutírico, 49; Glutamato y aspartato, 49; Taurina, 50; Purinas, 50.	
	Neuromodulares Neuropéptidos	50 51
	Péptidos del hipotálamo límbico, 51; Péptidos del hipotálamo endocrino, 53.	
	Neuroplasticidad	54 56 56 60 62 64
2.	Psicofármacos antipsicóticos	69 69
	tricos y de flujo, 77; Aspectos neuroquímicos, 80.	

Acciones terapeuticas de los antipsicoticos	85
Sobre el sistema nervioso central, 89; Sobre el sistema endocrino, 91; Sobre el riñón, 92; Sobre el sistema nervioso vegetativo, 92.	
Farmacocinética y niveles plasmáticos	93 97 103
Clasificación clínica, 104; Neurolépticos típicos, 104; Neurolépticos atípicos, 111; Fármacos en desarrollo clínico, 120; Fármacos coadyuvantes, 122; Clasificación según la estructura química, 125.	
Efectos adversos	130
Neurológicos, 132; Psicopatológicos, 139; Neurovegetativos, 141; Sobre el metabolismo y las glándulas endocrinas, 145; Cardiocirculatorios, 146; Alérgicos, 148; Síndrome de abstinencia, 150.	
Interacciones	151
Relación con la familia del enfermo esquizofrénico, 151; Elec- ción del fármaco, dosificación y duración del tratamiento, 156; Fase aguda o brote, 160; Fase subaguda o de recuperación, 162; Fase crónica o de remisión, 163.	
Esquizofrenia resistente	164 167
3. Psicofármacos ansiolíticos	173 174 178
Acciones farmacológicas, 179; Mecanismos de acción, 182; Farmacocinética, 189; Efectos adversos, 196; Interacciones, 208.	
Benzodiazepinas de alta potencia	210
Triazolobenzodiazepinas, 210; Alprazolam, 210; Clonazepam, 213.	
No benzodiazepínicos	215
Imidazopiridinas, 215; Azapironas, 217; Serenics, 217.	

	Características del tratamiento con benzodiazepinas	220 221
4.	Psicofármacos hipnóticos	227 228 228 230 232
	Hipnóticos benzodiazepínicos, 233; Hipnóticos no-benzodiaze- pínicos, 236; Ciclopirrolonas, 236; Imidazopiridinas, 240.	
	Clasificación de los trastornos del sueño	242 247 248 249 251
5.	Psicofármacos antidepresivos Introducción	253 253 253 253 256 258
	Aminas biógenas, 258; Noradrenalina y depresión, 260; Disregulación noradrenérgica, 262; Serotonina y depresión, 264; Dopamina y depresión, 266; Acetilcolina y depresión, 266; Disregulación neurobiológica del estrés, 266.	
	Mecanismo de acción	269
	Presinápticas, 270; Receptores, 270; Sensibilización fisiológica, 274; Otros enfoques, 276.	
	Clasificación de los antidepresivos	277
	Según su estructura química, 279; Según sus mecanismos de acción, 281; Según sus acciones clínicas, 282.	
	Antidepresivos no inhibidores de la monoaminooxidasa	284
	Tricíclicos clásicos, 284; Sedativos no-anticolinérgicos, 286; Activantes no-anticolinérgicos, 286.	
	Acciones farmacológicas experimentales y clínicas	287 299

	Tricíclicos clásicos, 299; Sedativos no-anticolinérgicos, 304; Activantes no-anticolinérgicos, 307; Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, 309; Dopaminérgicos, 317.	
	Antidepresivos inhibidores de la monoaminooxidasa	319
	Historia, 319; Estructura química, 320; Clasificación, 321; Farmacocinética, 325; Efectos adversos, 328.	
	Letalidad por sobredosis	330
	Depresión atípica, 331; Distimia subafectiva, 334.	
	Ventajas y desventajas de los inhibidores reversibles y selectivos de la MAO-A	336 338 349 362 363 377 383
6.	Psicofármacos anticíclicos o antimaníacos  I. Litio	393 393
	Referencias bibliográficas	415 418 418
	Clonazepam	424 426

V. Antagonistas de la aldosterona	431 432
7. Psicofarmacología en niños y adolescentes	435 435 437
Principios generales, 437; Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas específicas, 438.	
Estimulantes Antidepresivos Antipsicóticos Haloperidol Carbonato de litio Ansiolíticos Antihistamínicos Anticonvulsivantes Otros medicamentos	442 447 454 455 458 460 463 464 466
Clonidina, 466; Beta-bloqueantes, 467; Fenfluramina, 468.	
Antagonistas opiáceos	468 469
Categorías diagnósticas y consideraciones clínicas, 469; Trastornos del desarrollo, 472; Retraso mental, 472; Autismo, 474; Síndrome de Asperger, 474; Trastornos por conductas perturbadoras, 476; Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, 476; Ansiedad, 482; Trastorno obsesivo-compulsivo, 486; Trastorno del estado de ánimo, 488; Esquizofrenia, 490; Trastornos por tics, 492; Trastornos del sueño, 495; Enuresis, 500; Intoxicación por plomo, 501.	
Referencias bibliográficas	502
8. Psicofarmacología geriátrica	517 517 521
Factores que influyen en la eficacia terapéutica de los psicofármacos, 521.	
Cambios farmacocinéticos involutivos	523 523 525

Tratamiento de la depresión	532 538 539
Uso de nuevos antipsicóticos, 541.	
Sindrome demencial	546
Histopatología, 547; Marcadores biológicos de la enfermedad de Alzheimer, 551; Abordaje psicofarmacológico, 553; Tratamiento sintomático, 554; Preventivo de la muerte neuronal, 555.	
Referencias bibliográficas	559
9. Farmacología de la enfermedad de Parkinson, por Oscar Gershanik.  Introducción	565 565 567 572 575 581 582 585
L-dopa asociada a IDDC, 585; Agonistas dopaminérgicos, 603; Inhibidores de la MAO-B, 611; Anticolinérgicos, 613; Amanta- dina, 616; Fármacos de empleo asociado, 617; Vacaciones de medicación, 619.	
Trastornos psiquiátricos en pacientes parkinsonianos	621
Trastornos primarios, 622; Trastornos secundarios, 624.	
Referencias bibliográficas	626
10. Tratamiento psicofarmacológico del desorden de pánico	641 641
Dimensión cognitiva, 643; Dimensión conductal, 644; Dimensión neuroquímica, 645.	
Tratamiento	652 659
11. Tratamiento psicofarmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo Introducción	661

	Otras hipótesis etiológicas, 670.	
	Tratamiento del TOC	670
	Tratamiento de los pacientes resistentes	675
	Referencias bibliográficas	677
12.	Tratamiento psicofarmacológico de la bulimia nerviosa	681
	Aspectos generales	681
	Aspectos neuroquímicos	685
	Aspectos endocrinológicos	687
	Aspectos estructurales cerebrales	687
	Tratamiento psicofarmacológico	689
	Referencias bibliográficas	690
13.	Tratamiento psicofarmacológico de la urgencia psiquiátrica	693
	Episodios psicóticos agudos (agitación psicomotriz)	693
	Crisis o ataques de ansiedad	698
	Trastornos somatoformes (de conversión)	701
	Conductas, riesgos e intentos suicidas	703
	Referencias bibliográficas	712
14.	Tratamiento psicofarmacológico en clínica de día	715
	Introducción	715
	Tratamiento	720
	Area dinámico-cognitiva, 720; Area social, 721; Area recreativa, 721; Area corporal- expresiva, 722; Area de evaluación, 722.	
	Ejemplo clínico	723
	Referencias bibliográficas.	729
		, 2
l5.	Tratamiento psicofarmacológico de las adicciones	731
	Introducción	731
	Criterios de dependencia de las sustancias psicoactivas	733
	Factores etiopatológicos y clínicos	733
	Opioides	735
	Opio, 735; Morfina, 735; Heroína, 736; Codeína, 737; Dextro- propoxifeno, 737; Dextrometorfano, 738.	
	Depresores del sistema nervioso central. Benzodiazepinas	744
	Estimulantes del sistema nervioso central	

Bebidas que contienen	xantinas,	751;	Extasis,	751;	Cocaína,
752; Crack, 752					

Anfetaminas Alucinógenos LSD 25 Cannabinoides. Marihuana. Inhalantes. Sustancias volátiles Perfil psicodinámico del adicto	766 767 771
Correlaciones psiquiátricas, psicodinámicas y de laboratorio de las adicciones	782 783
Examen psicofísico, consumo, agresividad, vigilancia, 787; Opioides, 788; Depresores del SNC, 789; Estimulantes del SNC 790; Alucinógenos, 791; Cannabioides, 792.	
Vademécum psicofarmacológico	793
Indice alfabético de especialidades medicinales	813
Formas galénicas de las principales especialidades psicofarmacológic	cas 825
ndice analítico	820

#### PROLOGO

Prologar un libro como éste es para mí una gran satisfacción. Esta tercera edición de *Psicofarmacología psicodinámica*, área del conocimiento médico que está en permanente desarrollo científico, es un texto nuevo en relación con las ediciones anteriores. En él el autor actualiza la información sobre el tema y pone al alcance de nuestros colegas un material sumamente valioso y difícil de reunir.

La formación científica del doctor Julio Moizeszowicz, que abarca por una parte el campo de las neurociencias y por otra el del psicoanálisis y la psiquiatría dinámica, le permite tener una amplitud de pensamiento interdisciplinario cada vez más necesaria en el campo de la salud y de la enfermedad mental.

Desde el primer capítulo sobre "Introducción al tratamiento psicofarmacológico", el autor, partiendo de Freud, enfatiza que el pensamiento psicoanalítico, a través de la noción de trauma equivalente a una invasión cuantitativa del aparato psíquico, permite comprender aspectos de la patología mental que desbordan lo psicológico propiamente dicho y obligan a recurrir a lo biológico y a la psicofarmacología. De una manera sencilla y matizada, presenta una forma de integrar la psiquiatría descriptiva fenomenológica —que según el autor permite "unificar síntomas y establecer acuerdos en la terminología de las enfermedades mentales, dando lugar a clasificaciones sintomáticas que beneficiaron el uso racional de los psicofármacos"—, con la psiquiatría dinámica o psicoanalítica —que "nos advierte acerca del peligro de generalizaciones clasificatorias, apresuradas y nos invita a considerar a cada ser humano como único e irrepetible".

Al referirse a los factores inespecíficos del tratamiento, toma en cuenta no sólo los de índole psicológica individual y familiar sino también las expectativas del médico que administra el medicamento, que influyen de diferentes maneras en el efecto que el psicofármaco producirá en el paciente. Esto hace que, en la práctica, además de conocer el mecanismo de acción de cada psicofármaco y de sus interacciones con otros, también sea necesario conocer los factores que pueden condicionar las variadas respuestas individuales de los pacientes. El autor, en este sentido, aporta su vasta experiencia clínica y la de su grupo de colaboradores.

Por mi parte, coincido con este enfoque y, desde mi larga experiencia clínica,

puedo corroborar que la acción de los psicofármacos debe ser estudiada en el contexto vincular en el que el paciente se encuentra incluido, tanto en relación con su familia como con el equipo terapéutico.

Este libro, compuesto por un grupo de capítulos que trata de los distintos tipos de psicofármacos y otro que desarrolla temas de terapéutica psicofarmacológica con gran sentido práctico, brinda información cruzada que cubre diferentes aspectos complementarios de las problemáticas que debe abordar el psiquiatra dinámico: el conocimiento de los psicofármacos, la psicofarmacología de las distintas etapas vitales, los tipos de patología que requieren tratamiento psicofarmacológico y el uso de psicofármacos en los diferentes momentos del proceso terapéutico, tales como la urgencia psiquiátrica y la modalidad asistencial constituida por las terapias que se deben implementar en un contexto institucional ambulatorio.

Todo este conjunto temático hace que éste sea un libro valioso para los profesionales de la salud mental, quienes podrán encontrar en él una ayuda invalorable en el ejercicio de su profesión.

PROF. DR. JORGE GARCIA BADARACCO Miembro Didacta de la Asociación Psicoanalítica Argentina Ex Jefe del Depto. de Salud Mental de la Facultad de Medicina (UBA) Director de Posgrado en Psiquiatría del Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas "Fundación Favaloro"

#### PROLOGO A LA 3ª EDICION

Esta es la tercera edición de *Psicofarmacología psicodinámica* que aparece en el transcurso de los últimos doce años. Con la primera edición cumplí mi deseo personal de transmitir, de forma escrita, las innumerables experiencias clínicas que acerca de los pacientes medicados discutía con colegas en ateneos y supervisiones de instituciones psiquiátricas o psicoanalíticas, cuando aún la dicotomía entre la mente y la biología excluía a numerosos pacientes de poder ser aliviados por una medicación.

Desde aquella época considero que para indicar un psicofármaco se ha de dar esa circunstancia "más allá", que se manifiesta como la imposibilidad del aparato psíquico de dar cualidad a la cantidad de energía liberada. Son esas diferencias de cantidad las que producen efectos terapéuticos y colaterales variados, según la personalidad de los enfermos, aun cuando compartan diagnósticos y medicaciones similares.

En la segunda edición —de manera comprensiva y práctica, sin las búsquedas bibliográficas computarizadas de los estudios psicofarmacológicos controlados que se exigen en la actualidad—, traté de dar cuenta de la utilidad clínica de los nuevos psicofármacos y sus mecanismos de acción. Los esquemas en árboles de decisión permitieron, a través de un diagnóstico fenomenológico, ordenar la elección entre psicofármacos de la "vieja y nueva generación". De la segunda a la tercera edición se ha producido un vertiginoso desarrollo de las neurociencias, en especial de la biología molecular. Algunos ejemplos son el descubrimiento de nuevos receptores (es decir, sitios proteicos donde actúan los psicofármacos), la ubicación genética de anomalías psiquiátricas (la amiloidosis senil de la enfermedad de Alzheimer en los cromosomas 14 y 21), la localización de alteraciones anátomofuncionales más específicas en el desorden de pánico o en el trastorno obsesivo-compulsivo (por la tomografía positrónica o por la de emisión de fotones), etcétera.

Sin embargo —como señalé en la primera edición—, si no se logra una clara mejoría clínica del paciente con el tratamiento psicofarmacológico, todas estas evidencias diagnósticas pierden su brillo científico.

Dedicada a los profesionales de la salud mental, el objetivo de esta obra es tratar de que cada profesional pueda generar, a través de su lectura, su "vademécum personalizado" y hacer su propia experiencia clínica con el amplio arsenal psicofarmacológico de que se dispone. Para ello es importante el estudio de las evaluaciones clínicas, de los mecanismos de acción, de las interacciones, o la profundización de estos conocimientos por medio de la bibliografía actualizada de cada capítulo.

Asimismo, en esta edición se otorga considerable importancia a las aplicaciones clínicas de los nuevos psicofármacos, y se incluyen capítulos especiales sobre pediatría, geriatría (en especial los avances sobre demencias degenerativas), trastornos de pánico y obsesivo-compulsivos, bulimia nerviosa, urgencias psiquiátricas, adicciones y el uso de psicofármacos en pacientes que asisten a clínicas de día.

A diferencia de las ediciones anteriores, ésta se caracteriza por contar con la colaboración de quienes en los últimos años comparten conmigo la docencia y la investigación en psicofarmacología. Nuestro criterio común fue no sólo establecer el diagnóstico fenomenológico y los síntomas target (o blanco) para indicar adecuadamente los psicofármacos apropiados, sino también la aproximación psicodinámica del paciente (es decir, tratar de comprender los conflictos entre diferentes instancias del aparato mental). Con esta metodología de trabajo —que incluyó desde mis comienzos la formación de posgrado en centros especializados del extranjero, la revisión bibliográfica, el intercambio de la experiencia clínica con médicos y psicólogos en cursos, seminarios, etc., que dictamos en los programas de educación médica continua— es posible planificar de manera más adecuada el conocimiento en esta área de la medicina.

Los 15 capítulos del libro han de generar seguramente controversias, ya que para el mejor entendimiento del lector hemos simplificado al máximo los conceptos con el fin de acercarlos a la práctica clínica de la manera más sencilla posible al recoger la experiencia de ediciones anteriores.

Mucho se ha escrito acerca de la relación psicoterapéutica-psicofarmacológica; por ello sólo me he ocupado de este punto en el primer capítulo. Es obvio que si bien no la menciono de manera permanente, es un testigo tácito y presente a lo largo de todo el desarrollo del libro.

Agradezco la colaboración brindada por la señorita Silvina Hunt en el procesamiento computarizado del manuscrito y a la Editorial Paidós que, por intermedio de la señora Irma Ruiz Aused ha tratado, con paciencia y dedicación, de mejorar el lenguaje médico.

Dr. Julio Moizeszowicz

#### Capítulo 1

#### INTRODUCCION AL TRATAMIENTO PSICOFARMACOLOGICO

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

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

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

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

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

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

Sin embargo, la realidad indica diferencias:

- Aun el bacilo de Koch (etiología específica de la tuberculosis) necesita de factores personales del huésped (hiponutrición) y del medio ambiente externo para desencadenar la enfermedad (condiciones deficitarias del hábitat).
- 2. No es posible delimitar tan claramente la discontinuidad o corte entre lo normal y lo anormal. Ni aun en la clínica médica los valores altos momentáneos de presión arterial o la acidez gástrica esporádica pueden indicar la existencia de la enfermedad hipertensiva o ulcerosa.

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

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

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

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

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

La hipótesis de un aparato (neuronal, en el "Proyecto"; psíquico, en *La inter*pretación de los sueños) que tiende a mantener lo más bajo posible su nivel de energía, permite a Freud describir el "principio de constancia" (15,16).

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

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

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

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

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

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

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

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

En 1938, cuando se descubren las primeras hormonas, Freud se anticipa al futuro de poder actuar químicamente sobre el aparato psíquico cuando afirma en *Esque*ma del psicoanálisis:

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

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

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

Hoy se conoce que la sinapsis está gobernada por los neurotransmisores, que permiten a las células nerviosas entrar en contacto unas con otras, conservar su individualidad y dejar ese espacio intersináptico como sistema de comunicación y de transmisión de la información (22).

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

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

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

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

Hoy se puede demostrar que las esquizofrenias con síntomas "negativos" (abulia, indiferencia afectivo-social, etc.) corresponden a un tipo —el llamado por Crow esquizofrenia de tipo II u orgánica—, con alteraciones estructurales en la resonancia magnética nuclear y en la tomografía positrónica (3, 6, 43, 45).

Estos adelantos permiten integrar la psiquiatría descriptiva fenoménica y la psiquiatría dinámica o psicoanalítica. La primera permitió unificar síntomas y establecer acuerdos en la terminología de las enfermedades mentales, dando lugar a clasificaciones sintomáticas que beneficiaron el uso racional de los psicofármacos (1, 5).

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

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

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

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

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

En la neurosis, la idea de conflicto nos remite a la presencia cualitativa. La represión primaria ha constituido un aparato psíquico. Las representaciones reprimi-

das buscarán un camino sustitutivo y se generarán formaciones de compromiso (síntomas, sueños).

Si el yo se separa de uno de sus principales órganos constitutivos, como es el juicio de realidad, y toma partido por el ello, se desencadenará la psicosis. Si lo hace por el mundo exterior, la neurosis, y si se sobreadapta dará lugar a las enfermedades psicosomáticas (4).

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

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

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

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

La compliance es la relación médico-paciente farmacoterapéutica, en la que el paciente toma la medicación según la directiva médica. Esta puede ser con la clásica actitud paternalista de la "autoridad médica" o a través de la "alianza terapéutica" (6).

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

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

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

Se puede definir la psicofarmacología como la rama de la farmacología que

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

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

#### FACTORES INESPECÍFICOS DEL TRATAMIENTO

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

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

El paciente espera de la medicación que recibe la reducción o supresión de los síntomas, que son para él la causa de su sufrimiento psíquico. Será posible obtener buena respuesta a la psicofarmacoterapia si el enfermo tiene conciencia de lo que le ocurre, desea ser tratado, reacciona positivamente al tratamiento psíquico efectuado y tiene una buena opinión de los profesionales intervinientes. Por el contrario, la respuesta al tratamiento será dudosa o mala si considera que sus trastornos están más relacionados con la esfera somática que con la psíquica, si sus expectativas frente a la medicación administrada son desmedidas o ha tenido una mala experiencia con tratamientos anteriores (13).

El médico que tiene a su cargo la administración del psicofármaco, por su parte, espera controlar los síntomas que considera patológicos [target symptoms] (32, 33).

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

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

Por otra parte, los efectos psicofarmacológicos pueden ser negativos si el enfermo no está controlado psicológicamente y no existe un lugar donde su "palabra" pueda ser tratada. La necesidad de un médico responsable del control psicofarmacológico se fue imponiendo debido al avance científico y técnico.

La ventaja del terapeuta como médico administrador reside en que detecta con mayor precocidad los pequeños cambios al observar y escuchar de modo más frecuente al paciente, lo que le permite efectuar cambios de dosificación y medicamentos de forma rápida (35).

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

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

Las expectativas familiares, especialmente en el caso de pacientes psicóticos o con déficit mental, son quizá las más difíciles de satisfacer. Más que de expectativas, la mayoría de las veces se trata de exigencias, no solamente respecto de la medicación sino también hacia los profesionales tratantes. Es necesario aclarar y definir los límites de la actuación que corresponde a cada uno de los profesionales intervinientes, como también de la que corresponde a los familiares que se hagan cargo de comprar, guardar y administrar los psicofármacos recetados (31, 36).

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

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

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

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

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

La falacia de este "poder mágico de curación", idealizado por la familia, se pone de manifiesto fácilmente cuando se intenta utilizar el psicofármaco como único

elemento para eliminar síntomas molestos o que desagradan en el ambiente sociofamiliar del enfermo. De esta forma se pretende dar a la psicofarmacología un peso mayor que a los demás tratamientos dinámicos de la psiquiatría actual (psicoterapia individual, familiar, grupal, laborterapia, musicoterapia, expresión corporal, etc.).

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

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

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

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

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

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

Muchas veces la medicación psicofarmacológica es prescrita por el médico general que asiste al paciente por patologías de origen "somático". Por lo común esto ocurre cuando la historia clínica revela síntomas fundamentalmente ansiosos y/o depresivos. Ya está lejana la discusión entre quienes consideraban incompatible la medicación, que provoca alivio sintomático, con el tratamiento psicoanalítico, que al identificar las causas profundas de la enfermedad produce alivio curativo. En los últimos años se ha llegado a comprender mejor las interacciones entre psicoterapia y psicofarmacología. Planteados los métodos psicoterapéuticos como un diálogo verbal entre paciente y terapeuta, cuyo objetivo es obtener una modificación con alivio de un sufrimiento psíquico, es conveniente que quien administra la medicación esté fuera de ese ámbito "verbal". De esa manera se consigue un efecto positivo de la medicación sobre la psicoterapia al tener el paciente otro lugar con un encuadre de consulta médica habitual, donde puede hablar de síntomas psíquicos o somáticos como ansiedad, insomnio, pérdida de memoria, constipación, etc., sin sentirse molesto ("perseguido") por la interpretación psicopatológica de esos síntomas (19, 20).

La prescripción de un psicofármaco no se aparta de la norma general médica de recetar medicamentos como corolario de un examen clínico y un diagnóstico presuntivo. No es de interés puntualizar en este libro la metodología de la entrevista psiquiátrica. Pero se deben, dado lo específico de este tipo de consultas, señalar algunos antecedentes y motivos actuales de enfermedad. Por lo general, el paciente manifiesta en la consulta que "le recomendaron tomar algo para los nervios" (indicación hecha por otro profesional, por la familia, por los amigos, etc.). Se podrían distinguir cinco grandes áreas (1):

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

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

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

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

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

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

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

En el período agudo el objetivo es:

- a) disminuir el nivel de excitación, cuando éste impide al paciente pensar y reflexionar sobre estos conflictos (antipsicóticos y tranquilizantes);
- b) aumentar el nivel de excitación para reactivar sus posibilidades de control sobre su estado inhibido o depresivo (antidepresivos).

En la fase crónica o profiláctica el objetivo es:

- c) tratar de impedir respuestas cuantitativas que el psicoterapeuta, por su conocimiento del enfermo, puede anticipar y desea prevenir. O, por el contrario, en el caso de conflictos muy dolorosos y regresivos que puedan dar lugar a respuestas difíciles de prever (antipsicóticos, tranquilizantes, antidepresivos y/o psicoestimulantes);
- d) impedir una invasión desorganizante, que provoque la pérdida del juicio de realidad (psicosis) (antipsicóticos).

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

Antes de instrumentar la medicación es, pues, imprescindible realizar una correcta historia clínica psicofarmacológica que abarque todos los ítemes enumerados en el cuadro 1 de la página siguiente.

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

#### Cuadro 1. MODELO DE HISTORIA CLINICA PSICOFARMACOLOGICA

- · Motivo de la consulta
- Motivo de la derivación
- Medicación
- Motivo de las prescripciones anteriores
- · Efectos secundarios
- Afecciones somáticas
- Hábitos orales y necesidad de psicoestimulación (café, tabaco y alcohol): comienzo y consumo
- Socialización
- Esquema de dosificación
- Motivo de la prescripción actual
- · Seguimiento

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

Finalmente, la mejoría no indica un alta absoluta ya que la medicación, al no ser curativa, origina, tanto en el paciente como en el terapeuta, fantasías de recidivas o recaídas en la enfermedad.

#### FACTORES ESPECIFICOS DEL TRATAMIENTO

Los factores específicos más importantes en la administración de psicofármacos son los que corresponden a la farmacodinamia, la farmacocinética y la biodisponibilidad.

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

La farmacocinética es el estudio de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco. La concentración del psicofármaco a nivel del receptor y su unión reversible o irreversible con éste determinarán la acción de

la droga. Es decir, se trata de establecer la relación existente entre las dosis y el tiempo durante el cual se ejerce la acción del fármaco.

La biodisponibilidad es la cantidad de droga que puede ser absorbida y llega a la circulación general.

Más que la *absorción* genérica, lo que tiene importancia es la fracción absorbida durante los intervalos que separan la administración de las dosis. Para un esquema fijo de dosificación, la acumulación irá en aumento si estos intervalos son cortos.

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

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

También existen psicofármacos como el clordiazepóxido (Librium) o el diazepam (Valium) que se absorben mejor por vía gastrointestinal que por vía intramuscular.

La clorpromazina (Ampliactil) para absorberse debe primero saturar los depósitos enzimáticos a nivel del tubo gastrointestinal. Por lo tanto, será más conveniente al comienzo del tratamiento administrar dosis mayores con intervalos largos, a fin de que una proporción mayor del fármaco alcance la circulación general.

Las expectativas respecto de la distribución del psicofármaco dependen del modelo compartimental teórico que se adopte, debiendo tenerse siempre en cuenta que las drogas no se distribuyen homogéneamente en los 41 litros de agua que en total posee el organismo.

El modelo de dos compartimientos contempla el espacio intravascular (3-4 litros) y el líquido extracelular (12 litros). Sin embargo, los psicofármacos se distribuyen fundamentalmente en los órganos de perfusión lenta (cerebro, tejido graso); esta distribución es variable de individuo a individuo, ya que en realidad habría múltiples compartimientos.

La unión de los psicofármacos con proteínas plasmáticas disminuye con la edad; cuanto mayor es la edad, por lo tanto, existe mayor circulación de droga libre a igualdad de dosis administradas, dato que interesa especialmente en el caso de los gerontes.

El *metabolismo* del psicofármaco conduce a su conversión en metabolitos activos (que siguen ejerciendo acción terapéutica o colateral) o inactivos (sin acción terapéutica pero solubles para extraerse). La biotransformación produce en general metabolitos hidrosolubles por oxidación, reducción, deacetilación, etc. (fase I), o por

glucuronización (fase II). Este proceso tiene lugar en los microsomas hepáticos y está poco desarrollado en el recién nacido y reducido en la vejez.

Así, por ejemplo, el diazepam puede glucuronizarse y excretarse o convertirse en desmetildiazepam y seguir ejerciendo su acción, como metabolito activo. Este pasaje a metabolitos activos es a veces necesario para disminuir la liposolubilidad del compuesto y poder, a través de pasos metabólicos, excretarse en forma hidrosoluble por la orina.

La excreción depende del pasaje de la liposolubilidad a la hidrosolubilidad y de la buena función renal. La circulación renal disminuye hasta un 40 por ciento después de los 60 años y los betabloqueantes, comúnmente usados como antianginosos o antihipertensivos, deprimen la filtración glomerular.

La utilidad de la medición de la concentración plasmática del psicofármaco deberá evaluarse de acuerdo con los conceptos señalados. Esta valoración da una idea de la concentración útil a nivel del receptor, que no deberá ser muy baja, ya que así no estimulará los receptores, pero tampoco muy alta, porque producirá efectos tóxicos. Para obtener concentraciones plasmáticas similares, las dosificaciones variarán de paciente a paciente. La correlación entre concentración sanguínea y efecto terapéutico debe aún ser estudiada.

El nivel plasmático puede servir de guía para establecer la dosificación, pero debe realizarse un estudio para cada población.

Así, por ejemplo, la dosis promedio de clorpromazina es de 800 mg en los Estados Unidos, 500 mg en Suiza y 300 mg en Inglaterra; en nuestro país, si bien no hay datos estadísticos, es aún mucho más baja. Si este fenómeno se debe o no a factores culturales, está aún por dilucidarse. Sin embargo, aparece de forma clara que en aquellos estudios que brindan a los enfermos psicóticos una contención psicoterapéutica global, el psicofármaco puede ser dosificado de manera notoriamente menor. El beneficio que se logra con este criterio es indiscutible, ya que permite reducir la toxicidad y los efectos secundarios indeseables.

#### MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS PSICOFARMACOS

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

Se calcula que existen cien mil millones de células nerviosas. Cada célula se contacta a través de más de 5000 sinapsis, recibiendo cada neurona información

aproximadamente de otras 1000 neuronas. Los neurotransmisores están alojados dentro de vesículas para impedir que sus moléculas más elementales sean degradadas por las enzimas existentes en el botón terminal del axón. La vesícula sináptica con sus neurotransmisores químicos debe unirse a la membrana presináptica para poder liberar dichas sustancias en el espacio intersináptico. Se calcula que en un botón terminal axónico existen varios miles de vesículas, en cada una de las cuales se almacenan alrededor de cien mil moléculas de neurotransmisores. Del espacio intersináptico el neurotransmisor pasa a la membrana postsináptica, uniéndose a determinados sitios proteicos específicos llamados receptores.

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

Estas células y sus sinapsis son sumamente sensibles a la falta de glucosa y de oxígeno, así como a cualquier sustancia tóxica. Por esta razón el cerebro se halla separado de la circulación sanguínea general por la denominada "barrera hematoencefálica". Esta barrera consiste en un tejido compuesto por células (de la glia), fibras y una sustancia intercelular. Estas células neurales o astrocitos poseen expansiones terminales ("pies perivasculares o chupadores") adheridos a la pared externa de los vasos sanguíneos cerebrales por un lado, y por el otro envuelven en forma de telaraña a las neuronas propiamente dichas (cuadro 2).

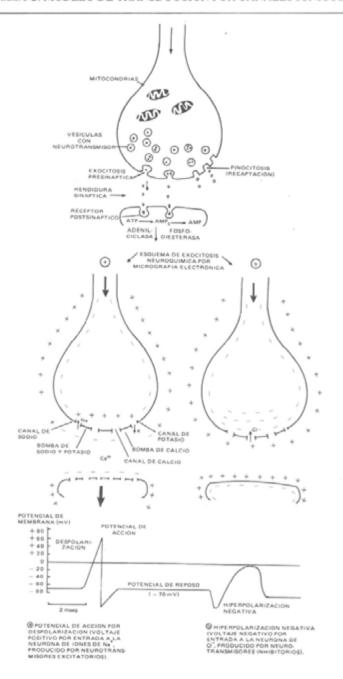
Si bien el oxígeno y las sustancias químicas de molécula muy pequeña pueden difundirse libremente a través de la membrana celular de los vasos sanguíneos, de las células de la glia y de las neuronas, sustancias algo más complejas, como la glucosa o los psicofármacos, necesitan de un transporte activo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

Normalmente, la célula nerviosa posee un potencial eléctrico negativo de 70 milivoltios respecto del exterior. Ello es debido a que permite la entrada de iones de potasio y elimina activamente los iones de sodio (bomba de sodio).

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

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

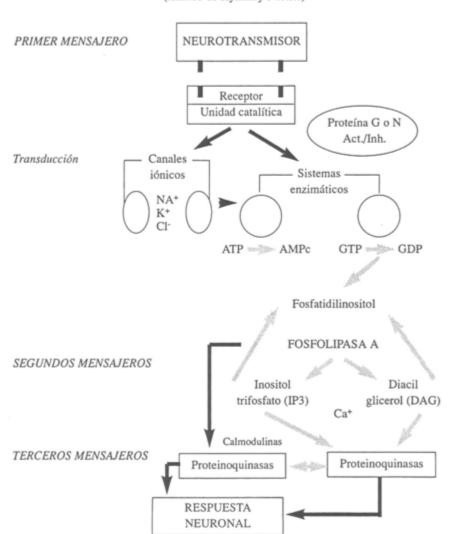
#### Cuadro 2. MODELO DE TRANSDUCCION POR CANALES IONICOS



#### TRANSDUCCION INTERCELULAR

Los receptores son proteínas que se encuentran en la membrana celular, que reconocen, fijan al neurotransmisor y tienen la función de informar a otros sistemas, a través del pasaje de la información. Se encuentran a ambos lados de la sinapsis (pre y postsinápticos) (cuadro 3).

Cuadro 3. MODELO DE TRANSDUCCION IONICA Y ENZIMATICA (tomado de Hyman y Nestler)



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

La transducción (o traducción) es un mecanismo cuyo objetivo es lograr formar los segundos mensajeros —que luego deben fosforilar a proteinoquinasas más complejas, terceros mensajeros—, para poder transmitir el mensaje, con el objetivo de almacenarlo o producir alguna señal, como respuesta celular.

Esta transducción se puede realizar:

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

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

La proteína N podría ser estimuladora o inhibidora según a qué tipo de receptores se acople (Ns o Ni), respectivamente.

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

La fosfolipasa C acoplada a diferentes receptores induce al fosfatidil inositol 4-5 difosfato a generar dos metabolitos: el *inositol trifosfato (IP3)* y el *diacilglicerol (DAG)*, ambos segundos mensajeros.

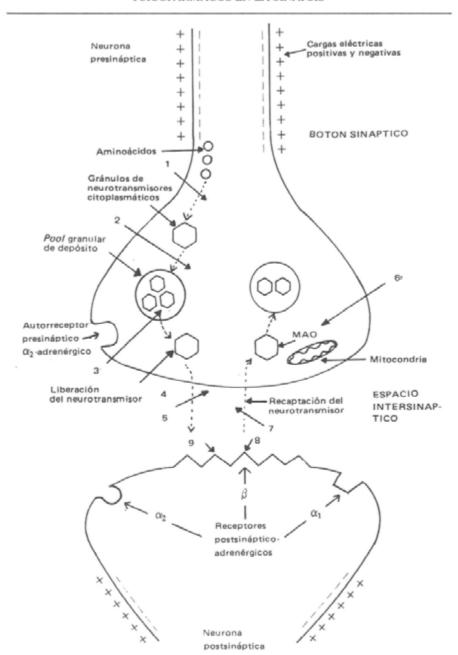
La liberación de IP3 en el citoplasma de membrana provoca la liberación de calcio del retículo endoplasmático, en tanto que el DAG activa la *proteinoquinasa* (PK).

Los segundos mensajeros producen la estimulación directa o indirecta de la PK, fosforilando las proteínas e induciendo cambios en su fosforilación (22).

El sitio de acción de los psicofármacos es la sinapsis. Cada uno de los diferentes neurotransmisores puede ser alterado por los psicofármacos, consiguiéndose así inhibir o excitar las neuronas de acuerdo con el fármaco utilizado. Se puede esquematizar la acción de los psicofármacos como una interferencia que abarca desde la formación hasta la degradación de los neurotransmisores (cuadro 4).

1) Inhibición de la síntesis. Si se inhibe la enzima dopa-decarboxilasa, la dopa no se transformará en dopamina, impidiéndose así la síntesis de noradrenalina. De

#### Cuadro 4. MECANISMOS DE ACCION DE DIFERENTES PSICOFARMACOS EN LA SINAPSIS



esta forma, actúa el antihipertensivo alfa-metildopa (Aldomet) que provoca una inhibición de la síntesis catecolamínica y una reducción de los efectos presores periféricos. Se obtiene además un efecto sedante.

- 2) Producción de neurotransmisores falsos e inefectivos. Siguiendo el ejemplo anterior, la alfa-metildopa se convierte, por acción de la dopa-decarboxilasa, en alfa-metildopamina y alfa-metilnoradrenalina. Estas dos sustancias, al reemplazar de forma equimolecular a la dopamina y a la noradrenalina, y ocupar los lugares de los receptores postsinápticos correspondientes a estos dos neurotransmisores, impiden su acción.
- 3) Depleción de los neurotransmisores intracelulares. Se pueden deplecionar los depósitos de noradrenalina existentes en las vesículas del botón axónico terminal, e impedir de esta manera la liberación de catecolaminas. Un ejemplo de esta acción lo constituye la reserpina. Hasta hace algunos años era usada para conseguir efectos antimaníacos y sedativos en los procesos esquizofrénicos. Esta acción deplecionante era útil por su efecto antihipertensivo (efecto reserpínico).
- 4) Inhibición de la liberación del neurotransmisor. El agente antihipertensivo guanetidina (Ismelin) interfiere en la liberación de la noradrenalina en el espacio intersináptico.
- 5) Incremento de la liberación del neurotransmisor. La anfetamina y sus derivados incrementan la liberación de catecolaminas y otros agentes simpaticomiméticos en el espacio intersináptico. De esta forma provocan acciones excitantes centrales.
- 6) Inhibición de la monoaminooxidasa intracelular. En la actualidad se han descubierto dos diferentes monoaminooxidasas (MAO). La MAO "A", que deamina la serotonina, la dopamina, la tiramina y la octopamina, y la MAO "B", que deamina la feniletilamina, la tiramina y la dopamina. La MAO "B" se encuentra predominantemente en el sistema nervioso central.

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

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

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

- 8) Estimulación del receptor. No es una acción habitual. La apomorfina estimula los receptores dopaminérgicos, provocando una acción vomitiva específica, que encuentra aplicación terapéutica en las intoxicaciones agudas.
- 9) Bloqueo del receptor. Es el mecanismo habitual de los neurolépticos. Bloquean los receptores dopamínicos postsinápticos, provocando una disminución de los impulsos excitatorios a nivel del sistema nervioso central.

#### NEUROTRANSMISORES

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

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

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

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

Las respuestas eléctricas pueden ser excitatorias o inhibitorias.

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

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

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

- Neurotransmisores verdaderos.
- Neurotransmisores putativos. Son los que no satisfacen todos los criterios que permitirían considerarlos neurotransmisores verdaderos.
- Autorreceptores o receptores presinápticos. Se caracterizan por ser sensibles a las concentraciones del neurotransmisor en la biofase de la sinapsis, regulando así, por un mecanismo de feedback o retroalimentación, la liberación o el bloqueo del neurotransmisor en juego.

Los neuromediadores son transmisores químicos que aumentan las respuestas postsinápticas sin originar respuestas eléctricas. Se los ha denominado segundos

mensajeros (adenosina, adenosinmonofosfato cíclico, guanosina-monofosfato cíclico).

Los neuromoduladores son sustancias complejas cuya acción desencadena cambios lentos a mediano y largo plazo. Ejercen influencia sobre los neurotransmisores. Se originan en sitios neuronales o extraneuronales (prostaglandinas, factor de crecimiento neuronal).

Los neuropéptidos son polipéptidos que se originan en las neuronas del hipotálamo y áreas vecinas.

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

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

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

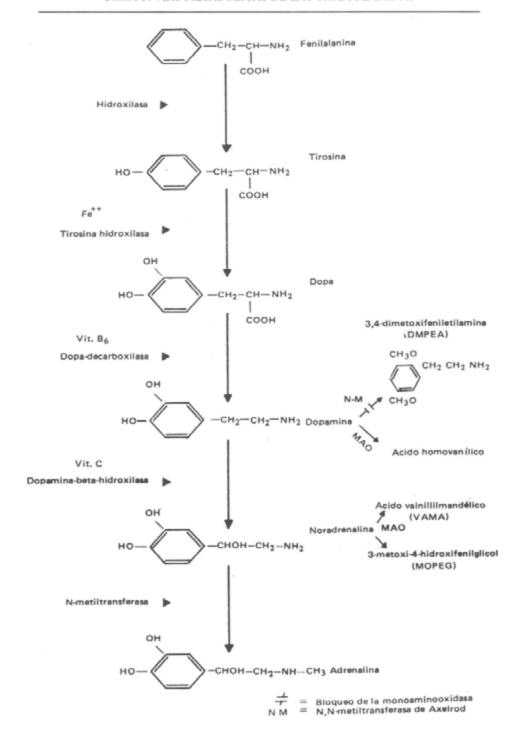
Los neurotransmisores más importantes son:

#### Catecolaminas

Se denomina así a la adrenalina, la noradrenalina y la dopamina, porque las tres derivan del núcleo catecol, cuyo origen son los aminoácidos fenilalanina y tirosina (cuadro 5).

Estas aminas son de fundamental importancia en las reacciones de alarma, adaptación e inhibición. La alteración de su síntesis o de su degradación ha sido vinculada a los desórdenes afectivos y la enfermedad esquizofrénica. Se puede registrar actividad catecolamínica con aumento del flujo sanguíneo en los músculos antes que éstos muestren actividad eléctrica. La vasoconstricción que las catecolaminas provocan sirve para enviar flujos sanguíneos a áreas más necesitadas. Están distribuidas de forma amplia dentro y fuera del sistema nervioso central. En el sistema nervioso central la noradrenalina se concentra en el hipotálamo y las estructuras subtalámicas (2).

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



A nivel periférico, la noradrenalina se localiza principalmente en las fibras simpáticas posganglionares. La adrenalina se halla en la médula adrenal, en las células cromófilas que forman el conjunto celular APUD [amine precursor uptake and decarboxilation].

La dopamina a nivel periférico se encuentra en el aparato sanguíneo renal. La conversión de L-dopa en dopamina por la enzima dopa-decarboxilasa es necesaria para poder atravesar la barrera hematoencefálica y ejercer así su acción en el sistema nervioso central. La dopamina, a nivel de los ganglios de la base, posee una acción contraria a la de la acetilcolina. La falta de dopamina provoca efectos nerviosos centrales caracterizados por movimientos musculares involuntarios, depresión, confusión, alucinaciones, etcétera (27, 34, 37).

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

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

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

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

La clonidina y la guanafacina son agonistas alfa-2 (presinápticos); la yohimbina y el piperoxán son antagonistas (7, 42).

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

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

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

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

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

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

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

La estimulación de las vías dopaminérgicas corticales estaría relacionada con la aptitud, la agitación y el aprendizaje. El bloqueo de estas vías produciría inmotivación, decremento de la tensión y adinamia (23).

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

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

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

Al receptor dopamina 2 (DA2) se lo encuentra en la región corticoestriada, no depende de la adenilciclasa, se liga a las butirofenonas y bloquea la liberación de la prolactina (véase el capítulo de "Psicofármacos antipsicóticos").

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

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

En la esquizofrenia de tipo I se ha encontrado una hipersensibilidad del receptor DA2, y en la de tipo II, una hiposensibilidad de los DA1 y DA2 (14, 26).

Las hiperdopaminergias estarían ligadas a esquizofrenias productivas y de mejor pronóstico, mientras que las hipodopaminergias, a esquizofrenias con embotamiento afectivo y retardo psicomotor de peor pronóstico (11, 12).

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

Los receptores DA2, DA3 y DA4 son presinápticos postsinápticos, y están unidos de forma negativa a la proteína Gi y a la inhibición de la actividad de la adenilciclasa, en tanto que los receptores DA1 y DA2 tienen alta y baja afinidad, respectivamente (44).

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

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

La apomorfina, en dosis bajas, estimula al autorreceptor (inhibe la síntesis de

dopamina y provoca la disminución de la actividad motora de las ratas) y en dosis altas estimula al receptor de dopamina postsináptico (24).

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

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

La estimulación de los receptores somatodendríticos también podría producir un decremento en la liberación de dopamina. Esto es una respuesta interesante para la investigación, ya que se presume una hiperfunción dopaminérgica mesolímbica o mesocortical en la esquizofrenia, que podría antagonizarse con agonistas DA2 y DA3 (talipexole y roxindole).

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

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

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

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

El ácido homovalínico constituye el metabolito inactivo de la dopamina. Todos estos metabolitos pueden ser dosados cuantitativamente en la orina y en el LCR, y sirven como parámetros en el estudio del metabolismo catecolamínico. La fosfodiesterasa, que degrada al AMP cíclico, puede ser bloqueada por sustancias como la teofilina o los mal llamados vasodilatadores cerebrales como la cinarizina (Stugeron) o la pentoxifilina (Trental). Por consiguiente, estas drogas pueden considerarse potenciadoras de la acción de las catecolaminas.

#### Acetilcolina

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

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

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

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

La nicotina se comporta como estimulante en dosis bajas, mientras que en dosis altas produce bloqueo del receptor con aumento de la sedación (17).

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

## Serotonina o 5-hidroxitriptamina

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

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

El triptófano participa activamente en la formación de ácido nicotínico, compuestos indólicos y serotonina. Es convertido, por hidroxilación, a 5-hidroxitriptófano y luego, a través de la decarboxilasa, se convierte en 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina). La MAO la degrada a 5-hidroxiindolacético (5-HIA) (cuadro 6).

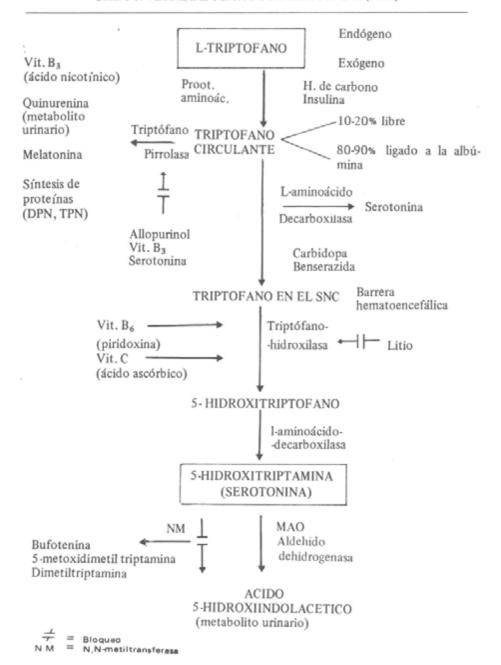
Su principal localización es en el núcleo del rafe.

Existen numerosos subtipos de 5-HT en estudio, de los cuales los más conocidos son 5-HT1 (A, B, C y D), 5-HT2 y 5-HT3 (cuadro 7).

La disminución de la serotonina en el LCR ha sido ampliamente relacionada con los trastornos obsesivo-compulsivos y las conductas suicidas (28, 38, 48).

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

#### Cuadro 6. VIA METABOLICA DE LA SEROTONINA (5-HT)



# Cuadro 7. FUNCION Y UBICACION DE LOS RECEPTORES SEROTONINERGICOS (5-HT)

5-HT1A	5-HT1B	5-HTIC	5-HTID	5-HT2	5-HT3
Ansiolítico     Acción símil -     antidepresiva     Conductas     inducidas:     —Locomoción     —Escarbar     —Huida     —Temblor     Eyaculación     seminal     Hipotensión     Apetito     Autorreceptor     Rafe     Hipocampo     Corteza, septum	Hipofagia     Algunas     conductas     inducidas     Autorreceptor     Sustancia nigra     (rata)     Globus pallidus     (rata)     Corteza (rata)	Hipofagia     Hipoactividad     Producción de     LCR     Plexo coroide     Corteza	Autorreceptor     Ganglios basales     Sustancia nigra     Corteza	Ansiogénesis     Algunas     conductas     inducidas     Convulsiones por     triptamina     Desórdenes     depresivos     Síntomas     negativos     esquizofrénicos     Regulación de     prolactina     Núcleo     accumbens,     estriado     Rafe     Núcleo del nervio     facial     Corteza	Ansiolítico     Analgesia     Emesis     Algunas     conductas     inducidas

Además, la 5-HT poseería un efecto inhibidor gonadotrófico, con la consecuente pérdida de la libido o estímulo sexual, efecto que está apareciendo de forma más notable con el uso masivo de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS).

El efecto negativo de la serotonina consistiría en bloquear la conversión del triptófano en vitamina B<sub>3</sub> (ácido nicotínico), con la consiguiente disminución de las coenzimas I y II (nicotinamida-dinucleótico [NAD] y nicotinamida-fosfato-dinucleótico [NADP]). Ello provocaría también trastornos en el metabolismo hidrocarbonado y graso, con deterioro de la actividad mitocondrial y disminución de la producción de MAO. Algunos autores señalan que esta vía de transmetilación se encuentra en individuos normales; por ello se pueden detectar en la orina concentraciones muy bajas de estas sustancias. En episodios esquizofrénicos agudos, el aumento de la cantidad de estos compuestos es considerable, pero decrece rápidamente. La ingesta de triptófano y metionina podría estar relacionada con la producción de estas sustancias psicotomiméticas, pero los estudios realizados con dietas carentes de estos aminoácidos en pacientes esquizofrénicos no han dado resultados terapéuticos valederos (cuadros 8 y 9).

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

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

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

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

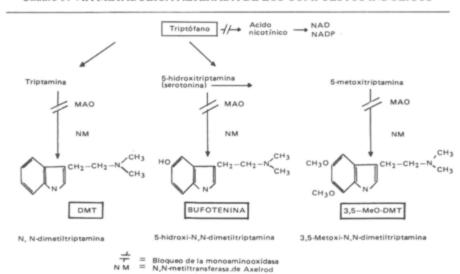
- —DMPEA (3,4-dimetoxifeniletilamina).
- —DMT (N, N-dimetiltriptamina).
- —Bufotenina (5-hidroxi-N, N-dimetiltriptamina).
- —3,5 MEO-DMT (5-metoxi-N, N-dimetiltriptamina).

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

Esta situación puede agravarse por el hecho de que en muchos enfermos esqui-

## Cuadro 8. VIA METABOLICA NORMAL DE LOS COMPUESTOS INDOLICOS

#### Cuadro 9, VIA METABOLICA ALTERADA DE LOS COMPUESTOS INDOLICOS



zofrénicos se halla disminuida la acción de la enzima dopamina-beta-hidroxilasa, que transforma la dopamina en noradrenalina, aumentando así el nivel de dopamina circulante y, en consecuencia, el de DMPEA.

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

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

Si disminuye la actividad de la MAO, esta degradación indólica es suplantada por la transmetilación y se origina así la N, N-dimetiltriptamina (DMT), la bufotenina y la 3,5-metoxidimetiltriptamina (3,5-MEO-DMT) (18).

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

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

3,5-MEO-DMT: es un derivado dimetilado de la 5-metoxitriptamina.

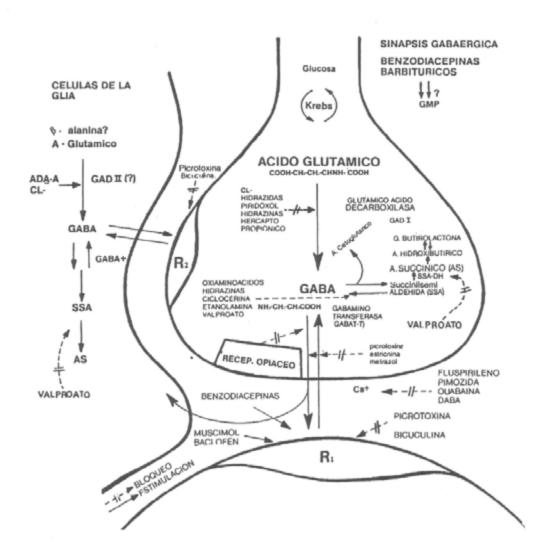
#### Histamina

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

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

Existen dos receptores diferentes para la histamina: H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>. El H<sub>1</sub> se caracteriza por producir vasodilatación, broncoconstricción y espasmos gastrointestinales, y es bloqueado por los antihistamínicos clásicos. La prometazina (Fenergan) es un neuroléptico y potente bloqueador del receptor H<sub>1</sub>. El receptor H<sub>2</sub> produce aumento de la secreción gástrica y es bloqueado por la acción de la cimetidina (Tagamet).

#### Cuadro 10. MODELO DE SINAPSIS GABAERGICA



## Acido gammaaminobutírico (GABA)

Se pudo comprobar que este neurotransmisor aumenta cuando se administran barbitúricos y benzodiazepinas. Se caracteriza por estimular los procesos de inhibición neuronal en todas las áreas del sistema nervioso central. La acción anticonvulsivante y miorrelajante se debe a un aumento de la inhibición que provoca este neurotransmisor sobre otras células neuronales. Impide el incremento de la excitación neuronal por aumento de la permeabilidad a los iones de cloruro cargados negativamente (cuadro 10).

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

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

Existen dos tipos de receptores gabaérgicos: uno que se caracteriza por actuar sobre los canales de cloro (ionóforo de cloro, GABA-A) y otro que lo hace sobre los de calcio (GABA-B). Las benzodiazepinas actúan sobre el GABA-A. Las beta-carbolinas pueden bloquear estos efectos, produciendo convulsiones y ansiedad.

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

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

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

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

## Glutamato y aspartato

El glutamato es la forma aniónica del ácido glutámico y con el aspartato constituyen los denominados aminoácidos excitatorios (EAA).

Tienen tres tipos de vías:

- a) las que parten de la corteza y se dirigen al estriado y al hipocampo,
- b) las del bulbo olfatorio que se dirigen a la corteza piriforme, tubérculos olfatorios y amígdala y
- c) los circuitos neuronales situados en el tubérculo cuadrigémino superior y en el cerebelo. Están involucrados en la memoria, la isquemia y las crisis de epilepsia.

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

Presenta tres tipos de receptores: A1 (N-metil-D-aspartato, NMDA, relacionado con la esquizofrenia), A2 (quiscualato) y el A3 (cainato) (véase el capítulo "Psicofármacos antipsicóticos").

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

### Taurina

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

#### Purinas

Las bases son la adenina y la guanina. Las formaciones amínicas constituyen las aminopurinas, mientras que las metílicas forman las metilpurinas. Las más conocidas son cafeína, teobromina y teofilina.

#### NEUROMODULADORES

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

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

La prostaglandina E, aislada de las terminaciones nerviosas, inhibe la liberación de noradrenalina y facilita la aferencia de estímulos dolorosos. Dado que no puede

ser inactivada rápidamente por el sistema nervioso, su rol sería el de modulador. Su acción es antagonizada por la aspirina y otros analgésicos. Su liberación es favorecida por la morfina y sustancias de tipo tiramínico o feniletilamínico (queso, alcohol, chocolate, etc.) (9).

Los fosfolípidos, a través de la fosfolipasa (PLA-A 2), forman el ácido araquidiónico, que genera las prostaglandinas. Estas actuarían como receptores de membranas, en la transmisión intermembrana y como segundos mensajeros.

#### NEUROPEPTIDOS

## 1) Péptidos del hipotálamo límbico

La llamada ACTH gigante, que se creía presente sólo en la adenohipófisis, se ha encontrado también en el hipotálamo y en las terminaciones axónicas de la hipófisis (10, 46).

De esta molécula se originan, de acuerdo con sus puntos de escisión, los siguientes neuropéptidos y neurohormonas (cuadro 11):

- a) Alfa y beta-MSH: Hormona estimulante de los melanocitos
- b) CLIP: Péptido lobular intermedio similar a la corticotropina
- c) Beta y gamma-LPH: Lipotrofina
- d) Beta-endorfinas
- e) Metionina-encefalina
- f) Metionina-leucina
- g) Péptidos opiáceos: encefalinas, endorfinas y lipotrofinas.

Desde el punto de vista psicofarmacológico, la ACTH y la MSH intervienen en los procesos de memoria (de largo y mediano plazo) y facilitan el aprendizaje, juntamente con la ocitocina y la vasopresina. Estas dos últimas tendrían una acción propia o bien, probablemente, actuarían promoviendo la liberación de ACTH.

Los péptidos opiáceos [endogenous morphine-like factors] se caracterizan por ligarse a los mismos receptores a los que se une la morfina. Estos receptores son bloqueados por la naloxona, que se usa en el tratamiento de deshabituación de los adictos a la morfina.

Regularían la tolerancia y abstinencia a través del control sobre la noradrenalina, la proteína G y la liberación de hormonas hipofisarias en el tegmento ventral y núcleo accumbens ("área de la recompensa") (39).

Existen varios receptores: mu, delta, kappa y sigma.

Los *receptores mu*, ubicados en el locus coeruleus, estarían relacionados con la euforia, y los localizados en el tálamo e hipotálamo, con el dolor.

#### Cuadro 11. CLASIFICACION DE LOS NEUROPEPTIDOS

Factores hipotalámicos

CRF (factor liberador de CTH)

LHRH (hormona liberadora de LH)

TRH (hormona liberadora de TSH)

**Taquicininas** 

Sustancia P

Glucagón

Bombesina Neurotensina

Bradicinina

Proctolina

Calcitonina

Angiotensina

Neuropéptido

Insulina

Sustancia K (neurocinina)

Hormonas pancreáticas

Otros neuropéptidos

Hormonas hipofisarias

Ocitocina Vasopresina

ACTH

Lipotrofina

alfa-melatonina estimulante (MSH)

HC (hormona de crecimiento)

Péptidos opiáceos Beta-endorfina Metencefalina Leuencefalina

Dinorfina

Heptapéptido suprarrenal Alfa-endorfina

Hormonas locales (intestino) Colecistoquinina (CCK)

Gastrina

Polipéptido pancreático

Secretina

Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)

Motilina

Los de tipo delta, localizados en el sistema límbico, se asocian a la emoción, la rigidez muscular y la catalepsia.

A los de tipo kappa se los encuentra en la médula espinal y el tronco cerebral, y se los relaciona con la analgesia. Tienen bajo poder adictivo.

Los de tipo sigma no son sensibles a la naloxona y aparecen en el hipocampo. Las beta-endorfinas tienen una acción analgésica 30 veces superior a la de la morfina y producen sedación y catatonía.

Las encefalinas se pueden hallar también en las interneuronas de la médula espinal, donde inhiben la liberación de la sustancia o neuropéptido "P", que es un activo neurotransmisor del dolor. Las encefalinas, a diferencia de las endorfinas,

provocan una reacción euforizante y estimulante sexual. La hipnosis y la acupuntura activarían los receptores opiáceos por liberación de encefalinas.

Las beta-endorfinas presentan una actividad similar a la de los neurolépticos. Producen sedación y catatonía, aumentan la liberación de prolactina y disminuyen la respuesta corticoidea. Esta acción estaría mediada por un mecanismo de *feedback* negativo con el factor de liberación de ACTH, ya que ambos tienen el mismo precursor neurohormonal.

Por otra parte, se pensó que bloqueando estos receptores opiáceos con naloxona se podría mejorar a los pacientes esquizofrénicos.

Sin embargo, con infusión intravenosa de 4-15 mg de beta-endorfina y de 0,4-0,8 mg de naloxona se obtuvieron resultados contradictorios, desde mejoría hasta empeoramiento, según los diferentes investigadores.

La neurotensina se encuentra en los mismos lugares que las encefalinas. Produce sedación y una reacción intensa hipotérmica. Aumenta la secreción de gonadotrofinas, ACTH y glucagón (25).

## 2) Péptidos del hipotálamo endocrino

a) TRH: hormona liberadora de tirotrofina. Este factor u hormona liberadora tiene la capacidad de liberar a la circulación sanguínea tirotrofina (TSH) de la hipófisis anterior. Desde el punto de vista psicofarmacológico, antagoniza la sedación y la hipotermia provocadas por barbitúricos, y posee un efecto analéptico central en animales de laboratorio. Estimula la liberación a nivel presináptico de neurotransmisores catecolamínicos.

Administrada por vía intravenosa posee una rápida y fugaz acción antidepresiva. Cuando se la administra juntamente con L-dopa produce efectos antiparkinsonianos. Puede agravar a pacientes con características paranoides.

 b) LH-RH: hormona liberadora de hormona luteinizante y folículoestimulante. Provoca la liberación de hormona luteinizante (LH) y folículo-estimulante (FSH) de la hipófisis anterior.

Administrada por vía intramuscular o intravenosa en hombres con impotencia sexual, mostró un efecto de incremento notable de la libido sexual, independientemente de sus acciones endocrinas específicas sobre el aparato gonadal.

c) SRIF: somatostatina u hormona inhibidora de la liberación de hormona de crecimiento. Inhibe la secreción de hormona de crecimiento (HC), de insulina, glucagón, gastrina, pepsina, renina, TSH y ACTH.

Su secreción disminuye en las etapas no-REM del sueño, durante las cuales aumenta notablemente la secreción de hormona de crecimiento.

En animales de experimentación provoca sedación e hipotermia.

d) MIF: hormona inhibidora de la liberación de hormona estimulante de los melanocitos. En la actualidad se conocen dos sustancias hipotalámicas diferentes (MIF1 y MIF2) (8, 40).

Tiene acción potenciadora de la L-dopa y provoca un aumento de síntesis de la dopamina, por lo cual resulta de utilidad en la enfermedad de Parkinson.

e) PRF-PIF: factor liberador de la prolactina-factor inhibidor de la prolactina. La secreción de prolactina por la hipófisis está regulada por la relación existente entre el PRF y el PIF. El PRF sería liberado por la serotonina, en tanto que el PIF lo sería por la dopamina.

En la actualidad está en discusión si el PRF no sería en realidad la serotonina y el PIF la dopamina.

Los fármacos antipsicóticos, por ser bloqueantes de los receptores dopamínicos, producen un aumento de prolactina que provoca ginecomastia en el hombre, asociada o no a impotencia o esterilidad, y amenorrea con anovulación en la mujer.

Esta acción se debería a una disminución del PIF por falta de estimulación dopamínica.

A la prolactina se la ha relacionado con los cambios de conducta premenstrual y del humor durante el embarazo y el posparto. Algunos autores señalan que, de acuerdo con el nivel sanguíneo de esta hormona y la correlación con los niveles de progesterona y/o estrógenos, se observa irritabilidad, tensión y depresión.

El cuadro 12 incluye las características de los diferentes receptores.

#### NEUROPLASTICIDAD

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

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

La neurorregeneración, el neuroaprendizaje y el neurodesarrollo se concebían, hace muy poco tiempo, hasta la finalización del período evolutivo, luego del cual la neurona se comporta con variaciones cuantitativas, sensible a los cambios de estímulo, pero siempre dentro de un marco de estabilidad, sin que se produzcan cambios de lo aprendido en lo que respecta a la memoria neuroquímica (41).

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

# ${\it Cuadro~12}.~{\it CARACTERISTICAS~DE~DIFERENTES~RECEPTORES}$

Cuadro 12. CARACTERISTICAS DE DIFERENTES RECEPTORES					
(receptor = proteína que reconoce al neurotransmisor)					
RECEPTOR Adrenérgicos	ACCIÓN .	LUGAR EN LA SINAPSIS			
• alfa-1	Contrae el músculo liso	Post			
• alfa-2 • beta-1	Regula la NA Contrae el miocardio	Pre y post Post			
• beta-2	Relaja el músculo liso	Pre y post			
Dopaminérgicos	A	D2			
dopamina-1     dopamina-2	Antipsicótica? Antipsicótica,	Pre y post? Post			
	—extrapiramidal, galactorreica				
Colinérgicos					
muscarínico     nicotínico	Contrae el músculo liso	Pre y post Placa motriz			
	Dosis dependiente	r iaca motiiz			
Serotoninérgicos • 5-HT1A	Ansiolítica,	Post			
	apetito,				
• 5-HT1B	contracción vascular Hipofagia	Pre y post			
• 5-HT1C	Hipofagia,	Post?			
• 5-HTID	antipsicótica Antidepresiva	Pre y post			
• 5-HT1E • 5-HT2	? Anciogánacia	Post Post			
* 5-H12	Ansiogénesis, comportamiento	LOSE			
	(depresión, síntomas negativos)				
• 5-HT3	Sueño,	Post			
	comportamiento				
	(depresión, síntomas negativos)				
• 5-HT4	Estimula hipotálamo- hipofiso-suprarrenal)	Post			
Histaminérgicos					
• H1 • H2	Contrae el músculo liso Estimula la secreción	Pre y post			
Cabatasiass	gástrica y corazón	Pre y post			
Gabaérgicos • GABA-A	Ansiolítico, hipnótico	Post			
	(según las subunidades				
• GABA-B	forma el receptor omega) Regula liberación	Pre y post			
	de neurotransmisores	,			
Adenosina					
• A1 y A2	Regula liberación de neurotransmisores				
Opiáceos					
• mu (u) • delta	Euforia, analgesia Rigidez muscular,				
	catalepsia				
kappa	Sedación, analgesia				
N-Metil-					
NMDA 1,2,3	Memoria, hipoxia,				
	regula calció intracelular				

- a. la fosforilación de proteínas y
- b. la regulación transináptica genética.

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

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

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

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

#### TEORIA DEL ONCOGEN

El *oncogén* se encuentra en los cromosomas, y su activación produce el comienzo y progresión de células normales en cancerígenas. Los IEG [*Immediate Early Genes*] son capaces de activarse rápidamente porque no requieren la formación de nuevas proteínas.

En el cerebro, se encuentran el *c-fos* y el *c-jun*, que inducirían cambios en la regulación sináptica (48).

Por ejemplo, un oncogén fos combinado con la acción del RNA mensajero es traslocado y transformado intracitoplasmáticamente, donde el producto de su forma proteica (fos) inicia una serie de operaciones tendientes a la modificación de la expresión genética.

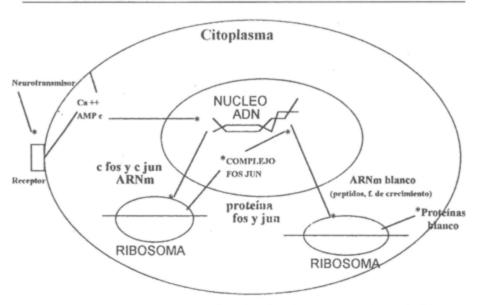
En este proceso, el fos (derivado proteico del oncogén fos), una vez dentro del núcleo celular y con la participación de jun (factor de transcripción), se ligaría a sitios de regiones genéticas, iniciando de esta forma la regulación, relacionada con la modificación de procesos que incluyen las proteinoquinasas, el AMP cíclico y los segundos mensajeros (cuadro 13).

#### EFECTOS SECUNDARIOS, ADVERSOS O COLATERALES

El reconocimiento de los probables efectos colaterales es tan importante como el conocimiento de la acción terapéutica del medicamento. Habitualmente se trata de efectos nocivos, producidos por dosis terapéuticas, que dependen de la interacción entre el psicofármaco, el enfermo y los mecanismos psicopatológicos que lo aquejan (21).

Estos efectos adversos son raros y la tasa de morbimortalidad que producen es

Cuadro 13. TEORIA DEL ONCOGEN (tomado de Hyman y Nestler)



Las células pueden ser activadas por la liberación de varios neurotransmisores, incluidos el glutamato y la acetilcolina (primeros mensajeros). Una vez activado el receptor, un segundo mensajero, el AMPc y el calcio activan quinasas que además fosforilan proteínas de membranas o inducen la transcripción del c-fos y c-jun en el ARN mensajero al ADN, en el citoplasma. En los ribosomas son trasladadas dentro de las proteínas fos y jun, respectivamente. Las proteínas, terceros mensajeros, luego hacen traslocación en el núcleo para formar el complejo fos-jun, que se une el sitio AP1 del ADN, para regular la transcripción de otros genes (posiblemente alteren los transmisores, las síntesis de enzimas, neuropéptidos, factores de crecimiento y canales de membrana).

baja. Los porcentajes de aparicion varían de población a población. Así, por ejemplo, en los países anglosajones los analgésicos de tipo pirazolónico presentan un alto porcentaje de agranulocitosis reversible con la supresión del medicamento. Este porcentaje no coincide con el encontrado en poblaciones de origen latino.

Los efectos colaterales, generalmente molestos, pueden incrementar la dependencia del paciente respecto del médico, el psicoterapeuta o la institución que lo trata. Este beneficio secundario de la enfermedad puede ser útil o contraproducente. Lo primero, cuando refuerza el vínculo con el tratamiento hasta la desaparición de los síntomas indeseables. Lo segundo, cuando obliga a los profesionales a realizar un control más intenso del enfermo, a cambiar de psicofármacos de forma constante

y a prescribir otros medicamentos que atenúen o impidan los efectos colaterales. Se cae así en un círculo vicioso, muchas veces difícil de romper, hasta que sobreviene el abandono de la medicación, considerada por el paciente como ineficaz y por el médico como perjudicial a causa de sus efectos secundarios.

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

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

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

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

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

La angustia por los efectos adversos puede alcanzar un alto grado, como lo demuestra la siguiente carta remitida por un paciente:

#### "Estimado doctor:

Me permito enviarle esta carta, porque entiendo que podré manifestarle con mayor exactitud mis problemas en relación a que lo hiciera en forma verbal durante la entrevista. Hay detalles que se podrían pasar por alto tomando en cuenta el corto lapso de la sesión de 30 minutos y la dificultad que encuentro para poder manifestarle todo y en una sola vez, en una ciudad extremadamente alborotada como es Buenos Aires.

Paso a detallar, pues, los problemas de mi caso:

Hace 4 años fui internado en una clínica neuropsiquiátrica, por motivos que aún no he podido dilucidar.

En la misma se me suministró cierta medicación extremadamente agresiva. DESEO EVALUAR EL DAÑO PRODUCIDO POR DICHA ADMINISTRACION DE MEDICAMENTOS.

En primer término digamos que pude evaluar que el tratamiento fue dividido en tres fases o etapas. La primera de ellas donde la medicación se administraba por vía intramuscular, la segunda por vía oral e intramuscular y la tercera, dentro de los límites de mi domicilio, exclusivamente por vía oral.

No poseo en la actualidad una cabal idea acerca de las drogas que me fueron administradas.

Recuerdo la tercera etapa, donde los medicamentos eran los siguientes: Halopidol, Tryptanol, Akineton y Meleril. Entiendo que en la segunda etapa del tratamiento fueron administrados los mismos medicamentos aunque en mayores dosis.

Había un cuarto medicamento que por su forma y color no pude determinar cuál era. Por la noche había un comprimido de Nozinan. Todo esto quizás parezca demasiado simple, posiblemente para usted, pero no para mí. La trascendencia que posee la enfermedad y los propios medicamentos administrados obviamente no se los puede pasar por alto. Paso a detallar las preguntas:

 Según me dijo el médico que me atendió me fue suministrado por vía intramuscular Halopidol, Fenergan y Valium durante los primeros tres o cuatro días de la internación.

¿Puede este acto haber comprimido el proceso delirante y por consiguiente la corriente libidinal haber quedado comprimida y esto con el tiempo me puede traer problemas? El Fenergan es el nombre de una droga llamada genéricamente prometazina, que es a su vez un derivado de la promazina. Según tengo entendido y en el prospecto no se detalla con exactitud, puede producir reacciones de fotosensibilidad. Esta misma droga puede colorear en forma irreversible partes componentes del ojo. Si es así, ¿cómo se podría determinar esto con exactitud? En dicha clínica no se hicieron los exámenes oculares correspondientes. Por otra parte, si este tipo de drogas posee esta propiedad de pigmentar u opacificar aun en un grado mínimo partes componentes del ojo, ¿qué examen ocular debo hacerme yo para evaluar la gravedad del daño?

- 2. El antidepresivo tricíclico es también un derivado de la promazina, que se obtiene por una pequeña modificación en su estructura química. ¿Puede también el Tryptanol producir este daño tomando en cuenta lo anunciado anteriormente? ¿Puede también el Nozinan producir este daño a nivel ocular? Es decir, nos encontramos que tanto el Fenergan, el Tryptanol y el Nozinan son derivados de fenotiazinas y en consecuencia todos podrían dañar "pintando" el ojo.
- 3. ¿Por qué motivo se asocia un antiparkinsoniano con un antidepresivo, y con un neuroléptico? ¿Esto no complica las cosas? El antidepresivo produjo retención urinaria, la cual involucra un acto de extremo sadismo por parte del terapeuta. ¿Cómo se puede orinar y al mismo tiempo tomar la medicación? ¿Puede esto haber dejado un deterioro irreversible en la vejiga, tomando en cuenta el largo tiempo de contención al que estuve sometido?
- 4. En este país los prospectos de los medicamentos aparentemente detallan una fracción de los efectos reversibles e irreversibles que pueden dejar las drogas. ¿Qué debo hacer yo en tal caso: demandar a cada uno de los laboratorios de cada medica-

mento por no haber advertido sobre los posibles efectos que las drogas poseen? Esto me interesa ponérselo a usted de manifiesto ya que por lo que pude saber usted conoce de farmacopea argentina.

No se ha tenido en cuenta que no es lo mismo el Trapax que el Halopidol, tomando en cuenta la inocencia de cada droga en particular. Sin embargo, ambas drogas están incluidas en la misma lista de venta.

5. Creo en la corriente psicoanalítica y por consiguiente en la teoría de la libido. El Halopidol, ¿no comprime dicha corriente? ¿Puede el Halopidol atacar en forma irreversible los centros sexuales del cerebro de tal manera que cuando yo salí de la clínica, puede haberme convertido en un sujeto impotente sexualmente? Como último debo manifestarle que contraer una enfermedad en este país implica la necesidad de no contraerla, sobre todo las de origen mental, pues creo que tan sólo Dios puede saber cuál será la resultante de todo este desastre. Por favor, doctor, le pido con todo respeto que me ayude a descifrar este gran lío en el cual me he metido, espero de usted que me aclare las consecuencias a las que me expuse con la terapia recibida.

El profesional deberá evaluar los síntomas psicopatológicos, los estilos del paciente en su relación con el médico-administrador de psicofármacos y/o clínico, y el nivel comunicacional de a quien (paciente, terapeuta, familia, personal paramédico, etc.) le comunica los beneficios, riesgos y medidas precautorias de control clínico, de laboratorio y la posibilidad de establecer un consentimiento informado (cuadro 14).

Este tipo de inconvenientes es más común en enfermos hipocondríacos, en pacientes relacionados con la medicina y en la tercera edad de la vida.

Estos efectos pueden deberse a:

 Intensidad excesiva de un efecto terapéutico. Obtención de una sedación excesiva por administración de ansiolíticos, cuando el efecto buscado era únicamente controlar la ansiedad.

## Cuadro 14. CARACTERISTICAS LEGALES DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### Definición:

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

Se debe informar sobre:

- 1) Naturaleza de la dolencia
- Características del procedimiento

- 3) Beneficios
- 4) Riesgos
- 5) Alternativas

- 2) Efecto farmacológico inherente al psicofármaco recetado. Los efectos anticolinérgicos que producen los antidepresivos tricíclicos dependen de las características individuales del paciente. Puede presentarse desde una leve sequedad bucal en algunos hasta una retención urinaria aguda y trastornos cardiológicos en otros.
- 3) Reacción alérgica por hipersensibilidad. Este tipo de reacciones es mediado por mecanismos de tipo antígeno-anticuerpo. Por ejemplo, reacciones urticarianas luego de la administración de neurolépticos de tipo fenotiazínico.
- Reacciones idiosincrásicas. Se deben a mecanismos inmunológicos de origen genético o constitucional. Por ejemplo, porfiria provocada por la administración de barbitúricos.
  - 5) Interacción con otros medicamentos.
    - a) Por interferencia entre dos sustancias psicotrópicas: por ejemplo, los barbitúricos aceleran el metabolismo de los tricíclicos. Los antiparkinsonianos disminuyen la concentración sanguínea de la clorpromazina.
    - b) Potenciación de efectos adversos entre dos psicofármacos: por ejemplo, los efectos colaterales anticolinérgicos de los neurolépticos pueden potenciar los de los antidepresivos.
  - c) Interferencia de un psicofármaco con otro medicamento: por ejemplo, la administración de antidepresivos tricíclicos antagoniza los efectos antihipertensivos de la guanetidina, y es necesario en estos casos aumentar la dosis del medicamento antihipertensivo. Al suspender la administración del antidepresivo puede producirse una hipotensión, ya que la guanetidina estará con una dosificación alta relativa.
  - d) Un fármaco no psicotrópico puede interferir en la acción específica de un psicofármaco: por ejemplo, el analgésico butazolidina acelera la metabolización de los antidepresivos tricíclicos. Los diuréticos suelen aumentar la toxicidad del carbonato de litio.

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

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

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

Por el contrario, la inhibición de este tipo de metabolismo que produce la clor-

promazina, el ácido valproico, la cimetidina y el cloranfenicol, entre otros, provocarán efectos tóxicos cuando se indiquen en dosis convencionales otros medicamentos. Los inhibidores de la MAO tienen esta acción que es usada para obtener efectos terapéuticos útiles.

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

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

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

#### EVALUACION DE LA EFICACIA DE LOS PSICOFARMACOS

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

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

Existen numerosos medios para demostrar la forma como ciertos medicamentos actúan sobre la esfera mental. Aun el placebo, cuya ineficacia puede ser demostrada, se convierte en medicamento en las alteraciones de origen psíquico.

Lamentablemente, se debe reconocer que para la evaluación clínica masiva de psicofármacos no se posee otro recurso que las escalas de clasificación médica [rating scales] estandarizadas (realizadas por el médico durante la entrevista) y las escalas de autoinforme o autoevaluación (realizadas por el mismo paciente en el transcurso de la consulta) (29).

El Departamento de Psicofármacos del Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos creó un programa para la investigación de psicofármacos, cuyo objetivo es contar con protocolos comunes y universalmente aceptados y con datos sobre acción terapéutica y grados de toxicidad de los diferentes psicofármacos que existen en el mundo, con las variaciones ambientales propias de cada país. Las escalas utilizadas son las de Hamilton, Zung, Wittenborn, Overall y Gorham, Beck, etcétera.

Si bien es cierto que la finalidad de estas escalas no es elaborar diagnósticos,

Cuadro 15. ETAPAS DE INVESTIGACION CLINICA EN LA EVALUACION DE PSICOFARMACOS				
Fase	La fase en estudio debe contestar a las siguientes preguntas:			
Ι	Farmacología y toxicología humanas  1) ¿Es el psicofármaco una droga para seres humanos?  2) ¿Qué toxicidad tiene?  —en administración con dosis única —en administración con dosis repetidas —en administración con dosis altas progresivas			
п	Búsqueda de las indicaciones terapéuticas  1) ¿Es el psicofármaco efectivo?  2) ¿Qué espectro terapéutico posee?  3) ¿Qué posibles indicaciones tiene?  4) ¿Tiene nivel tóxico administrándolo en tratamientos crónicos?  5) ¿Existe farmacocinética humana?			
Ш	Demostración de efectividad  1) ¿Es el nuevo psicofármaco mejor, igual o peor en comparación con placebo y/u otras drogas estándar?  —desde el punto de vista terapéutico  —desde el punto de vista del margen de seguridad  —desde el punto de vista de las indicaciones clínicas  2) ¿Qué incidencia de efectos colaterales posee?			
IV	Testeo clínico amplio  1) ¿Cuál es la mejor manera de administrarlo?  2) ¿Qué efectos posee en los sistemas donde actúa?  3) ¿Se modifican sus efectos por enfermedades concomitantes?  4) ¿Qué complicaciones, aun raras, pueden llegar a ocurrir?  5) ¿Qué hechos clínicos pueden contribuir a aclarar el mecanismo de acción?			

son muy útiles para conocer la evolución sintomática o sindromática del enfermo, a través de una cuantificación. Esta manera no paramétrica de evaluar no necesita de una distribución normal (A tiene mayor depresión que B, pero no se puede establecer el valor absoluto de la depresión de A).

No hay duda de que la evaluación de los psicofármacos varió desde que se reconoció la importancia de los factores inespecíficos y desde que en forma combinada con la psicoterapia se obtuvieron éxitos terapéuticos. Aún resulta difícil la evaluación clínica de los efectos psicofarmacológicos y psicoterapéuticos de manera aislada; queda para el futuro la evaluación de la combinación de ambas. El cuadro 15 incluye todas las preguntas que deben ser contestadas antes que pueda recetarse el psicofármaco.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1. Alexander, F.: Psiquiatría dinámica, Buenos Aires, Paidós, 1958.
- Anderson, J.: "Changes in norepinephrine output following light for fall/winter seasonal depression", Biological Psychiatry, 32: 700-704, 1992.
- 3. Andreasen, N. C.: Schizophrenia Positive and Negative Symptoms Syndrome, Basilea, Karger, 1990.
- Avenburg, R.: El aparato psíquico y la realidad, Buenos Aires, Nueva Visión, 1975.
- Batenson, G.; Ferreira, A. J.; Jackson, D. D.; Lidz, T.; Weakland, J.; Wynne, L. C. y Zuk, G.: Interacción familiar. Aportes fundamentales sobre teoría y técnica, Buenos Aires, Tiempo Contemporáneo, 1974.
- Bracha, H.; Fuller Torrey, E.; Gottesman, I. I.; Bigelow L. B., y Cunniff, C.: "Second trimester markers of fetal size in schizophrenia: A study of monozygotic twins", *American J. Psychiatry*, 149: 1355-1361, 1992.
- 7. Charney, D. S.: "Noradrenergic neuronal dysregulation in panic disorder: the effects of intravenous yohimbine and clonidine in panic disorder patients", *Acta Psych. Scandinavica*, 86: 273-282, 1992.
- Claustrat, B.; Brun, J.; David, M.; Sassolas, G. y Chazot, G.: "Melatonin and jet lag: confirmatory result using a simplified protocol", *Biological Psychiatry*, 32: 705-711, 1992.
- Collier, H. O. J.; McDonald-Gibson, W. J. y Saeed, S.A.: "Simulation of prostaglandin biosynthesis by capsaicin, ethanol and tyramine", *The Lancet*, pág. 702, 1975.
- Coryell, W.: "Hyphotalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity and psychosis: recovery during an 8 year follow up", *American J. Psychiatry*, 149: 1033-1039, 1992.
- 11. Degreef, G.; Ashtari, M.; Bogerts, B.; Bilder, R. M.; Jodi, D. N.; Alvir, J. M. y Lieberman, J. A.: "Volumes of ventricular system subdivisions measured from

- magnetic resonance images in first episode schizophrenic patients", Arch. Gen. Psychiatry, 49: 531-537, 1992.
- Delisi, L. E.; Hoff, A. L.; Kusner, M., Calev, A., y Stritzke, P.: "Left ventricular enlargement associated with diagnostic outcome of schizophreniform disorder", *Biological Psychiatry*, 32: 199-201, 1992.
- Eysenck, S. B. G.: Estudio científico de la personalidad, Buenos Aires, Paidós, 1971.
- Farde, L.: "Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor accurancy in patients treated with classical neuroleptic and clozapine", Arch. Gen. Psychiatry, 49: 538-544, 1992.
- 14b. Fuscher, E., Spatz, H., Heler, B. y Reggiani, H.: "Phenethylamine content of human urine and rat brain, its alterations in pathological conditions and after drug administration", *Experientia*, 28: 307-308, 1972.
- 15. Freud, S.: Esquema del psicoanálisis, Buenos Aires, Paidós, 1990, 3ª ed.
- Freud, S.: "Una psicología para neurólogos", O.C., Madrid, Biblioteca Nueva, t. III.
- Glassman, A.: "Cigarette smoking: implications for psychiatric illness", American J. Psychiatry, 150: 4-7, 1993.
- 18. Gilka, L.: "Schizophrenia. A disorder of tryptophan metabolism", *Acta Psych. Scandinavica*, 258: 1-83, 1975.
- Guala, S.: "Psicosis tóxicas y funcionales", en Fernández Labriola, R.; Touriz Puppo, H., y Caetano Esquivel, G., *Psiquiatría biológica latinoamericana*, t. IV, Buenos Aires, Cangrejal Editores, 1993.
- Guala, S.: "Abordaje del paciente en crisis", Vértex, Rev. Argentina de Psiquiatría, 3: 2 (supl.) 31-37, 1992.
- Guy, E. J.: "Unwanted effects of psychotropic drugs. V. Other drugs, treatment and prevention", *The Practitioner*, 21: 231-237, 1977.
- 22. Hyman, S. y Nestler, E.: *The molecular foundation of Psychiatry*, Washington, American Psychiatric Press, 1993.
- 23 Joyce, P. R.; Hawes, C. R.; Mulder, R. T., Sellman, J. D., Wilson, D. A., y Boswell, R.: "Elevated levels of acute phase plasma proteins in major depression", *Biological Psychiatry*, 32: 1035-1041, 1992.
- Khan, R.: "Effect of m-chlorophenylpiperazine on plasma homovainillic acid concentrations in healthy subjets", *Biological Psychiatry*, 10: 55-61, 1992.
- Kobayashi, N.: "Pancreatic β-cell functioning after intravenous glucagon administration in anorexia nervosa", Acta Psych. Scandinavica, 85: 6-10, 1992.
- 26. Krieckhaus, E.: "Paranoid schizophrenia may be caused by dopamine hyperactivity of CA1 hippocampus", *Biological Psychiatry*, 31: 560-570, 1992.
- Lakshmi, P. R.; Khanna, S.; Subhash, M. N.; Channabasavanna, S. M. y Srid, Hara Rama Rao, B. S.: "CSF Amine metabolites in depression", *Biological Psychiatry*, 31: 112-118, 1992.
- 28. Mendlewicz, J.: Psiquiatría biológica, Barcelona, Masson, 1990.

- 29. Moizeszowicz, J.: "Actualización en la evaluación clínica de psicofármacos", Acta Psiquiátrica y Psilógica de América Latina, 21: 41-51, 1975.
- Moizeszowicz, J.: Psicofarmacología psicodinámica II. Aspectos neuroquímicos, neuropsiquiátricos y psicológicos, Buenos Aires, Paidós, 1988.
- Moizeszowicz, J.: "Utilidad del abordaje dinámico-cognitivo en Clínica de Día de Adultos", Revista El Campo de las Terapias, 2: 7-11, 1992.
- Moizeszowicz, J.; Lagomarsino, A.; Oubiña, L., y Guala, S.: "National prescribing patterns of psychotropic medications by psychiatrist in affective disorders", Actas del IX Congreso Mundial de Psiquiatría, Río de Janeiro, junio de 1993.
- Moizeszowicz, J.; Guala, S.; Delucchi, G., y Zaratiegui, R.: "National prescribing patterns of psychotropic medications by non-psychiatrist", *Actas* del IX Congreso Mundial de Psiquiatría, Río de Janeiro, junio de 1993.
- Moleman, P.: "Urinary excretion of catecholamines and their metabolites in relation to circulalting catecholamines", Arch. Gen. Psychiatry, 149: 568-572, 1992.
- Ostow, M.: Psychodynamic Approach to Drugs Therapy, Kentucky, International Thomson Education Publishing, 1980.
- Pichon-Rivière, E.: "Tratamiento de grupos familiares: psicoterapia colectiva", en Del psicoanálisis a la psicología social, Buenos Aires, Galerna, 1971.
- 37. Post, R.: "Endogenous biochemical abnormalities in affective illness: Therapeutic versus pathogenic", *Biological Psychiatry*, 32: 469-484, 1992.
- Raucoules, D.; Levy, C.; Azorin, J. M.; Bruno, M., y Valli, M.: "Taux plasmatiques de MHPG, HVA et 5-HIAA totaux et depressions", L'Encéphale, 18: 611-616, 1992.
- Renaud, L. P.: "Peptides as neurotrasnmitters or neuromodulators", en M. A. Lipton; A. Di Mascio y K. F. Killam (comps.), Psychopharmacology: A Generation of Progress, Nueva York, Raven Press, 1978, págs. 423-430.
- Salinas, E.: "Hypresecretion of melatonin following diurnal exposure to bright light in seasonal affective disorder: Preliminary results", *Biological Psychiatry*, 32: 387-398, 1992.
- 41. Stevens, A.: "Ganglioside antibodies in schizophrenia and major depression", *Biological Psychiatry*, 32: 720-730, 1992.
- 42. Stevens, K.: "Disruption of sensory gating by the alfa 2 selective noradrenergic antagonist yohimbine", *Biological Psychiatry*, 33: 130-132, 1993.
- Swayze, V.: "Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: A magnetic resonance imaging study", *Biological Psychiatry*, 31: 221-240, 1992.
- Susuky, E.; Kanba, S.; Nibuya, M.; Koshikawa, H.; Nakaki, T. y Yagi, G.: "Plasma homovainillic acid, plasma anti-D1 and D2 dopamine receptor activity, and negative symptons in chronically medicated schizophrenia", *Biological Psychiatry*, 31: 357-364, 1992.

- Tamminga, C.A.; Thaker, G. K.; Buchanan, R.; Kirkpatrick, B.; Alphs, L. D.; Chase, T. N., y Carpernter, W. T.: "Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with Fluordeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome", Arch. Gener. Psychiatry, 49: 522-527, 1992.
- Thalen, B. E.; Kjellman, B. F.; Akner, G.; Kagedal, B.; Walhnud, B.; y Wetterberg, L.: "Release of corticotropin after administration of corticotropin-releasing hormone in depressed patients in relation to the dexamethasone suppression test", Acta Psych. Scandinavica, 87: 133-140, 1993.
- 47. Traskman, L.: "The role of monoamines in suicidal behavior", *Acta Psych. Scandinavica*, 371: 45-47, 1993.
- 48 Traskman, L. y Nassberger, L.: "Increased soluble interleukin-2 receptor concentrations in suicide attempters", Acta Psych. Scandinavica, 88: 48-52, 1993.



## Capítulo 2

#### PSICOFARMACOS ANTIPSICOTICOS

Desde 1900, época en la que Kraepelin describió por primera vez la clínica de la demencia precoz, hasta el día de hoy, en que Crow establece las diferencias sintomatológicas y neuroquímicas de las esquizofrenias I y II, sigue siendo difícil su diagnóstico.

El enunciado propuesto por el *DSM III* no alcanza para definir pronósticos ni conflictos intrapsíquicos, pese a que contribuyó a sistematizar la enfermedad.

El diagnóstico actual debería incluir los criterios (66, 67, 68):

- 1) fenomenológico o sintomático
- 2) conflictos intrapsíquicos
- estructural
- 4) bioeléctrico
- 5) neuroquímico
- psicofarmacoterapéutico

importantes para poder tratar adecuadamente a los pacientes psicóticos, ya que el criterio farmacológico variará según los síntomas sean en más (productivos), en menos (interfieran en la sociabilidad y/o los déficit ocupacionales), agudos (crisis), crónicos (profilaxis), etc.

## **ESQUIZOFRENIA**

# Aspectos sintomatológicos

Eugen Bleuler (1857-1939) estableció, al igual que Kraepelin, el diagnóstico de esquizofrenia basado en los signos deficitarios y no en los síntomas productivos, o positivos de la actual nomenclatura. Así, los síntomas patognomónicos fueron alteraciones en:

- 1) las asociaciones
- 2) los afectos
- 3) el fenómeno del autismo y
- 4) la ambivalencia afectiva

Todos ellos contribuyen a una escisión mental que separa al enfermo de la realidad.

El hijo de Bleuler, Manfred, agregó a los síntomas anteriores otros dos:

- la carga genética por sí sola no es patológica, siendo necesaria la aparición de factores estresantes para desencadenar la enfermedad y
- 6) el paciente es quien "toma la decisión" de aislarse del mundo social.

Fue Kurt Schneider, en 1930, época que hacía referencia a los diferentes tipos de personalidad, quien remarcó la importancia de los síntomas positivos (alucinaciones y delirios) para el diagnóstico de esquizofrenia.

Estas categorías diagnósticas fueron luego incluidas en el DSM II y III. De esta forma, el diagnóstico de esquizofrenia y no de síndrome —como fue el de Bleuler— incluyó, para la escuela norteamericana, seis grupos de ítemes, de los cuales cinco corresponden a síntomas positivos y uno solo a trastornos del pensamiento.

Fue Crow, a partir de 1980, quien correlacionó las características de los síntomas positivos con la estructura y neuroquímica cerebral (cuadro 1) (19, 20).

Cuadro 1. CORRELACIONES CLINICAS Y NEUROPATOLOGICAS  DE LAS ESQUIZOFRENIAS TIPOS I Y II  (modificado de Crow)					
	Tipo I Positiva	Tipo II Negativa			
Historia familiar	Sociopatía	Psicosis mayores (excluidas psicosis afectivas)			
Historia demográfica	Mayor número de internaciones y uso de psicofármacos	Hombres mayores			
Estado premórbido	Labilidad afectiva Ira Ansiedad	Empobrecimiento afectivo Retardo motor Déficit cognitivos			
Forma de comienzo Respuesta a los neurolépticos Daño cerebral	Agudo Buena Químico: Dopamina alta	Crónico tardío Regular o mala Estructural: ¿Daño neuronal irreversible?			
Predicción crónica TC, RMN, PET, FPC,	Déficit social	Déficit ocupacional			
MCC	¿Normal?	¿Alterada?			

#### Cuadro 2. SINTOMAS POSITIVOS DE LA ESQUIZOFRENIA TIPO I

- A) Uno de los siguientes síntomas predomina: (La severidad se considera según la persistencia, frecuencia y efectos sobre el estilo de vida)
  - Alucinaciones severas dominan el cuadro clínico.
  - Delirios severos (persecutorios, hipocondríacos, etc.)
  - 3) Alteración marcada del pensamiento abstracto.
  - 4) Conductas bizarras y desorganizadas.

#### Cuadro 3. SINTOMAS NEGATIVOS DE LA ESQUIZOFRENIA TIPO II

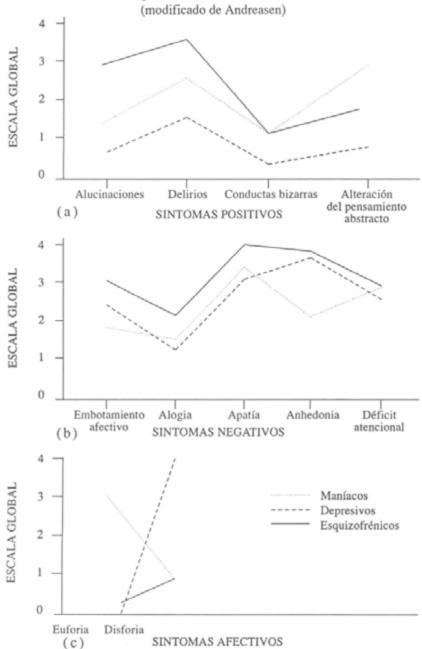
- A) Uno de los siguientes síntomas está presente de forma marcada:
  - Alogia
     (falta de espontaneidad y fluidez en el pensamiento y la conversación)
  - Anhedonia (pérdida del placer, escaso contacto social)
  - Embotamiento afectivo (falta de fluidez para expresar emociones)
  - Pérdida volitiva (pérdida de la habilidad para empezar y terminar las tareas. Apatía, anergia.)
  - 5) Déficit atencional.

# Cuadro 4. SINTOMAS DE LA ESQUIZOFRENIA TIPO MIXTO (Andreasen)

Se incluye en esta categoría a pacientes que:

- 1) no encuadran en los criterios del tipo I o positiva;
- 2) no encuadran en los criterios del tipo II o negativa;
- 3) tienen criterios de ambos tipos.

Cuadro 5. PERFIL DE LOS SINTOMAS
POSITIVOS (A), NEGATIVOS (B) Y AFECTIVOS (C),
EN PACIENTES ESQUIZOFRENICOS, DEPRESIVOS Y MANIACOS
(modificado de Andreasen)



Las versiones nuevas del *DSM-IV* y del *ICD-I0* incluyen la presencia de síntomas negativos para el diagnóstico de esquizofrenia y en el *DSM-IV*:

- 1) delirios
- 2) alucinaciones
- 3) desorganización al hablar
- 4) conducta catatónica
- 5) síntomas negativos (embotamiento afectivo, alogia y pérdida volitiva).

El tiempo de duración de los síntomas se acortó a un mes (cuando antes se exigían seis) y aun a menos si los síntomas han sido tratados satisfactoriamente.

Ahora, en el DSM-IV se exigen dos ítemes para hacer el diagnóstico de esquizofrenia, y uno solo si los delirios son bizarros o las alucinaciones, auditivas.

Los síntomas positivos, negativos y mixtos pueden agruparse como síndromes, como se observa en los cuadros 2, 3 y 4.

Las escalas que evalúan los síntomas positivos y negativos han podido demostrar que los pacientes esquizofrénicos poseen mayores puntajes de síntomas positivos y negativos que los enfermos maníacos y que los depresivos (cuadro 5).

Esto sustenta la hipótesis de que es muy difícil atribuir síntomas específicos a un determinado desorden psicótico. Síntomas delirantes y alucinatorios se presentan en enfermos maníacos y síntomas negativos aparecen en pacientes depresivos (3).

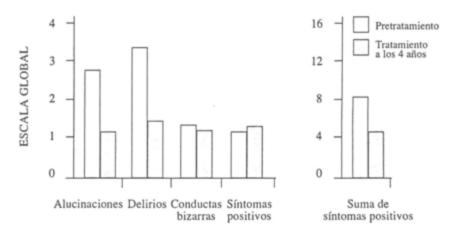
## Así, Andreasen afirma que:

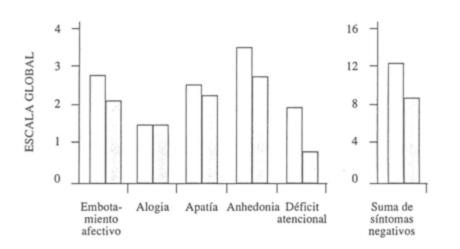
- en la esquizofrenia (línea llena) aparecen altos puntajes en la escala de síntomas positivos y negativos, sin grandes alteraciones en la esfera anímica;
- en la manía (línea interrumpida) se presentan síntomas positivos, acompañados de euforia y
- en la depresión (línea de puntos) hay mayores síntomas negativos, con disforia.

Si se observa al grupo de pacientes tratados por la doctora Andreasen, cuatro años después de haber recibido neurolépticos según la diferenciación por las escalas de síntomas negativos y positivos, se concluye que,

— los síntomas positivos, al cabo de cuatro años, disminuyen en un 50 %, en tanto que los síntomas negativos sólo lo hacen en un 21 % (cuadro 6).

## Cuadro 6. EVOLUCION DE SINTOMAS POSITIVOS Y NEGATIVOS, LUEGO DE CUATRO AÑOS DE TRATAMIENTO CON ANTIPSICOTICOS (EVALUADOS POR LA ESCALA SANS\*) (tomado de Andreasen)





<sup>\*</sup> SANS, siglas de Scale for the Assessment of Negative Symptoms.

Cuadro 7. ESCALA DE LOS SINDROMES POSITIVO Y NEGATIVO*	
(de Fiszbein, Kay y Opler, versión castellana)	

Escala positiva	Ausentes	Mínimos	Leves	Moderados	Moderados a severos	Severos	Extremos
Pl. Delirios	1	2	3	4	5	6	7
P2. Desorganización conceptual	î	2	3	4	5	6	7
P3. Conducta alucinatoria	î	2	3	4	5	6	7
P4. Excitación	î	2	3	4	5	6	7
P5. Ideas de grandeza	1	2	3	4	5	6	7
P6. Desconfianza	1	2	3	4	5	6	7
P7. Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7
Escala negativa							
N1. Embotamiento afectivo	1	2	3	4	5	6	7
N2. Retraimiento afectivo	1	2	3	4	5	6	7
N3. Rapport pobre N4. Retraimiento social-pasividad/	1	2	3	4	5	6	7
apatía N5. Dificultad en el pensamiento	1	2	3	4	5	6	7
abstracto	1	2	3	4	5	6	7
N6. Falta de espontaneidad y fluidez en la conversación	1	2	3	4	5	6	7
N7. Pensamiento estereotipado							
Escala de psicopatología general							
G1. Preocupación somática	1	2	3	4	5	6	7
G2. Ansiedad	1	2	3	4	5	6	7
G3. Sentimientos de culpa	1	2	3	4	5	6	7
G4. Tensión motora	1	2	3	4	5	6	7
G5. Amaneramientos y posturas							
extravagantes	1	2	3	4	5	6	7
G6. Depresión	1	2	3	4	5	6	7
G7. Retardo motor	1	2	3	4	5	6	7
G8. Falta de cooperación	1	2	3	-4	5	6	7
G9. Contenidos insólitos del							
pensamiento	1	2	3	4	5	6	7
G10. Desorientación	1	2	3	4	5	6	7
G11. Distractibilidad	1	2	3	4	5	6	7
G12. Déficit del juicio e insight	1	2	3	4	5	6	7
G13. Alteración de la volición	1	2	3	4	5	6	7
G14. Pobreza en el control de los							
impulsos	1	2	3	4	5	6	7
G15. Introversión	1	2	3	4	5	6	7
G16. Evitación activa del ambiente social	1	2	3	4	5	6	7
Positive and negative syndrome scale for s		-		,			,

La Escala de Síndromes Positivos y Negativos (ESPYN) fue desarrollada para que de una manera ágil se pudiera valorar la eficacia de la medicación instituida a través del tiempo (cuadro 7) (27, 55).

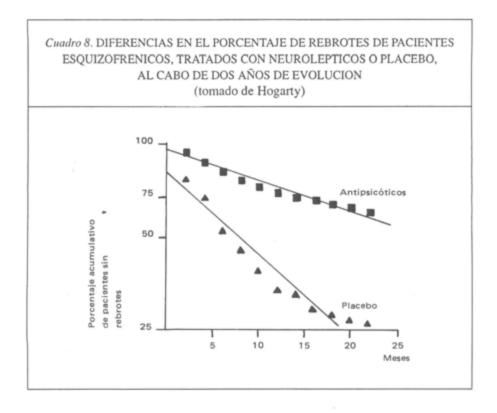
¿Tienen estas conclusiones importancia para el pronóstico?

¿Se puede advertir, a la luz de estos conocimientos, a los miembros de la familia —de modo temprano— que deberán organizarse para cuidar del enfermo, que tendrá dificultades para obtener trabajo, ganar dinero, ser independiente y relacionarse con amigos?

Si no se aplican las alternativas farmacológicas (ya que las sociales aquí no se tratan), la respuesta es *afirmativa*, y aun el alivio sintomático en beneficio del enfermo, la familia y la sociedad no implica una garantía de adecuación sociolaboral.

La combinación de trastornos "esquizofrénicos menores" (esquizotípicos, esquizoafectivos y fronterizos) con patología de los grupos marginales (abusadores de sustancias adictivas, sociopatía de los "sin casa" [homeless] con y sin agresividad) será la regla.

Aún queda sin explicación por qué algunos enfermos no tienen recaídas aunque se les suprima la administración de fármacos antipsicóticos.



Cuando se analizaron, sobre un total de 3500 enfermos, 35 estudios de pacientes esquizofrénicos que habían recibido placebo y tratamientos con neurolépticos durante un lapso que osciló desde dos meses hasta dos años, se observó que rebrotó el 57,6 % bajo placebo y solamente el 16,7 % a los cuales se les habían administrado antipsicóticos. Las recidivas también aparecen en el grupo tratado, pero de forma mucho más paulatina a lo largo del tiempo (cuadro 8) (40).

Por el contrario, los síntomas negativos de comienzo empeoran de manera gradual, en especial la anhedonia y los correspondientes a la volición.

### Aspectos estructurales, bioelectricos y de flujo

Son conocidos los estudios que han demostrado alteraciones en el SNC (81) a través de la neumoencefalografía, la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral simple y ecoplanar:

- dilatación de los ventrículos laterales y III ventrículo
- atrofia cortical cerebral y del vermis cerebeloso
- menos volumen craneal y de los lóbulos frontales
- disgenesia callosa
- disminución del volumen de la formación amigdalohipocámpica
- disminución del volumen de la sustancia gris de los lóbulos temporales y
- en el autismo, hipoplasia de los hemisferios cerebelosos, vermis posterior y atrofia cortical de los lobulillos parietales superiores.

Estos hallazgos pudieron confirmarse con RMN en 15 pares de gemelos monocigóticos, de los cuales uno de cada par había desarrollado esquizofrenia. La RMN del hermano sano se tomó como normal o comparativa, y al compararla con la del hermano enfermo se pudieron apreciar alteraciones en el volumen cerebral y ventricular (80).

Algunos autores atribuyen estas lesiones a un defecto de migración neuronal en las primeras semanas de la gestación por alguna noxa. Factores neuropatológicos desconocidos, durante el transcurso de la vida, incidirían en la aparición de la enfermedad.

Recientemente con la tomografía de emisión positrónica (PET) —permite incorporar por vía intravenosa sustancias radiomarcadas breves, emisoras de positrones cuya colisión con electrones circulantes produce fotones gamma que al ser captados por detectores de centelleo producen una representación tridimensional de la actividad radiactiva— se ha podido aclarar la localización de diferentes neurotransmisores, receptores dopaminérgicos y fármacos que los ligan.

La tomografía por emisión de fotones (SPECT), si bien tiene menor definición

para observar las estructuras subcorticales, es más asequible, ya que las sustancias marcadas radiactivamente tienen una vida más larga, y mediante una cámara centellográfica se captan las radiaciones emitidas por un solo fotón.

Con estos dos últimos procedimientos se ha podido visualizar:

- hipoactivación de lóbulos frontales con y sin pruebas de activación frontal
- aumento de la densidad de receptores dopaminérgicos subtipo 2 (DA2) en el cuerpo estriado.

El mapeo cerebral computarizado (MCC) también da información acerca de la bioelectricidad (cuadro 9):

— el aumento de las ondas delta en el mapeo cerebral computarizado se puede interpretar como un índice de hiperexcitabilidad cerebral. Esta alteración de "filtro" del tronco cerebral podría ser una alteración de la relación dopamina/acetilcolina en el cerebro de los esquizofrénicos (cuadro 9).

	TRICAS, METABOLICAS Y ESTRUCTURALES UIZOFRENIAS TIPO I Y II				
Síndrome positivo	Síndrome negativo				
Марео се	erebral computarizado				
Ondas agudas y lentas en el lóbulo temporal (excitabilidad cortical)	Incremento difuso generalizado de la actividad lenta (ondas delta)				
Flujo	sanguíneo cerebral				
Disminución del flujo en región frontal	Disminución más intensa del flujo en región frontal				
Tomografía de emisión positrónica					
Disminución del metabolismo frontal	Disminución más intensa del metabolismo frontal				

En conclusión se puede afirmar que:

- el agrandamiento de los surcos implica una atrofia cortical que no siempre está asociada a
- 2) dilatación ventricular, que significa una atrofia subcortical.

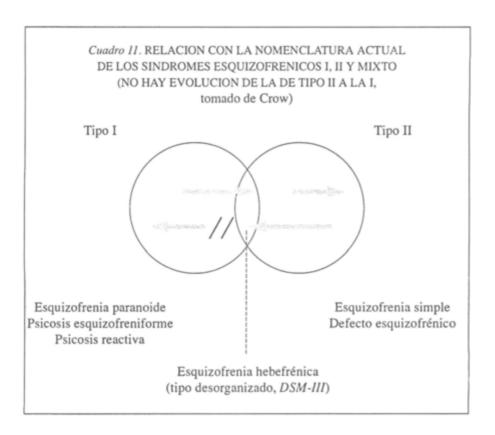
Con el tiempo, los pacientes con síndrome de tipo I pueden progresar al tipo II, y durante su curso algunos pierden definitivamente los síntomas positivos. Los pacientes con síntomas negativos, en general, se estabilizan en el síndrome una vez que remiten los síntomas positivos, especialmente aquellos que presentaron esquizofrenia hebefrénica (cuadro 10).

El síndrome de tipo II delimita a un grupo de enfermos de grave pronóstico, con diagnóstico de esquizofrenia definida en el DSM-III-R de la siguiente forma:

- 1) enfermedad única, como en la esquizofrenia simple (tipo indiferenciado),
- en el estadio de defecto cuando desaparecieron los síntomas positivos (tipo residual),

Cuadro 10. PERDIDA DE FUNCIONES MENTALES DE LA ESQUIZOFRENIA TIPO II						
Síntoma	Lesión	Función				
Alogia	¿Frontal anterior?	Falta de espontaneidad y fluidez en el pensamiento y la conversación				
Embotamiento afectivo	¿Fronto-parietal derecha? Lenguaje prosódico	Pérdida de la expresión emocional con el medio				
Pérdida volitiva- social	¿Prefrontal dorso-lateral?	Pérdida de la habilidad para empezar y terminar las tareas				
Anhedonia		Pérdida del goce y el placer				
Déficit atencional		Pérdida de la atención para conservar el foco en pensamientos				

- algunas veces puede ser posterior a la irrupción de síntomas positivos, como en la hebefrenia (tipo desorganizado), o de la esquizofrenia paranoide.
- no hay suficientes elementos confirmatorios, especialmente la respuesta al tratamiento, que permitan incluir la esquizofrenia catatónica en este grupo (cuadro 11).

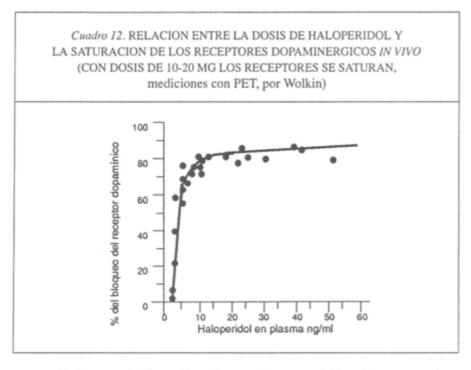


## Aspectos neuroquímicos

En los últimos años se ha visto la inconsistencia de la hipótesis hiperdopaminérgica de la esquizofrenia.

Ello se debe a que:

- las drogas que aumentan la dopamina no producen esquizofrenia, pero empeoran los síntomas en pacientes esquizofrénicos;
- existen pacientes con resistencia al tratamiento neuroléptico, demostrado por
  - a) la saturación de receptores dopaminérgicos, corroborada por la PET. Los receptores dopaminérgicos se saturan con niveles de 5 a 15 ng/ml de haloperidol plasmático. A partir de los 20 ng/ml la curva de saturación se convierte en asintótica, sin lograrse mayor saturación del receptor dopaminérgico (cuadro 12) (25);



- los neurolépticos sólo mejoran en forma parcial los síntomas negativos después de la fase aguda;
- existen en los estudios necrópsicos corticales zonas de hipodopaminergia cortical que pueden correlacionarse con síntomas negativos. Correlativamente se observan zonas de hiperdopaminergia subcortical;
- existe relación entre síntomas negativos y disminución del ácido homovanílico en el LCR y plasma. Este último expresa la alteración del metabolismo dopamínico;
- deben estar involucrados otros sistemas neuroquímicos en el trastorno esquizofrénico;

- a) en el sistema serotoninérgico (5-HT), dosis altas de triptófano, triptamina o LSD provocan estados comparables a la desintegración esquizofrénica. Existen antagonistas selectivos (5-HT2), como ketanserina y ritanserina, que inhiben estos síntomas experimentales y clínicos;
- b) las endorfinas están implicadas en la esquizofrenia.

Se puede producir mejoría de algunos síntomas con la eliminación de endorfinas por hemodiálisis o con un nuevo antagonista opiáceo, namelfene, similar a la naloxona. También se ha logrado en algunos casos cierta mejoría con el neuropéptido (CCK-8), similar a la colecistoquinina —aislada del tubo digestivo y en el cerebro—, que interactúa con la dopamina.

Se sigue investigando el equilibrio entre endorfinas alfa y gamma, ya que al administrar esta última se pueden mejorar ciertos síntomas esquizofrénicos.

El sistema dopamínico está compuesto por tres subsistemas: nigroestriado, mesolímbico (llamado A9) y mesocorticolímbico (llamado A10). Este último es el más importante desde el punto de vista sintomatológico, ya que comunica el sistema extrapiramidal y el límbico con la corteza frontal (cuadro 13) (58).

La administración crónica de neurolépticos produce un bloqueo por despolarización postsináptica en ambos sistemas. Sin embargo, la clozapina bloquea con mayor intensidad el área tegmental ventral, donde se origina esta vía. De allí los menores efectos extrapiramidales de este neuroléptico, llamado atípico por esta razón.

El receptor dopamínico, al igual que otros receptores, existiría de dos formas:

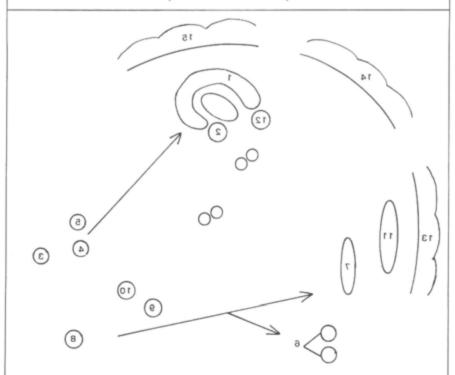
- una forma con alta afinidad por los agonistas (DA1) asociada a la adenilciclasa, cuya estimulación produce un aumento del AMP cíclico. Se lo encuentra en la corteza y el sistema límbico (DA1A y DA1B/DA5);
- una forma de alta afinidad por los antagonistas (DA2), que no está asociada a la adenilciclasa y se une al H3-haloperidol. Se lo localiza principalmente en el sistema nigroestriado, con dos subtipos (D3 y D4) de localización corticolímbica.

De reciente descubrimiento son los receptores D1 y D5. El D1 presenta una gran afinidad con la clozapina, y el D5 es similar al D1, pero tiene una alta afinidad con la dopamina.

Lo que interesa es el bloqueo dopamínico de la zona A10 como mecanismo de acción cortical de los antipsicóticos.

Los neurolépticos inhiben clásicamente las acciones de la apomorfina (estimulante directo de los receptores dopamínicos), de la anfetamina (estimulante indirecto), de la cocaína (inhibe la recaptación de la dopamina) y de la cafeína (que es un inhibidor de la fosfodiesterasa que impide la degradación del AMP cíclico estimulado por la dopamina).

Cuadro 13. VIAS DOPAMINERGICAS CENTRALES (modificado de Lechin)



#### Sistema mesoestriado

- 1. Núcleos putamen-caudado
- 2. Amígdala
- 3. Locus coereleus (noradrenalina)
- 4. Locus niger (dopamina)
- 5. Rafe dorsal (serotonina)

#### Sistema mesolímbico

- 6. Tubérculos olfatorios
- 7. Septum
- 8. Núcleos AE-A7 (noradrenalina)
- 9. Núcleos A10 (dopamina)
- 10. Núcleo rafe medio (serotonina)

## Sistema mixto (mesoestriado y mesolímbico)

- 11. Hipocampo
- 12. Núcleo accumbens

#### Corteza

- 13. Entorrinal
- 14. Prefrontal
- 15. Cyruacinglae

La inhibición sobre la apomorfina y la anfetamina es lo que caracteriza químicamente a los neurolépticos típicos.

Cuando existen otras propiedades neurofarmacológicas se los denomina atípicos, aunque desde el punto de vista clínico se los llame así porque no ocasionan fenómenos extrapiramidales.

La hipofunción prefrontal en la esquizofrenia está asociada a una baja actividad dopamínica. El aumento del flujo plasmático prefrontal mejora cuando se administran agonistas dopaminérgicos —como la anfetamina y la apomorfina— y se realizan pruebas o tests de sobrecarga psicológica de forma simultánea (26).

Esta demostración de hipodopaminergia cortical con hiperdopaminergia subcortical da lugar a numerosos interrogantes (21).

¿Las lesiones corticales podrían tener como correlato el aumento de dopamina subcortical? Este tipo de alteración se puede observar en estudios experimentales y en pacientes con lesiones prefrontales.

Los síntomas negativos se relacionan con una menor actividad dopamínica frontal. El ácido homovanílico aparece disminuido en el LCR y plasma, y el flujo plasmático prefrontal es menor durante las actividades intelectuales.

Los síntomas positivos están relacionados con altos niveles de dopamina en el área A10. Los niveles de ácido homovanílico son altos y existe una buena respuesta al tratamiento con neurolépticos típicos o convencionales.

Los hallazgos neuroquímicos en el síndrome negativo son similares a la enfermedad de Parkinson (cuadro 14).

## Cuadro 14. HALLAZGOS NEUROQUIMICOS DE LA ESQUIZOFRENIA DE TIPO II

- · Similares a los de la enfermedad de Parkinson
- Disminución de actividad dopaminérgica
- · Aumento de actividad colinérgica
- Disminución de actividad serotoninérgica
- Disminución de actividad noradrenérgica
- Respuesta favorable a DOPA, anfetaminas, neurolépticos atípicos e inhibidores de la recaptación serotoninérgica

¿Desarrollarán inevitablemente psicosis los enfermos con hipodopaminergia cortical?

¿Las diferencias de niveles dopamínicos entre ambas estructuras serán capaces de originar la psicosis en enfermos esquizoides?

¿Se podrían mejorar estos pacientes, si se estimulan los receptores DA1 y DA5, al provocar de esta forma un *feed-back* negativo sobre la hiperdopaminergia subcortical?

Sigue sin respuesta el interrogante de si el error metabólico en la transmetilación (véase capítulo 1) y la menor actividad de la MAO producirían la aparición de sustancias psicotóxicas en los homocigotos y, en consecuencia, la enfermedad clínica, en tanto que los heterocigotos desarrollarían características esquizotípicas según sea el entorno familiar y social (31).

La incidencia de esquizofrenia en la población general es de 1-2 %. En cambio, si uno de los progenitores es esquizofrénico, la posibilidad de adquirir la enfermedad se eleva al 7-16 %, y llega a ser del 40-68 % en el caso de que ambos padres la padezcan. La influencia que ejerce el medio familiar y social estaría demostrada por el hecho de que en los mellizos homocigotos (es decir, genéticamente idénticos), cuando la enfermedad se manifiesta en uno de ellos, la posibilidad de que el otro también la padezca es del 40-85 % y no del 100 %.

#### ACCIONES TERAPEUTICAS DE LOS ANTIPSICOTICOS

Los productos vegetales forman parte de la medicina hindú desde la antigüedad. La psiquiatría occidental mostró interés por ellos a principios de la década del 50, a partir de resultados alentadores con preparados de rawolfia y luego con la reserpina sintetizada en forma aislada.

Los efectos antipsicóticos, útiles pero relativamente débiles, de la reserpina se deben a su capacidad de depleción de las monoaminas de sus sitios de almacenamiento en las neuronas.

Se la usa en ciertos casos de esquizofrenia resistente, ya que su acción presenta tres fases: una primera de sedación, una segunda de agitación y una tercera de atenuación sintomatológica.

A menudo presenta severos efectos secundarios como hipotensión profunda, efectos parkinsonianos, sialorrea, diarrea y sedación.

Los compuestos fenotiazínicos se sintetizaron en Europa a fines del siglo XIX, como parte del desarrollo de las anilinas, como es el azul de metileno.

A fines de 1930, se comprobaron las propiedades antihistamínicas y sedativas del primer derivado fenotiazínico, la prometazina.

Hasta comienzos del 50, los intentos de tratar la agitación de los pacientes psiquiátricos con prometazina y otros antihistamínicos no tuvieron mayor éxito.

Teniendo en cuenta que la prometazina era capaz de prolongar el sueño inducido con barbitúricos en roedores, se introdujo la droga como agente potenciador de la anestesia.

Buscando otros compuestos se sintetizó, en 1950, la clorpromazina para producir, además de la potenciación anestésica, la hibernación artificial.

Laborit observó que la clorpromazina no provocaba por sí sola pérdida de conciencia, pero sí producía sueño y marcada falta de interés en lo que sucedía, acciones que poco después se denominaron ataráxicas o neurolépticas para dife-

renciarlas de las de los hipnóticos-anestésicos, que sí producen paralización de las funciones corticales.

Posteriormente, se describieron las propiedades gangliolíticas, adrenolíticas, antifibrilatorias, antiedematosas, antipiréticas, antishock, anticonvulsivantes y antieméticas, además de su capacidad de aumentar la actividad de drogas analgésicas y depresoras centrales.

En 1952, Delay y Deniker iniciaron su uso en los procesos psicóticos.

A fines de la década del 50, Janssen, en Bélgica, sintetizó el haloperidol, sustancia con actividad neuroléptica prácticamente pura, de alta potencia.

Carlsson y Lindquist, en 1963, fueron los primeros en asociar la dopamina al mecanismo de acción de los neurolépticos. Poco después se demostró que los receptores dopaminérgicos centrales eran los lugares de fijación esteroespecíficos de los neurolépticos.

El denominador común a todos los neurolépticos es su capacidad inhibitoria de los comportamientos inducidos por apomorfina o anfetamina. Cualquier interacción con la noradrenalina, histamina o serotonina parece ser una actividad secundaria no indispensable para los neurolépticos clásicos o típicos. Cuando los neurolépticos poseen efectos de neurotransmisión no-dopaminérgicos se denominan atípicos.

Los antipsicóticos tienen una amplia indicación en psiquiatría:

- Esquizofrenia - Trastornos de personalidad Trastornos delirantes paranoide Psicosis reactiva breve esquizoide esquizotípico Trastorno esquizofreniforme - Trastorno esquizoafectivo fronterizo - Trastorno psicótico inducido antisocial - Trastornos mentales orgánicos Trastornos somatoformes Trastornos afectivos hipocondría

- Trastornos por ansiedad

No hay que descartar en el médico-administrador el concepto de costo/beneficio del antipsicótico que prescribe al paciente. Si bien este concepto ha dejado de ser subjetivo, el verdadero "ojo clínico" está dado por el conocimiento real de las diferencias farmacológicas en relación con el conocimiento clínico de la enfermedad.

En los cuadros 15 y 16 se observan los criterios de predicción de respuesta clínico-biológica.

El término *neuroléptico* fue introducido para caracterizar los efectos de agentes como la clorpromazina y la reserpina en los pacientes psiquiátricos, y así diferenciarlos de otros depresores del SNC.

En realidad, la combinación de las acciones que a continuación se detallan

Cuadro 15.	PREDICTORES	CLINICOS	DE RESPUESTA AL
T	RATAMIENTO C	ON ANTIP	SICOTICOS

	Buena	Mala
Edad de comienzo     Respuesta a tratamientos	Tardía	Temprana
anteriores	Sí	No
<ul> <li>Tiempo de internación</li> </ul>	Menor	Mayor
<ul> <li>Funcionamiento</li> </ul>	Bueno	Malo
Síntomas negativos	Leves	Moderados/ graves
<ul> <li>Antecedentes familiares afectivos</li> </ul>	Presentes	Ausentes
<ul> <li>Antecedentes familiares esquizofrénicos</li> </ul>	Ausentes	Presentes

# Cuadro 16. PREDICTORES NEUROQUIMICOS, BIOELECTRICOS Y ESTRUCTURALES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ANTIPSICOTICOS

	Buena	Mala
• PET	Metabolismo frontal disminuido     Recupera con estímulo visual	Metabolismo frontal muy disminuido
• RMN	Normal	Alteraciones en los ventrículos
Mapeo cerebral	Excitabilidad cortical	Incremento difuso     Actividad lenta (ondas delta)
HVA, MOPEG	Previo: altos     en plasma y LCR     bajo entre 2-5 semanas     de tratamiento	Previo: altos/bajos Pocos cambios luego del tratamiento (pacientes resistentes)

derivan del agonismo o antagonismo que poseen los diferentes neurolépticos, según su afinidad por determinados receptores (cuadro 17).

## Cuadro 17. BLOQUEO DE RECEPTORES POR DIFERENTES ANTIPSICOTICOS ATIPICOS

(dopaminérgicos [D], serotoninérgicos [5HT2], alfa-adrenérgicos [Alfa], histaminérgicos [H] y colinérgicos muscarínicos [Mus])

	D1	D2	5HT2	ALFA	H	Mus
Clozapina	++	++	+++	+++	+++	+++
Remoxipride	-	+++	++	+	+	+
Serindole	-	++	+++	++	++	+
Melperone	+	+++	+++	+	-	+
Risperidone	+	++	+++	++	+	+
Ritanserina	-	-	++	-	-	-
+++ Potente	++ Moderado	+ Débi	l			

El síndrome neuroléptico consiste en la supresión de los movimientos espontáneos y la conducta compleja, sin alteraciones de los reflejos espinales y los comportamientos nociceptivos de rechazo.

En el hombre, los neurolépticos causan una notable falta de iniciativa y de interés por el medio ambiente, poca demostración de las emociones e hipoafectividad.

Los individuos son capaces de dar respuestas correctas a preguntas directas y parecen tener intactas sus funciones intelectuales. No se observan ataxia, incoordinación ni disartria con las dosis usuales.

En los pacientes psicóticos, disminuye la agitación e inquietud. Los pacientes retraídos se hacen a veces más comunicativos y responden mejor a estímulos externos.

La conducta agresiva e impulsiva disminuye. Gradualmente, durante varios días, los síntomas psicóticos (alucinaciones, delirio, desorganización del pensamiento) tienden a desaparecer.

Los primeros informes clínicos acerca de la acción de la clorpromazina describían sus efectos neurológicos; bradiquinesia, rigidez, temblores, ocasional inquietud subjetiva (acatisia) y síntomas semejantes a los de la enfermedad de Parkinson. Se llegó a creer que las acciones neurológicas y antipsicóticas estaban tan asociadas que se postulaba una relación causal, preconizándose su provocación como prueba de efectividad del tratamiento antipsicótico.

En la actualidad, los síntomas parkinsonianos y extrapiramidales del síndrome neuroléptico son considerados efectos indeseables en el empleo terapéutico de las drogas antipsicóticas.

Por último, los efectos psicofisiológicos predominantes son muy semejantes en el hombre y en el animal de experimentación. Están conservados los reflejos espinales; hay una disminución del comportamiento operativo; las respuestas a diversos estímulos son menos numerosas, más lentas y de menor magnitud, aunque se conserva la capacidad de discriminar los estímulos.

Las conductas de rechazo condicionadas están selectivamente inhibidas, no así las respuestas de rechazo o escape no condicionadas. Por ejemplo, el sonido no provoca la evasión de un animal, pero sí la descarga eléctrica.

La mayoría de los neurolépticos bloquean la emesis y la agresión inducidas por la apomorfina y, en altas dosis, inducen catalepsia (antagonismo dopaminérgico). El tono muscular está alterado y hay una típica ptosis.

Sin embargo, los nuevos neurolépticos se llaman atípicos, precisamente por su antagonismo con respecto a otros receptores, además del dopamínico (cuadro 17).

La dosis de los neurolépticos debe ser muy alta para provocar el coma y la muerte.

### 1) Sobre el sistema nervioso central

 a) Acción sedante (antagonismo DA2, H1, alfa-adrenérgico). Esta propiedad se observa en el hombre como lentificación del pensamiento y disminución del comportamiento operativo. La somnolencia es mayor al comienzo del tratamiento.

La apatía, la inercia y la indiferencia de algunos pacientes pueden ser confundidas con depresión, y debe realizarse un diagnóstico diferencial a partir de un examen exhaustivo, especialmente cuando al cuadro se agrega catatonía, pasividad, rigidez y aquinesia.

Con altas dosis, el cuadro de catalepsia puede confundirse con sedación.

Las drogas antipsicóticas, a su vez, deterioran la vigilancia en los sujetos que realizan diversas tareas, como lo demuestran las pruebas que miden los tiempos de reacción. Producen relativamente poco deterioro en las pruebas que miden la función intelectual.

b) Acciones sobre el sueño (antagonismo H1). Si bien el efecto sobre las formas del dormir no es constante, tienden a normalizar las perturbaciones del sueño, características de muchas psicosis.

La capacidad de prolongar y aumentar el efecto de las drogas opiáceas e hipnóticas parece ser paralela a la potencia de la sustancia en cuestión. Los neurolépticos más potentes, como el haloperidol, que no causan somnolencia tampoco aumentan la hipnosis producida por otras drogas.

- c) Acción inhibidora de la agresividad y la excitación psicomotriz (antagonismo DA2). Esta acción es paralela a la catalepsia, que se comprueba en animales de experimentación.
- d) Acción alucinolítica y antidelirante. Esta acción aparece de manera gradual, en pocos días. Los síntomas psicóticos productivos (alucinaciones, delirio, pensamiento desorganizado, esquizofrenia tipo I, de Crow) tienden a desaparecer. Este es en realidad el denominado efecto antipsicótico, ya que el término neuroléptico alude más a las acciones neurológicas.

Los neurolépticos impiden la acción de la anfetamina, así como de otras drogas alucinógenas. Se postula esta acción como de antagonismo a la transmisión dopaminérgica en los sistemas límbico, mesocortical e hipotálamo.

e) Acción sobre el EEG (antagonismo 5-HT). Aparece un trazado similar al del sueño no-REM, con aumento de ondas lentas theta y delta (fases III y IV del sueño profundo) y reducción de los efectos despertadores de los estímulos sensitivos (bloqueo de ritmo alfa).

Muchas drogas neurolépticas pueden disminuir el umbral convulsivo e inducir formas de descarga en el EEG, asociadas a trastornos convulsivos epilépticos. Las fenotiazinas de baja potencia (clorpromazina, por ejemplo) son las que disminuyen con mayor intensidad el umbral convulsivo en pacientes que presentan antecedentes epilépticos.

Las neurolépticos de baja potencia deben usarse con grandes precauciones o evitarse en pacientes epilépticos no tratados o en los sometidos a abstinencia de alcohol o barbitúricos.

Las butirofenonas tienen efectos variables e imprevisibles sobre la actividad convulsiva.

La molindona, las fenotiazinas y los tioxantenos (flufenzina y tiotixeno) son los que tienen menores efectos epileptogénicos.

Cuando sea necesario el uso de antipsicóticos, deberán prescribirse los menos riesgosos, y llegar de manera gradual a dosis moderadas y acompañadas por anticonvulsivantes preventivos.

f) Acción extrapiramidal (antagonismo DA2). El bloqueo dopaminérgico sobre los ganglios basales (caudado, putamen, globus pallidus, sistema nigroestriado), que son los que controlan la postura y los movimientos involuntarios, produce síndromes que se caracterizan por:

- hipoquinesias
- disquinesias precoces
- disquinesias tardías.

A esta acción se la llamaba "impregnación neuroléptica". En la actualidad existen fármacos que no poseen estos efectos (clozapina, risperidona, etc.).

g) Acción antiemética (antagonismo D2). La mayoría de los neurolépticos tienen una marcada acción contra los efectos inductores de náuseas y vómitos.

Bloquean el efecto emético, provocado por la apomorfina sobre la zona quimioceptora cercana a la sustancia reticular bulbar, y el de los alcaloides del ergot sobre la médula espinal.

Las fenotiazinas potencializan este efecto cuando se sustituye el radical en posición 2 de la molécula promazínica (clorpromazina, trifluopromazina). Algunos neurolépticos, como las butirofenonas y benzamidas, pueden antagonizar las náuseas y vómitos de origen no central, como son los de origen gastrointestinal o vestibular.

- h) Acción hipotermizante (antagonismo alfa-adrenérgico). Si bien se considera que el mecanismo de la hipotermia de la hibernación artificial es de origen central, se postula que la vasodilatación periférica y la disminución del tono muscular (producido por una inhibición de las oxidaciones celulares) contribuyen a esta acción.
- i) Acción analgésica. Tienen acción analgésica propia y potencian la acción de los analgésicos que actúan centralmente (en especial los de tipo morfínico). La trifluoperazina es la de mayor potencia analgésica, administrada por vía oral.
- j) Acción anestésica. La mayoría de las drogas antipsicóticas tienen efectos anestésicos locales o llamados estabilizadores de membrana, en especial en concentraciones altas (más de 10 nanomoles). Además, facilitan la penetración en el SNC de anestésicos, curarizantes y barbitúricos.
- k) Acción sobre el sistema límbico (antagonismo DA1). Los neurolépticos pueden estimular las estructuras límbicas, lo cual produce una acción inhibitoria sobre estructuras (núcleo amigdalino, tubérculos olfatorios) que están involucradas en las emociones.

## 2) Sobre el sistema endocrino (antagonismo D2)

Los neurolépticos actúan sobre el hipotálamo por bloqueo del sistema dopaminérgico túbero-infundibular, que se proyecta desde el núcleo arcuato del hipotálamo hasta la eminencia media hipofisaria. El resultado es la inhibición de la producción de PIF (factor de la inhibición de la liberación de prolactina) y de la hormona liberadora de corticotrofina.

El aumento de prolactina produce galactorrea y amenorrea con disminución de las gonadotrofinas y los niveles de estrógeno y progesterona, y llega a bloquear la ovulación y el ciclo estrogénico en la mujer y el tamaño testicular con mastitis en el hombre. Por el aumento de prolactina deben evitarse en las pacientes con carcinoma de mama comprobado.

Se mantiene la hipótesis de una acción directa de estas drogas sobre la hipófisis.

Aumentan el apetito y el peso al afectar el metabolismo hidrocarbonado, con alteraciones en la curva de sobrecarga a la glucosa y el bloqueo de liberación de insulina en pacientes prediabéticos. Además, pueden ocasionar edemas periféricos en 1-3 % de los pacientes, que serían de origen endocrino.

Inhiben la liberación de somatotrofina y clorpromazina y pueden reducir la secreción de la hormona liberadora de corticotrofina, en respuesta a cierto tipo de estrés.

## 3) Sobre el aparato cardiovascular (antagonismo alfa-adrenérgico)

Las fenotiazinas, en especial la clorpromazina, producen hipotensión arterial por bloqueo central y periférico de los receptores alfa-adrenérgicos y de los reflejos simpáticos presores compensadores (vagales y senocarotídeos). Pueden ocasionar taquicardia refleja. La clorpromazina y la tioridazina son las que presentan mayores efectos hipotensivos ortostáticos, pero producen tolerancia luego de algunas semanas, aunque su acción está siempre latente.

La hipotensión es más leve con la terapéutica oral, y la presión sistólica es la más afectada.

La clorpromazina posee un efecto antiarrítmico similar al de la quinidina, con alargamiento PR, ensanchamiento QRS y achatamiento de la onda T del electrocardiograma.

## 4) Sobre el riñón

La clorpromazina puede tener débiles efectos diuréticos en animales y en el hombre, debido a una acción inhibitoria sobre la secreción de la hormona antidiurética.

5) Sobre el sistema nervioso vegetativo (antagonismo colinérgico, de tipo muscarínico) (véase "Efectos adversos")

#### FARMACOCINÉTICA Y NIVELES PLASMATICOS

La administración parenteral (intramuscular) puede aumentar la disponibilidad de droga activa entre cuatro y diez veces. Son drogas muy lipofílicas, se fijan en membranas, proteínas y se acumulan en encéfalo, pulmón y otros tejidos muy irrigados. Pasan fácilmente a la circulación fetal. Es prácticamente imposible su extracción por diálisis.

	ENTES ANTIPSICOTICOS ificado de Jorgensen)	5
Intervalo entre dosis	Absorción máxima (horas)	Eliminación media (horas)
A) Hasta 8 horas Clorprotixeno Perfenazina	4 2-4	9
B) Hasta 12 horas Flufenazina Tioridazina	2 -	16 13
C) De 12-24 horas Clopentixol Levomepromazina * Haloperidol	4 1-3 5	20 21 20
D) Hasta 24 horas  ** Clorpromazina Flupentixol	2-4 4	30 35
E) De más de 24 horas Penflurilol (semanal) Pimozida (diario)	8 8	130 54

<sup>\*</sup> Concentración plasmática útil: 8-18 ng/ml.

<sup>\*\*</sup> Concentración plasmática útil: 50-80 ng/ml.

Los neurolépticos de depósito en sus formas esterificadas (decanoato, enantato y palmitato) se combinan con el tejido graso en los sitios de la administración intramuscular.

La liberación desde estos sitios se hace de forma continua y prolongada, durante semanas, por un proceso de hidrólisis, que permite el pasaje a la circulación de la sustancia madre y la metabolización a ácidos grasos y glicerol del resto del compuesto.

La vida media de eliminación, con respecto a las concentraciones plasmáticas, es de 20 a 40 horas. Los efectos de las dosis persisten, en general, por lo menos durante 24 horas. Por eso, algunos clínicos prefieren dar la dosis diaria de una sola vez (cuadro 18).

La remoción lenta de los tejidos grasos puede, después de cesar el tratamiento, contribuir a la lenta exacerbación de la psicosis.

Los preparados de depósito se absorben y eliminan más lentamente que los preparados comunes.

Por la eliminación más lenta de los neurolépticos en relación con los antiparkinsonianos, la suspensión simultánea de ambos agentes aumenta el riesgo de reacciones extrapiramidales agudas. Debe suspenderse el antipsicótico primero y continuar por más tiempo con el agente antiparkinsoniano, si éste estaba prescripto desde antes.

La vía metabólica de los antipsicóticos es principalmente la hepática. Los metabolitos se excretan por orina y, en cierta medida, con la bilis.

Si bien la mayoría de los metabolitos son inactivos, las drogas menos potentes (llamadas de baja potencia por ser indicadas en centenas de mg, frente a las de alta potencia administradas en decenas de mg), especialmente la clorpromazina, producen metabolitos activos e incluso inducen a su propio metabolismo o conjugación hepática (cuadro 19).

La concentración plasmática de la droga no siempre guarda relación con la respuesta terapéutica; sin embargo, es un elemento a tener en cuenta cuando el valor de la concentración está muy por debajo del nivel inferior del rango considerado terapéutico.

Si a ello se agrega una insuficiente mejoría sintomática o el paciente aparece con algún criterio de resistencia medicamentosa, deberá incrementarse la dosis del neuroléptico. Aun así, concentraciones muy altas no indican el aumento de eficacia clínica.

Otra posibilidad, cuando ha sido ineficaz el aumento de la dosis, es cambiar el grupo de drogas de depósito, que mantiene estable la concentración plasmática.

Debe tenerse en cuenta que la baja concentración plasmática del fármaco administrado puede deberse a una droga de uso concomitante, que posee una actividad inductora enzimática, como, por ejemplo, la clorpromazina.

Por otro lado, si se quisieran medir concentraciones plasmáticas de esta última

## Cuadro 19. DOSIFICACIONES EQUIVALENTES DE LOS ANTIPSICOTICOS MAS USUALES (dosis equivalentes aproximadas a

(dosis equivalentes aproximadas a 25 mg de clorpromazina = 0,5 mg de haloperidol)

Nombre farmacológico	Nombre comercial	Forma farmacéutica	Dosis equivalentes
Bromperidol	Bromodol	5 y 10 mg	5 mg
Clorpromazina	Ampliactil	25 mg	25 mg
Clotiapina	Etumina	40 mg	40 mg
Clozapina	Lapenax	25 y 100 mg	12,5 mg
Dixirazina	Esucos	2,5 y 10 mg	10 mg
Flufenazina oral inyectable		,	0,5 mg 2,5 mg c/4 sem.
Fluspirileno		2 mg/ml	0,8 mg c/1 sem.
Haloperidol oral inyectable	Halopidol Halopidol decanoato	1,5 y 10 mg 50 mg/ml	0,5 mg 10 mg c/4/sem.
Levomepromazina	Nozinan	2 y 25 mg	25 mg
Loxapina	Loxapac	25 y 50 mg	2,5 mg
Molindona			2,5 mg
Perfenazina			3 mg
Penfluridol		20 mg	10 mg/sem.
Pimozida		2 y 5 mg	0,5 mg/día
Pipotiazina	Piportyl L-4	25 mg/ml	5 ml/4 sem.
Promazina	Fenergan	25 mg	25 mg
Properciazina	Neuleptil	5 mg	5 mg
Sulpirida	Vipral	50 y 100 mg	50 mg
Tioridazina	Meleril	10 y 25 y 200 mg	25 mg
Thiotixeno			1 mg
Trifluoperazina	Stelazine	1 y 2 y 5 y 10 mg	1 mg-1,25 mg
Zuclopentixol	Clopixol	10 y 25 mg	10 mg

## Cuadro 20. CARACTERISTICAS DE LOS RECEPTORES CENTRALES IMPLICADOS PARA LA ACCION ANTIPSICOTICA

#### Dopamínicos (DA)

Subtipo DAIA:

Estimula la adenilciclasa. Antagonista selectivo: clozapina, SCH 23390. Localización: cuerpo estriado, núcleo accumbens, amígdala, córtex frontal, paratiroides. Su antagonismo provoca efectos extrapiramidales; se investiga su relación con las propiedades antipsicóticas.

Subtipo DAIB/D5:

Nuevo sitio de acción. Localización: córtico-límbica; aún se desconoce su función específica y su antagonista selectivo.

Subtipo DA2 largo/corto:

Denominado clásicamente DA2. Inhibe la adenilciclasa.

Antagonistas: benzamidas, butirofenonas, difenilbutil-piperidinas. Agonista selectivo: quirepirol. Localización: cuerpo estriado, caudado, putamen, tubérculo olfatorio, sistema límbico, adenohipófisis y retina. Su antagonismo reduce síntomas positivos y provoca extrapiramidalismos.

Subtipo DA3:

Inhibe la adenilciclasa. Localización: córtico-límbica. Probable responsable de algunas propiedades de los neurolépticos atípicos.

Subtipo DA4:

Antagoniza al DA2. Localización: córtico-límbica. Se desconoce su función. Alta afinidad por la clozapina.

#### Serotoninérgicos (5-HT)

5-HT1:

Regulado por los nucleóticos de guanina. Fija 5-HT en concentraciones nanomoleculares. En combinación con antagonistas DA2 y alfa-1 induce sedación, somnolencia y acciones antialérgicas.

#### 5-HT2:

Fijación de serotonina en concentraciones micromolares.

Afinidad por la ritanserina, ketanserina y risperidona.

Su antagonismo disminuye los síntomas negativos.

#### 5-HT3:

Su activación produce liberación de dopamina en el sistema límbico. Los antagonistas (clozapina, quipazina) bloquearían estas descargas sin afectar la actividad dopamínica. Se localiza en la corteza entorrinal y el sistema límbico.

#### Adrenérgicos

Alfa-1:

Localización postsináptica en el sistema simpático.

Antagonista selectivo: prazosin. Contra el músculo liso. Su bloqueo por neurolépticos provoca hipotensión e inhibición de la eyaculación. En combinación con antagonistas DA2 y H1 induce sedación y somnolencia.

#### Alfa-2:

Localización: presináptica en el sistema simpático y postsináptica en el SNC. Antago-

 $\rightarrow$ 

#### Cuadro 20 (continuación)

nistas selectivos: yohimbina y piperoxan. Agonista selectivo: clonidina. Regula la NA. Su estimulación produce taquicardia, reduce los efectos sedativos de antagonistas alfa-1. H1 y DA2 y los síntomas depresivos.

#### Opiáceos

Mu:

Selectivo para la morfina. Localizado en las regiones cerebrales moduladoras del dolor.

#### Delta:

Selectivo para la encefalina. Localizado en las regiones límbicas. Responsable de rigidez muscular y catalepsia.

Kappa:

Alta afinidad para la dinorfina. Localizado en las capas profundas del córtex cerebral. Implicado en la analgesia sedante, con bajo poder adictivo. Contrae los vasos deferentes del conejo.

#### Sigma:

No es sensible a la naloxona. Localizado en el hipocampo. Responsable de efectos psicoticomiméticos. La remoxiprida tiene alta afinidad.

Supresor de la tos:

Selectivo para el destrometorfano. Localizado en el suelo del IV ventrículo (área reguladora del reflejo tusígeno). Estereospecificidad reversible.

droga deben utilizarse métodos que permitan determinar los metabolitos y la sustancia madre, como el radioinmunoensayo.

El haloperidol, al no poseer metabolitos activos demostrables, permite correlacionar más fácilmente su concentración sanguínea con los efectos clínico-terapéuticos.

Teniendo en cuenta el pico de la absorción máxima en su pasaje a la circulación sanguínea y la eliminación media, es posible calcular el intervalo horario entre las dosis de antipsicóticos orales que se deberán administrar diariamente para mantener una concentración plasmática con un índice de saturación adecuado en el tejido graso. De esta forma, se podrían eliminar las fluctuaciones en la concentración plasmática y mejorar la eficacia clínica con la consiguiente disminución de los efectos secundarios (49).

#### MECANISMO DE ACCION

En la década anterior fue posible, a través de la técnica de ligandos [bindings] radiactivos, determinar in vitro la efectividad del bloqueo dopaminérgico de diferentes fármacos (cuadro 20) (65).

La especificidad de la droga marcada por ese receptor, que luego puede ser desplazado por otro no radiactivo, permitió medir la radiactividad, o por técnicas autorradiográficas, las potencias relativas. Se dispuso así de métodos para determinar qué tipos de receptores convenía estimular o bloquear para mejorar o empeorar determinada sintomatología clínica (cuadro 21).

### Dopamina (DA)

Se han descubierto hasta la fecha cinco subtipos. Solamente el DA2, el DA3 y el DA4 tienen afinidad por los neurolépticos (37).

El DA2 es el clásicamente adenilciclasa dependiente y está encargado de las funciones motoras. Su ubicación es predominante en el núcleo caudado y putamen, y en menor densidad en el sistema límbico, de allí que su bloqueo produce efectos extrapiramidales (7).

Casi todos los neurolépticos conocidos ocupan para su acción antipsicótica el 70-80 % de estos receptores; los nuevos antagonistas de DA-5-HT, el 40-60 %, de allí que sus acciones de tipo parkinsoniano sean menores.

Existe también otra explicación que afirma que la clozapina, por ejemplo, tendría mayor afinidad por los DA2 del sistema límbico y menos por los del estriado, o que su afinidad por el DA1 inhibiría los efectos sobre el DA2 del estriado.

El dopamina-3 tiene su mayor densidad en el núcleo accumbens, hipocampo, tubérculo olfatorio y sistema límbico. No está relacionado con la adenilciclasa.

El dopamina-4 está en mayor proporción en el hipocampo, amígdala y sistema límbico, con afinidad por la clozapina.

El dopamina-5 tiene localización córtico-límbica y se desconoce su función.

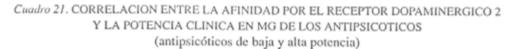
Al comienzo de su acción, los neurolépticos, por bloqueo dopaminérgico, inducirían una descarga presináptica de dopamina, demostrada por el aumento de los ácidos homovanílico (AHV) y dihidro-fenolacético (DOPAC) en el LCR.

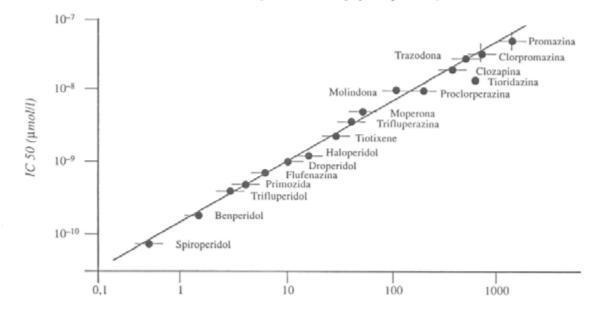
La declinación de estos dos metabolitos es un predictor de una buena respuesta ulterior a los neurolépticos.

## Serotonina (5-HT)

La hipótesis de que la excesiva actividad serotoninérgica (5-HT) es una de las causas de la esquizofrenia se basa en:

- la posibilidad de que precursores 5-HT, como el triptófano, pueden exacerbar un cuadro esquizofrénico si la MAO es inhibida (36);
- estudios posmortem en cerebros de pacientes esquizofrénicos revelaron aumento de 5-HT;





Dosis promedio diaria (mg/día)

- también se ha observado aumento de 5-HT en plaquetas de pacientes con esquizofrenia;
- 4) el efecto alucinógeno del LSD, el cual tiene propiedades agonistas 5-HT;
- 5) en general, los agonistas 5-HT2 inducen alucinaciones visuales y los antagonistas 5-HT son efectivos en el tratamiento de la esquizofrenia (8).

Aparentemente, la combinación del bloqueo de receptores DA2 y 5-HT3 potencia el efecto antipsicótico con gran eficacia y pocos efectos extrapiramidales (17, 18).

Es conocido que las fenotiazinas bloquean receptores DA y 5-HT, colinérgicos, alfa-adrenérgicos e histamínicos. Sin embargo, no actúan sobre los síntomas negativos y presentan efectos extrapiramidales, seguramente porque el bloqueo 5-HT/DA es de baja potencia y no tiene una relación cuantitativa adecuada.

Las butirofenonas y las benzamidas bloquean de forma predominante el DA2 con buena eficacia sobre síntomas positivos, pero con producción de efectos extrapiramidales.

En cambio, la risperidona y la clozapina bloquean receptores 5-HT/DA2 de forma equipotente; esta última además antagoniza los receptores alfa-adrenérgicos y muscarínicos.

Con ambas drogas se obtienen menores efectos extrapiramidales y mejor nivel de efectividad sobre síntomas negativos, pero la clozapina producirá además hipotensión arterial y fenómenos anticolinérgicos (cuadro 22).

La ritanserina, al bloquear predominantemente el receptor 5-HT2, actúa sobre los síntomas afectivos (59, 74).

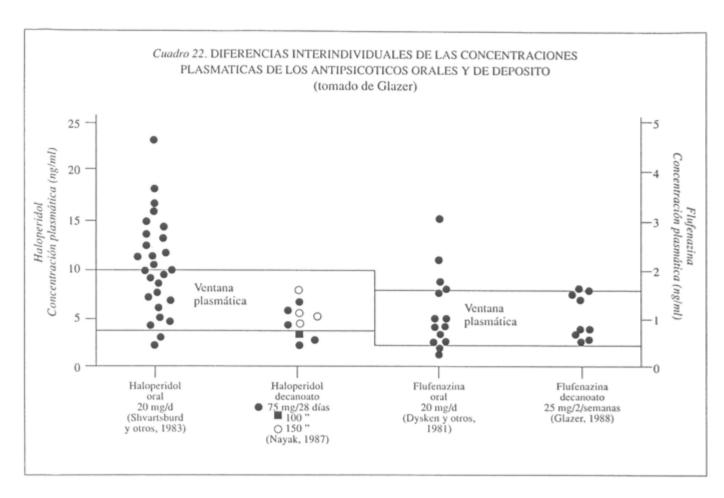
El melperone no presenta una diferencia importante con respecto a la ocupación de ambos receptores y, sin embargo, no produce extrapiramidalismo importante.

La clozapina bloquea 10 veces más intensamente el 5-HT que el DA2. En dosis bajas, este bloqueo serotoninérgico sería el responsable del bloqueo de los efectos extrapiramidales; además, inhibiría las neuronas mesocorticales y frontales, disminuyendo la acción dopaminérgica. De esta manera, logra disminuir los síntomas negativos.

Sin embargo, la liberación deficiente en el sistema mesolímbico, asociada a la administración crónica de neurolépticos atípicos, puede ocasionar una alteración en la función cognitiva: el aumento de liberación de DA en la corteza prefrontal puede ser beneficiosa en cuanto contrarresta los síntomas negativos.

Es decir, que el éxito de los neurolépticos atípicos en no producir síntomas extrapiramidales se basaría en su selectividad sobre el sistema límbico, dejando intacto el nigroestriado.

La clozapina produce un bloqueo dosis-dependiente de la inhibición de la liberación de DA en el núcleo accumbens, efecto presumiblemente mediatizado por el bloqueo del autorreceptor DA.



Los resultados experimentales sugieren una disociación entre los efectos de liberación y del metabolismo de la DA con clozapina, administrada en dosis altas al comienzo y/o de forma crónica. La administración crónica en ratas no interfiere de forma significativa en el metabolismo DA en el núcleo accumbens o cuerpo estriado.

Es difícil extrapolar estos resultados a la clínica; seguramente algunos pacientes esquizofrénicos tienen anormalidades del metabolismo de la DA, con aumento de su liberación o de la hipersensibilidad del receptor.

Es decir que la hipótesis sería que la ventaja de este consumo tendría relación con su capacidad de aumentar la liberación de DA en la corteza frontal y estriada, sin disminuir la liberación en el núcleo accumbens.

Sin embargo, esto no alcanza para explicar la poca cantidad de efectos extrapiramidales y su efectividad sobre los síntomas negativos, en relación con las drogas típicas.

Existen evidencias de que los neurolépticos atípicos con acción 5-HT2 son más efectivos en las esquizofrenias resistentes.

También hay pruebas de que la estimulación del receptor 5-HT3 puede incrementar la liberación de DA en el sistema límbico. Por consiguiente, el antagonismo 5-HT3 puede producir inhibición en la liberación de DA. Una hipótesis similar serviría para sustentar el desarrollo de agonistas del autorreceptor DA.

La clozapina tiene una acción moderada como antagonista 5-HT3.

#### Catecolaminas

El aumento de la actividad noradrenérgica contribuye a la intensificación de síntomas positivos y negativos. La clozapina tiene una potencia moderada en el antagonismo de receptores alfa 1 y 2 y beta adrenérgicos (10, 11).

Algunos estudios demostraron que la combinación de haloperidol y prazozin (antagonista alfa-1 adrenérgico) imitó el efecto de la clozapina en la disminución selectiva de la liberación de dopamina en el núcleo accumbens.

#### GABA

La clozapina y el haloperidol provocan el aumento de la liberación de GABA, en diferentes regiones del cerebro.

## Glutamatos (Receptor N-Metil-D-Aspartato, NMDA)

Los estímulos sensoriales son transmitidos a la corteza por vía talámica (provenientes del estriado, ganglios basales, etc.). Precisamente, estos núcleos dependen de la acción dopaminérgica inhibitoria y glutaminérgica excitatoria (12).

En un comienzo, la esquizofrenia tendría una hiperglutaminergia tóxica pro-

ducida por la hipersensibilidad del receptor NMDA al pasaje de glutamatos, aspartatos y cisteína de los espacios intracelulares a los extracelulares (excitotoxinas, EAA).

Este tipo de alteraciones tóxicas se observa en demencias por traumas cerebrales y en la esclerosis lateral amiotrófica asociada con Parkinson y Alzheimer (de Guam) (producida por la ingestión de beta-metilaminoalanina contenida en una semilla).

Todas estas demencias poseen un metabolismo alterado de cisteína. Algunas hipótesis sostienen que este tipo de EAA podría estar presente en la madre embarazada, pasar al feto en la gestación y producir lesiones cerebrales en un receptor NMDA hipersensible.

La fenilciclidina es conocida por sus acciones psicotomiméticas indistinguibles de los síntomas esquizofrénicos; es antagonista del receptor NMDA.

Sin embargo, la hiperdopaminergia de la esquizofrenia produciría una hipofunción del glutamato.

El receptor NMDA sólo podría recuperar su estimulación cuando el glutamato se liberara, por la acción bloqueante dopaminérgica, de los neurolépticos (la milacemida se está ensayando clínicamente en tal sentido).

## Opiáceos (receptor sigma)

Siempre se ha sostenido la hipótesis de un "agente tóxico-psicótico endógeno", como por ejemplo las sustancias transmetiladas. Hoy, en cambio, el interés está centrado en el receptor opioide (sigma), que es capaz de producir alucinaciones cuando se une al analgésico pentazocina (31).

La remoxiprida y el haloperidol tienen débil antagonismo sigma. Algunos antagonistas sigma se han ensayado con éxito relativo e incongruente (rimcazole, tiospirone).

#### ANTIPSICOTICOS NEUROLEPTICOS

- · Clasificación clínica
  - 1) Típicos
    - a) sedativos (baja potencia)
    - b) incisivos (alta potencia)
    - c) de transición
    - d) de acción prolongada
  - 2) Atípicos
  - 3) Fármacos en desarrollo clínico

- a) Antagonistas 5-HT2
  - · Ritanserina (véase en antidepresivos)
- b) Antagonistas 5-HT3
  - Ondansentrona
- c) Antagonistas DA1
  - SCH 23390
  - SCH 39166
- d) Agonistas parciales DA1
  - · Roxindole
  - · Terguride
- e) Neuropéptidos opioides
- f) Antagonistas de receptores opiáceos (sigma)
  - · Rimcazole
  - Cinuperone
- g) Colecistoquinina (CCK)
- 4) Fármacos coadyuvantes
  - a) Benzodiazepinas
  - b) Clonidina
  - c) Beta-bloqueantes
  - d) Anticonvulsivantes (véase el capítulo "Tratamiento psicofarmacológico con anticíclicos")
- · Clasificación según la estructura química
  - 1) Neurolépticos típicos
    - a) sedativos (baja potencia)
    - b) incisivos (alta potencia)
    - c) de transición
    - d) de acción prolongada

#### CLASIFICACION CLINICA

## 1. Neurolépticos típicos

## a) Neurolépticos sedativos

Este grupo corresponde fundamentalmente a los derivados fenotiazínicos con cadena lateral alifática.

- Acepromazina
- · Clorprotixeno
- Clozapina (atípico)
- · Clorpromazina
- · Levomepromazina

- · Prometazina
- Properciazina
- · Propiomazina

Poseen una acción hipnoinductora inicial y sus efectos colaterales son primariamente trastornos neurovegetativos (sudoración, taquicardia, hipotensión arterial) y, secundariamente, fenómenos extrapiramidales del tipo hipotónico-hiperquinético.

La acción antipsicótica (antidelirante-alucinolítica) comienza luego de un período de tratamiento, en general algo más prolongado que para los de tipo incisivo. Potencian a los analgésicos e hipnóticos y existen derivados químicos que se emplean como analgésicos.

En dosis bajas es común su uso en clínica médica, ya que se aprovechan sus efectos ansiolíticos, antieméticos y antialérgicos. También se los suele indicar en enfermedades psicosomáticas como la anorexia nerviosa, la colitis ulcerosa, la alergia inespecífica, etc. En este tipo de afecciones, donde la psicoterapia desempeña un rol prioritario, la "sensibilidad" del paciente puede ser mayor, presentándose síntomas o efectos colaterales tempranos (mareos, hipotensión ortostática, aumento de peso, etc.).

## b) Neurolépticos incisivos

Este grupo comprende tanto derivados fenotiazínicos con cadena lateral piperazínica como derivados de las butirofenonas y algunos grupos de síntesis reciente.

- · Benperidol
- · Benzamidas sustituidas (atípico?)
  - Amilsuprida
  - Remoxiprida
  - Sulpirida
  - Sultoprida
- Butilpiperazina
- · Bromperidol
- Dixirazina
- Fluanizona
- · Flufenazina
- Flupentixol
- Fluspirileno

- · Haloperidol
- · Lemperona
- Oxalflumazina
- · Penfluridol
- · Pimozida
- · Pipotiazina
- · Proclorperazina
- · Sulpirida
- Tioproperazina
- Trifluoperazina
- · Trifluoperidol

La denominación de este grupo de "antipsicóticos" específicamente proviene de su acción rápida para yugular procesos delirantes y alucinatorios.

Se los puede asociar a los neurolépticos sedativos no solamente para balancear los efectos extrapiramidales sino como complemento de sedación nocturna y aun diurna. Las trifluoperazina (Stelazine) y el haloperidol (Halopidol) son los psicofármacos más conocidos de este grupo. Indiscutiblemente, desde su aparición hace más de 20 años, el Halopidol constituye el punto de referencia obligado para determinar la eficacia de los nuevos preparados.

El bromperidol es una nueva butirofenona que difiere del haloperidol en que posee una vida media más larga (15-35 horas), puede administrarse en una toma diaria, actúa rápidamente por vía oral y tiene afinidad por los receptores DA2 y 5-HT.

En un estudio comparativo con haloperidol, en 164 pacientes, la incidencia de efectos extrapiramidales (distonía aguda y acatisia) fue menor con bromperidol, y similar la incidencia de parkinsonismo. Las dosis usuales oscilan entre 3 y 20 mg/día (22, 43).

El trifluoperidol es más potente que el haloperidol, pero sus efectos neurológicos son más frecuentes e intensos que los de este último.

La pimozida es menos potente que los anteriores, pero sus efectos secundarios son menores y, por sus características farmacocinéticas (vida media de alrededor de 18 horas), puede administrarse en una única dosis diaria.

De reciente síntesis son los derivados difenilbutilpiperidínicos, que se caracterizan por su acción más prolongada: son el penfluridol y el fluspirileno. Si bien sus efectos secundarios son similares a los de los demás neurolépticos, la duración de su acción terapéutica los hace útiles para determinado tipo de pacientes.

El penfluridol se administra por vía oral y el fluspirileno por vía intramuscular, ambos una vez por semana. La duración prolongada del fluspirileno se debe a la micronización de la suspensión, que permite una lenta absorción desde el sitio de inyección.

El efecto retard del enantato de flufenazina y del palmitato de pipotiazina (Piportyl L-4) se debe a que forman una unión éster en el sitio de la inyección, lo cual permite una liberación gradual del principio activo de la droga, que se prolonga por espacio de dos semanas en el primer caso y de cuatro semanas en el segundo.

Las benzamidas sustituidas tienen una acción bipolar caracterizada por una acción desinhibidora en dosis bajas, y otra sedante en dosis altas, que se deberían a una afinidad diferente frente a los receptores dopaminérgicos.

Todos estos compuestos se caracterizan por su alta afinidad para los receptores DA2 y su baja ligadura con los de tipo alfa-adrenérgico, 5-HT2, H1 y colinérgicos.

Los efectos adversos más comunes son temblor, disquinesia, ansiedad, trastornos del sueño, astenia, hipotensión y síndrome de galactorrea-amenorrea.

La sulpirida (Vipral) en dosis de 600 mg/d ha demostrado poseer un buen efecto desinhibidor. Aumentando la dosis a 1200 mg/d se obtiene una disminución de las ideas delirantes y alucinaciones, pero su acción en este sentido es menos eficaz que la de las butirofenonas.

En dosis bajas (50-200 mg/d) se la emplea en clínica médica por sus efectos antidepresivos (estimulantes). Los buenos efectos terapéuticos demostrados en pacientes con trastornos gastroentéricos (úlcera, gastritis, etc.) han sido ampliamente divulgados por la escuela francesa. Aún queda por dilucidar si estos efectos son primariamente producidos por el fármaco (efecto alfa-bloqueante) o, secundariamente, por su acción psicoestimulante y antiemética.

#### Amisulprida

En dosis de 50 a 250 mg se la emplea para contrarrestar síntomas negativos, y entre los 400-800 mg/día, para el tratamiento de pacientes con síntomas positivos.

Remoxiprida (Remoxipram, NR, Francia)

Es de rápida absorción, casi completa. Bloquea el DA2 pero con menos efectividad en la región nigroestriada, poca afinidad por el DA1 y escasa acción sobre receptores serotoninérgicos, histaminérgicos, muscarínicos y alfa-adrenérgicos (77).

La remoxiprida se administra en esquizofrenias crónicas y en sus exacerbaciones agudas con buen efecto sobre síntomas positivos y negativos.

No existe una demostración coherente para explicar los escasos efectos extrapiramidales y sobre la prolactina, incluso cuando se la compara con la sulpirida, representante del mismo grupo.

Produce somnolencia, fatiga y a veces hipotensión, pero demostró tener menores efectos colaterales que el resto del grupo.

El pico plasmático es entre 1-2 horas.

Dosis: 300-400 mg, en dos tomas (rango: 150-600 mg).

Sultoprida (Barnetil NR, Francia)

Es inhibitoria en dosis de hasta 600 mg/día y alucinolítica y antidelirante en dosis superiores a 1200 mg/día.

En clínica médica se la emplea, en dosis bajas, por sus efectos estimulantes. Su efecto colateral de excitación puede llegar a empeorar el cuadro psicótico.

# c) Neurolépticos de transición

Este grupo se caracteriza por compartir los efectos sedativos y antipsicóticos de los grupos anteriores. Esta característica los hace menos incisivos, pero son útiles en enfermos con impulsividad, agresividad, trastornos del carácter y procesos esquizofrénicos crónicos, en quienes se busca la "resocialización".

Comprende derivados fenotiazínicos con cadena lateral piperidínica y algunos otros de síntesis más reciente.

Clotiapina Loxapina Tioridazina

En general estos neurolépticos presentan menores efectos anticolinérgicos y extrapiramidales, comparados con los demás grupos (1).

Sin embargo, pueden producir hipotensión ortostática, taquicardia y mareos al comienzo del tratamiento.

La tioridazina se usa habitualmente en geriatría, dada su menor incidencia de efectos extrapiramidales. Se han descrito trastornos de la eyaculación por su uso prolongado, motivo por el cual algunos autores la recomiendan como tratamiento en la eyaculación precoz. Este efecto se debería a la acción simpaticolítica a nivel de los plexos pélvicos, que bloquearía la eyaculación, en tanto que el efecto anticolinérgico provocaría la relajación del músculo detrusor de la vejiga, originando así una eyaculación retrógrada.

# d) Neurolépticos de acción prolongada

Desde esta perspectiva, los neurolépticos se pueden dividir en dos categorías: de acción corta (o habitual) y de acción prolongada.

Los de acción corta son todos aquellos antipsicóticos cuya vida media (tiempo necesario para que la concentración inicial del psicofármaco se reduzca a la mitad) es de 4-8 horas, lo que permite que administrándolos cada 6-8 horas se mantenga una concentración plasmática adecuada (79).

Los de acción prolongada permiten mantener concentraciones sanguíneas útiles por períodos que pueden llegar hasta las cuatro semanas.

Esta acción puede deberse a que el compuesto está micronizado (fluspirileno) o a que se mantiene en forma de depósito en el tejido muscular (pipotiazina, haloperidol decanoato) (32, 33).

Los psicofármacos de acción prolongada están especialmente indicados en los tratamientos que se caracterizan por:

- 1) La negativa que opone el enfermo a la administración de psicofármacos. Este tipo de resistencia no debe analizarse de forma aislada. Se debe tener en cuenta no sólo el negativismo del paciente sino el de los familiares responsables, quienes suelen utilizar al enfermo como "depósito" de la psicosis familiar y no desean el cambio en los roles que puede ocasionar la medicación.
- El peligro de que el paciente intente suicidarse cuando se le indica medicación a largo plazo.
- La negativa a tomar medicación psicofarmacológica por la crítica social (real o fantaseada) cuando el paciente desarrolla sus tareas laborales habituales.

- 4) La no aceptación de la enfermedad y, por consiguiente, de la medicación.
- 5) La necesidad de que la "institución", al no haber familiares responsables o continentes del enfermo, se haga cargo de la administración psicofarmacológica.
- 6) La necesidad de evitar la variabilidad en la absorción gastrointestinal y en la concentración plasmática, frente a absorciones erráticas naturales o provocadas por la mala *compliance* del paciente (no tomar la medicación de acuerdo con la directiva médica en lo que se refiere a dosis y horarios).

Si bien estas formas farmacéuticas permiten obtener concentraciones plasmáticas útiles, poseen el inconveniente de que, si presentan efectos secundarios, éstos deberán ser yugulados con otras drogas, ya que una vez administradas no será posible impedir la lenta liberación del neuroléptico activo, almacenado en el tejido muscular (47).

ANTIPSICOTICOS DE DEPOSITO O DE ACCION PROLONGADA					
Nombre genérico	Nombre registrado en Argentina	Duración de acción	Vía de administración		
Flufenazina decanoato		2-4 semanas	Intramuscular		
Flupentixol decanoato		2-4 semanas	Intramuscular		
Fluspirileno	Imap	1-2 semanas	Intramuscular		
Haloperidol decanoato	Halopidol decanoato	4 semanas	Intramuscular		
Penfluridol	Semap	1 semana	Oral		
Pimozida Pipotiazina Zuclopentixol	Orap Piportyl L-4 Clopixol	1 día 4 semanas 4 semanas	Oral Intramuscular Intramuscular		

Los efectos secundarios que producen son los habituales para todos los neurolépticos. Su aparición puede ser muy precoz, en especial síntomas depresivos o desinhibitorios.

En estos casos, es importante prestar especial atención al relato del paciente. Se deberán extremar los cuidados ante las fantasías de suicidio u homicidio y los sueños directa o indirectamente vinculados a la muerte. De los efectos adversos extrapiramidales la disquinesia tardía y la acatisia y aquinesia con trastornos disfóricos son los más importantes.

La disquinesia tardía clásicamente descrita ya no constituye una enfermedad irreversible o mortal, pues se pudieron establecer con mayor precisión las poblaciones de riesgo y adecuar el tratamiento.

Las poblaciones de riesgo a las que se debe prestar particular atención son las mujeres en la tercera edad, enfermos con antecedentes extrapiramidales y con enfermedad de Huntington o Wilson, y los pacientes que presentan trastornos afectivos asociados (69).

Los síntomas de disquinesia tardíos que pueden aparecer durante la administración de neurolépticos de depósito deberán evaluarse de acuerdo con la ecuación de beneficios/molestias que ocasiona este tipo de medicación. Los chasquidos de lengua, las muecas en la expresión facial, los movimientos de dedos, miembros o del tronco, pueden llegar a provocar, más que molestias de orden estético o ambiental, dificultades para hablar, comer o caminar.

Con respecto a los síntomas depresivos o aquinético-depresivos, deberán ser tenidos en cuenta en función de que el paciente crónico presenta habitualmente episodios depresivos durante el transcurso del proceso esquizofrénico.

La pimozida y el penfluridol deben su efecto prolongado a sus características farmacocinéticas específicas. El fluspirileno posee un efecto *retard* porque se encuentra micronizado en suspensión acuosa. La flufenazina, la pipotiazina y el decanoato de haloperidol se presentan como una combinación de tipo ácido grasoéster que libera el compuesto activo de forma gradual desde el sitio de inyección (71).

La ventaja que tendría el fluspirileno sobre la flufenazina y la pipotiazina es no producir abscesos, por tratarse de una suspensión acuosa. Sin embargo, deberán controlarse periódicamente los diferentes sitios de inyección, pues algunos enfermos, luego de prolongadas administraciones, presentan necrosis aséptica del tejido conectivo, debido a la absorción rápida del vehículo acuoso y a la precipitación de los cristales de fluspirileno, que puede producir efectos tóxicos locales (16).

La oxaflumazina actúa en dosis bajas (20-50 mg/d) como desinhibidor, y en dosis altas (300-600 mg/d) como sedante.

El zuclopentixol en dosis altas es usado por sus efectos estimulantes; en dosis menores presenta actividad ansiolítica y antidepresiva (15, 38, 39).

La equivalencia entre el decanoato de haloperidol y haloperidol oral debe ajustarse, según el enfermo, entre 10-20 mg/d por vía intramuscular por cada mg administrado por vía oral (cuadro 23).

#### 2. Neurolépticos atípicos

(clasificados por su afinidad con los receptores)

Se denomina así a un conjunto de fármacos antipsicóticos que tienen diferentes estructuras químicas, poseen efectos clínicos y mecanismos de acción similares, aunque se diferencian por presentar potencias distintas de sus acciones a nivel clínico y por sus afinidades por los receptores involucrados (cuadro 23) (60, 61, 64).

# Cuadro 23. AFINIDAD POR DIFERENTES RECEPTORES DE LOS ANTIPSICOTICOS ATIPICOS (antagonistas de dopamina-serotonina: ADS)

Tipo de receptor Serotonina 2 Dopamina 2 Histamina/ Noradrenalina

Pipaperona + ? - 
Setoperona + +(pobre) - 
Ritanserina + - - - 
Risperidona + ++ + +

- 1) Poseen acción antipsicótica clínica.
- Poseen muy pocos efectos extrapiramidales.
- 3) Desarrollan mínima o ninguna disquinesia tardía.
- 4) Causan mínimo o ningún aumento de los niveles de prolactina.
- 5) Experimentalmente, producen mínima o ninguna acción cataleptogénica.
- Tienen acción antagónica sobre los receptores de serotonina 2 (5-HT2) y de dopamina 1/2 (DA1/2), en particular en el sistema mesolímbico.
- La relación de la constante de disociación (pk) para los ligandos de 5-HT y DA2 debe ser mayor que 1.
- Pueden tener acción antagónica, preferentemente débil, sobre otros receptores (alfa-adrenérgicos, histamínicos y muscarínicos).

Existen varios agentes en el mercado farmacéutico internacional, mientras otros aún se encuentran en la fase de investigación clínica (44):

# 1) Antagonistas 5-HT, DA2, DA1, Alfa-1

- Clozapina
- · Melperone
- Savoxepina

## 2) Antagonistas 5-HT2, DA2

- · Risperidona
- ICI 204636
- 0RG 5222

#### 3) Antagonistas DA2 selectivos

· Benzamidas sustituidas:

Amilsuprida Remoxiprida Sulpirida Sultoprida Racloprida

## 4) Antagonista 5-HT2, DA2, Alfa-1

- · Amperozide
- · Sertindole

#### 5) Otros

- · Setoperone
- · Pimpamperone
- Fluperlapina

# Clozapina

La clozapina es el antipsicótico de primera elección para el tratamiento de pacientes con síntomas negativos y con esquizofrenia resistente, o intolerantes a la medicación neuroléptica clásica. Es un agente antipsicótico atípico, ya sea desde el punto de vista de su eficacia clínica como de sus efectos adversos (6).

Su utilidad ha sido comprobada tanto para síntomas positivos (delirios, alucinaciones, etc.) como para síntomas negativos (embotamiento afectivo, apatía, abulia, etc.).

Estudios recientes, comparativos con risperidona, mostraron mejorías similares con ambas drogas en pacientes crónicos que presentaron exacerbaciones agudas, aunque permanece en discusión la eficacia de la risperidona en sintomatologías negativas, de manera exclusiva.

La clozapina tiene una afinidad relativamente baja por los receptores DA1 y DA2, a los que bloquea de forma pareja. Comparada con los neurolépticos típicos, muestra mayor bloqueo de los receptores DA1. Bloquea más específicamente los DA1, DA1A, DA1B, DA5, DA2 largo, DA2 corto, DA3 y DA4. Estas particularidades de bloqueo tienen que ver con su menor propensión a producir efectos extra-

piramidales y disquinesias tardías. Tiene una acción con selectividad regional, preferentemente sobre regiones mesolímbicas (52).

Muestra una alta afinidad por receptores 5-HT2 (también 5-HT1), y aparentemente la combinatoria del antagonismo 5-HT2/D2 es la clave de la acción atípica de la clozapina.

Actúa a nivel de otros neurotransmisores, bloqueando receptores muscarínicos, acetilcolínicos y alfa-adrenérgicos.

Aparentemente no interacciona con receptores sigmaopioides ni tiene una acción preponderante sobre el GABA.

La administración crónica de neurolépticos típidos reduce el *turn-over* del GABA en la región nigroestriada; por el contrario, la clozapina aumenta el *turn-over* del GABA. El deterioro a largo plazo del *turn-over* del GABA puede conducir a la degeneración de la vía nigroestriada y a la consiguiente inducción o exacerbación de la disquinesia tardía (28).

Es efectiva en la remisión de síntomas positivos y síntomas negativos. Raramente produce fenómenos extrapiramidales, eleva ligera y transitoriamente los niveles de prolactina. No produce disminución tan marcada de dopamina en el nivel hipotálamo-hipofisario.

Está contraindicada en trastornos mieloproliferativos, discrasias sanguíneas y leucopenias, como también su uso simultáneo con otros agentes (como la carbamazepina) con potencial agresivo a nivel de la médula ósea (cuadro 24).

## Cuadro 24. CARACTERISTICAS DE LA AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR LA CLOZAPINA

- Incidencia: 1 % 2 %
- Aparentemente no relacionada con dosis total ni con duración de la terapia, pero el período de riesgo sería entre la 6<sup>a</sup> y la 18<sup>a</sup> semana.
- Tipo de paciente más susceptible: mediana edad, posiblemente determinados grupos étnicos (finlandeses y judíos).
- Mecanismo poco claro, existen evidencias de mecanismos, de tipo tóxico y de tipo inmune.
- · Habitualmente, de instalación gradual, pero puede hacerlo rápidamente.

Usualmente, es preferible suspender la medicación anterior antes de incluir clozapina; en caso contrario, disminuir todo lo posible la medicación anterior e incluirla en forma gradual, respectivamente.

En general, se comienza con 25 mg a la noche y se incrementa hasta 25-50 mg

por día cada 2-3 días, según la tolerancia. Las dosis oscilan mayoritariamente entre 250-450 mg/d (rango extremo: 25-900).

Excepto las convulsiones, la temprana sedación y la hipotensión, los demás efectos no parecen aumentar en severidad con el aumento de la dosis. Algunos clínicos recomiendan el uso de anticonvulsivantes cuando se la prescribe en dosis de más de 500 mg/d y en personas con antecedentes epilépticos.

El valproato sódico es una elección apropiada en estos casos, porque no parece alterar el metabolismo de la clozapina. Se ha comprobado su efectividad también en cuadros maníacos.

La clozapina ha sido combinada de forma segura con litio y antidepresivos; puede haber riesgo de excesiva depresión del SNC combinada con benzodiazepinas.

También se la ha empleado con efectividad en trastornos esquizoafectivos, maníaco-depresivos, y como coadyuvante en el tratamiento con litio u otros antirrecurrenciales, en aquellos pacientes que no responden solamente a estos últimos.

También se la usa en el tratamiento de otras psicosis severas (agitación o cuando aparecen síntomas extrapiramidales importantes en pacientes con enfermedad de Parkinson). Por sus efectos antipsicóticos y antidisquinéticos también se la aconseja para pacientes con disquinesia tardía inducida por otros agentes.

En cuanto al tiempo de utilizar la droga antes de considerarla ineficaz, algunos autores sugieren no persistir más allá de 6-8 meses si no se han obtenido resultados favorables. Otros sugieren que se debe esperar más tiempo, porque el efecto terapéutico puede aparecer después de varios meses.

Es posible que exista un efecto acumulativo, ya que se han reportado mejorías a partir de las 4-6 semenas en el 14 %; después de la octava semana, en el 32 % y después de la 12ª-18ª semanas, en el 41 %. De todas maneras, aun usada en dosis adecuadas (por encima de 900 mg) y por más de 6 meses, estadísticamente no es efectiva en el 40 % de los pacientes resistentes.

Acciones colaterales. La hipersalivación (presente en el tercio de los pacientes), especialmente durante el sueño, es un efecto poco explicable dada su alta acción anticolinérgica. Otro efecto antiparasimpático es una moderada taquicardia sinusal. Por este mismo motivo debe ser usada cuidadosamente en pacientes con fleo, glaucoma o retención urinaria.

La toxicidad central anticolinérgica contribuye al riesgo de confusión y delirio. Pueden observarse pequeñas elevaciones de la temperatura corporal que deben diferenciarse de la febrícula de la infección asociada a agranulocitosis y al síndrome neuroléptico maligno. Este último ha sido reportado en pacientes que recibían clozapina con litio y/o carbamazepina.

Al menos un tercio de los pacientes que son tratados con clozapina aumentan de peso por razones desconocidas.

La agranulocitosis se detectó por primera vez en Finlandia en 1975: 16 pacientes tratados con clozapina desarrollaron granulocitopenia, y trece, agranulocitosis. De estos últimos, ocho fallecieron por infección sobrecargada.

Estadísticas posteriores con riguroso monitoreo sanguíneo bajaron la incidencia de esta complicación al 1-2 % (10-20 veces más que con otros neurolépticos). Algunas estadísticas norteamericanas mencionan un 0,6 % de agranulocitosis (47 de 7500 pacientes) detectada por monitoreo semanal con un solo caso fatal (2).

Una severa granulocitopenia puede comenzar transcurrido el primer año de tratamiento; sin embargo, en el 50 % de los casos aparece en los primeros doce meses, y cerca del 75 %, en los primeros 6 meses (en general, entre 6-18 semanas). Se sospechan mecanismos inmunológicos y/o tóxicos similares a los de otras drogas (cuadro 25).

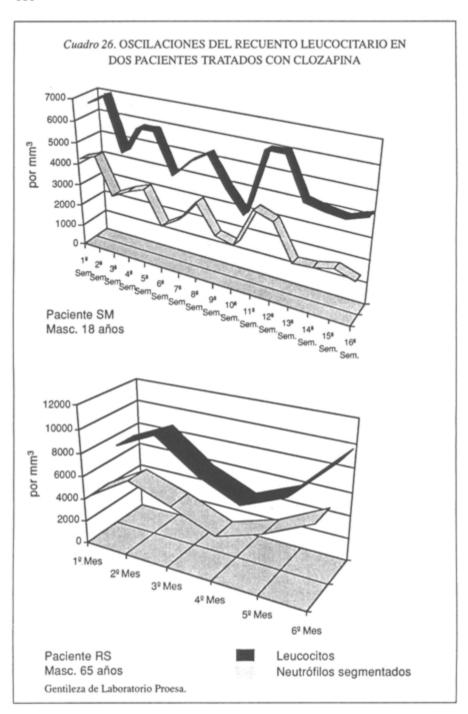
POR AGENTES NO-PSICOFARMA	ACOLOGICOS
Fármaco	Incidencia (%)
Aminopirina	0,8
Captopril	0,2
<ul> <li>Cefalosporinas</li> </ul>	0,1
<ul> <li>Cloranfenicol</li> </ul>	0,01-0,1
<ul> <li>Clorpromazina</li> </ul>	0,08-0,1
Clozapina	1-2
Meticilina	2-8
<ul> <li>Propiltiouracilo, Metmazol</li> </ul>	0,2-2
· Trimetoprima, Sulfametaxazol	1-4

El recuento leucocitario debe realizarse una vez por semana durante los primeros cuatro meses; una vez por mes hasta el segundo año y a partir del tercer año, trimestralmente. Se debe vigilar o suspender la medicación cuando la leucopenia esté por debajo de 3500/mm³, o la granulocitopenia por debajo de 1500/mm³. Es conveniente la vigilancia semanal de los glóbulos blancos, ya que pueden aparecer oscilaciones que se recuperan espontáneamente (cuadro 26).

Incluso, en algunos casos se aconseja realizar el conteo luego de una ingesta alimenticia abundante, dado que muchos de los pacientes presentan cuadros de alimentación deficiente o síntomas anoréxicos, que disminuyen el recuento (73).

Con la rápida suspensión de la droga y el manejo médico adecuado este problema es reversible en aproximadamente 14 días y no deja secuelas.

Estudios recientes sugieren que uno de los metabolitos, la desmetilclozapina, podría ser tóxico a nivel medular.



Combinaciones e interacciones. En combinación con las BZD puede producir dificultad respiratoria, habitualmente poco importante.

Las drogas que inducen el metabolismo hepático pueden disminuir los niveles plasmáticos de clozapina. Esto ocurre, por ejemplo, con drogas anticonvulsivantes como la fenitoína o con barbitúricos. En estos casos, puede ser de utilidad dosificar los niveles plasmáticos o aumentar la dosis de clozapina.

Finalmente, asociada a otros neurolépticos, aun en pequeñas dosis, puede incrementar el riesgo de síndromes extrapiramidales y/o producir disminución de la eficacia en el tratamiento de los pacientes resistentes.

La acción de antipsicóticos atípicos no puede explicarse solamente por el efecto sobre el sistema dopaminérgico. Existe la hipótesis de que la serotonina (5-HT) también desempeña un papel importante en la génesis de la enfermedad esquizofrénica.

## Risperidona

La risperidona es un potente antagonista 5-HT2 (25 mayor que el haloperidol) in vivo (cuadro 27).

Con respecto al antagonismo DA2 tiene una afinidad 2,9-4,5 veces mayor para los receptores del tubérculo olfatorio y núcleo accumbens (sistema mesolímbico) que para el haloperidol y 5,1-14,3 veces menor para los del cuerpo estriado o sustancia nigra (sistema nigroestriado) (19) que para el haloperidol.

Es posible que el antagonismo 5-HT reduzca el antagonismo sobre el DA2 en la vía nigroestriada, posiblemente por un aumento de la liberación de la dopamina.

Antagoniza de manera potente los receptores alfa 1 y alfa 2 adrenérgicos y el H1. A diferencia de la clozapina, no se une a receptores colinérgicos muscarínicos (cuadro 28).

Se absorbe rápidamente en menos de 15 minutos, alcanzando su pico plasmático a las 2 horas. La vida media es de alrededor de 3 horas y la eliminación, que incluye a su metabolito activo (9-hidroxi-risperidona), es de alrededor de 24 horas.

Se recomienda comenzar con 0,5 mg/día e incrementar diariamente la dosifi-

# Cuadro 28. BLOQUEO DE RECEPTORES Y EFECTOS CLINICOS DE LA RISPERIDONA

#### Antagonismo sobre 5-HT

- · Reduce síntomas negativos
- · Reduce síntomas afectivos
- · Reduce fenómenos extrapiramidales
- Mejora el trazado EEG del sueño

#### Antagonismo D,

- · Reduce síntomas positivos
- · Incrementa niveles de prolactina
- En combinación con el efecto antagonista alfa-adrenérgico e histamínico produce sedación y somnolencia
- · Actividad antiemética

#### Antagonismo Alfal

- Hipotensión y bradicardia compensatoria
- En combinación con el efecto antagonista sobre D2 y H1 induce sedación y somnolencia

## Antagonismo Alfa2

- · Reduce síntomas depresivos
- Produce taquicardia
- Contrarresta efectos sedativos de antagonistas alfa, H1 y D2

## Antagonismo H1

- En combinación con antagonismos sobre D2 y alfa1 induce sedación y somnolencia
- · Acción antialérgica periférica

cación hasta a 2-4 mg/día, a fin de reducir al mínimo el bloqueo alfa-1 adrenérgico, que puede ocasionar una hipotensión ortostática por falta de taquicardia compensadora.

Demostró mayor efectividad que el haloperidol y la perfenazina sobre la sintomatología positiva, negativa y afectiva de los pacientes esquizofrénicos valorados según la escala de PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) (54).

Los efectos adversos más comunes, que aparecieron en estudios comparativos con placebo y haloperidol, fueron insomnio, agitación, ansiedad y cefaleas.

Cuando se la comparó con el haloperidol, los efectos extrapiramidales fueron

menores, pero la taquicardia, el aumento de peso y la amenorrea fueron más notorios en el grupo con risperidona.

Los extrapiramidalismos y el síndrome amenorrea-galactorrea son de baja incidencia. Aún no existe una experiencia clínica importante en pacientes resistentes (53).

## Melperone (Buronil, NR, Dinamarca)

Tiene una propiedad bloqueante característica *hit and run*, es decir bloqueo no sostenido y de menor potencia. Su acción a nivel de los receptores D2 es mayor en el sistema límbico que en el estriado.

Posee alta afinidad por receptores serotoninérgicos y baja afinidad por receptores alfa-adrenérgicos y muscarínicos. Produce pocos efectos extrapiramidales, anticolinérgicos y cardiovasculares.

Luego del tratamiento con melperone se ha comprobado descenso del MOPEG y del *turn-over* de NA, por lo que se postula que su efecto antipsicótico podría originar un fuerte bloqueo del NA combinado con disminución de la actividad dopaminérgica. Puede disminuir el umbral comvulsivo (13).

Presenta un buen efecto terapéutico en estados confusionales, agitación y ansiedad, sin disminución del estado de vigilancia. Es menos efectivo en las alucinaciones y los delirios, pero de muy buena tolerancia en pacientes geriátricos, por su baja incidencia de efectos adversos neurológicos e hipotensivos. Puede producir distonías y parkinsonismo en dosis mayores de 200 mg/d. La incidencia de leucopenia, trombocitopenia e ictericia es baja. Dosis: 300 mg/d (rango: 25-450 mg/d).

## Amperozide

Es un derivado de la difenilbutilpiperidina y, a semejanza de la pimozida, presenta una alta afinidad por el DA2 en los sistemas mesolímbico y mesocortical.

Posee un potente efecto sobre los movimientos inducidos por anfetaminas, sobre la ansiedad y sobre la agresión, así como también propiedades antidepresivas.

A diferencia de la clozapina, carece de afinidad por el receptor DA1, es un bloqueante del receptor 5-HT2 e inhibe la recaptación de noradrenalina.

Tendría influencia en la transmisión glutaminérgica, ya que contrarresta la hipermotilidad producida por la ketamina, que es un antagonista del receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA).

Su acción sobre el sistema límbico podría deberse, en parte, a esta acción que explicaría el *turn-over* de la noradrenalina en la corteza cerebral, cambiando el balance entre DA y glutamato en favor de este último.

Mejora los síntomas negativos, no es de gran utilidad para los positivos y carece de efectos extrapiramidales.

Los efectos colaterales son náuseas, vómitos, somnolencia, alteración del sueño, incremento de la salivación y sudoración.

La dosis es de 5-20 mg/d.

Sertindole

Tiene una alta afinidad por los receptores DA2 del sistema límbico, 5-HT2 y alfa-1 adrenérgico (42).

Es menos potente sobre el DA1, alfa-2 adrenérgico, H1, sigma y muscarínico (75, 78).

Setoperone

Tiene una acción dopaminérgica débil, mejora la depresión y disminuye los extrapiramidalismos producidos por los neurolépticos típicos.

Pimpamperone

En altas dosis, tiene efecto desinhibidor y resocializante con pocos efectos extrapiramidales. Además, es un buen inductor del sueño.

Fluperlapina

Es similar a la clozapina por su acción sobre D1 (no selectiva).

### 3. Fármacos en desarrollo clínico

Los fármacos antagonistas 5-HT3, antagonistas DA1, agonistas parciales DA1 no están aún en desarrollos clínicos comprobados.

# Neuropéptidos opioides

Los neuropéptidos opioides son sustancias endógenas con actividad similar a la de la morfina, con características fundamentalmente analgésicas, que pueden ser liberados a la corriente sanguínea principalmente desde la hipófisis, el hipotálamo, el sistema activador ascendente, ante estímulos estresantes ligados a la ACTH y corticoides.

Se han caracterizado tres tipos de receptores (mu, kappa y sigma): la morfina es agonista del receptor mu, el haloperidol antagonista del sigma y la naloxona antagonista de todos.

La gran molécula de ACTH puede originar por proteólisis endorfinas o encefalinas de menor cantidad de aminoácidos (derivados de la pro-opiomelano-cortina, de la proencefalina y de la pro-dinorfina) (29).

Aún es prematuro afirmar la utilidad clínica de las beta-endorfinas o sus análogos sintéticos.

La catalepsia provocada en ratas (rigidez muscular e inmovilidad en posturas anormales que se hace adoptar a estos animales) con la administración de betaendorfinas indicaría una alteración del balance endorfínico más que una alteración de los valores absolutos de estos neuropéptidos. Esta acción puede ser antagonizada por la naloxona (antagonista de receptores opiáceos).

Si bien se han encontrado valores elevados de beta-endorfinas en el líquido cefalorraquídeo de enfermos esquizofrénicos, estas determinaciones no pueden correlacionarse con los síntomas de sedación, catatonía y abulia que estos péptidos producen en forma experimental.

La administración intravenosa de 10 mg de beta-endorfina sintética humana o de 1 mg intramuscular del análogo des-tir-gamma-endorfina en su forma retardada con fosfato de zinc mostró resultados de difícil evaluación, dados los pocos enfermos tratados (en algunos casos euforia y en otros atenuación de la agresividad) (6, 23). La forma de actuar de este neuropéptido sería a través de la neuromodulación de otros neurotransmisores, en especial de la dopamina.

## Antagonistas de receptores opiáceos

La inhibición del fenómeno de catalepsia endorfínica en ratas mediante la administración de naloxona (antagonista del receptor opiáceo) sugirió su probable utilidad clínica en enfermos esquizofrénicos con valores de endorfina elevados o con síntomas de tipo catatónico. Sin embargo, la administración de 10-20 mg de naloxona por vía intravenosa no corroboró en general esta hipótesis (70).

# Colecistoquinina (CCK)

La colecistoquinina es un péptido de 33 aminoácidos descubierto en 1928 en duodeno, yeyuno, íleon y colon, que produce aumento de las enzimas pancreáticas, contracción de la vesícula biliar e inhibición de la absorción en el intestino delgado.

En 1971, se comprobó que existen receptores en el sistema nervioso central donde actúa como modulador del metabolismo de la dopamina al reducir el *turnover* de esta última en los núcleos caudado y accumbens.

El derivado octapeptídico (CKK-8) fue aislado de estructuras mesolímbicas con acciones sobre el apetito, la glucemia, la hipotermia, la analgesia, la catalepsia y la hipófisis (76).

En 1981, se sintetizó un análogo del CKK-8 (aislado de la piel de sapos, en Australia) denominado ceruletide que, administrado en dosis de 0,3-0,6 mg/kg por vía intramuscular, demostró tener efectos antipsicóticos. Sin embargo, estudios doble ciego en 265 enfermos esquizofrénicos demostraron una mejoría similar a la observada con placebos.

## 4. Fármacos coadvuvantes

## a) Benzodiazepinas

Es conocida la psicovulnerabilidad de los pacientes esquizofrénicos frente a los sucesos traumáticos o a los cambios vitales (muerte de los progenitores o figuras sustitutas, separaciones, casamientos, nacimientos, etc.). Generalmente, la reacción es estresante, y produce una gran descarga de ansiedad que puede terminar en un brote psicótico agudo, como mecanismo defensivo frente a una realidad no tolerada por el enfermo. Si no se controla adecuadamente el episodio desencadenante, con medidas psicoterapéuticas que intervengan activamente en la problemática y con un tratamiento psicofarmacológico pertinente, la situación suele agravarse.

Este tipo de "ansiedad psicótica" es masiva y muchas veces difícil de diferenciar de la acatisia que presentan los pacientes que se encuentran en tratamiento con neurolépticos. En ambas, la inquietud y la permanente disconformidad psíquica, de no encontrarse satisfecho con nada, es progresiva, agregándose generalmente en la acatisia la imposibilidad de quedarse quieto y permanecer en un mismo lugar.

Durante mucho tiempo se han utilizado las benzodiazepinas para controlar este tipo de sintomatología, aunque, al mejorar la psicosis por producir sedación, se pensó que también eran eficaces en la esquizofrenia. Se ha podido demostrar que el diazepam administrado en dosis de hasta 40 mg/d puede mejorar la sintomatología psicótica en un 30 % de los enfermos esquizofrénicos, lo que equivale a una respuesta de tipo placebo. Con dosis superiores a los 100 mg/d pueden conseguirse mejorías del 33% pero con efectos adversos, como ataxia y sedación. En cambio, si se administran benzodiazepinas juntamente con neurolépticos es posible disminuir la dosificación del antipsicótico. Así pudo reducirse de 560 mg/d a 265 mg/d de clorpromazina y al 47 % de la dosis de haloperidol en un grupo de pacientes que fue estudiado durante varios años en las admisiones de un hospital.

Por consiguiente, se puede afirmar que las benzodiazepinas son útiles en combinación con los neurolépticos para:

- controlar las conductas ansiosas de enfermos esquizofrénicos, agresivos, hostiles y con excitación psicomotriz,
- 2) reducir las dosis de los neurolépticos administrados,
- disminuir los efectos secundarios extrapiramidales de los antipsicóticos, en especial la acatisia.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que al incrementar las dosis de benzodiazepinas se pueden obtener dos tipos de respuestas: una conocida, con sedación y ataxia, y otra más rara con euforia, conductas agresivas e hiperquinéticas, que más que una "reacción paradójica" se debe interpretar como el equivalente al "switch maníaco" que se observa durante la administración de antidepresivos. En estos casos, se deberá prestar atención a los diagnósticos diferenciales entre esquizofrenia y trastornos afectivos.

La "neuroleptización o tranquilización rápida" con dosis altas de neurolépticos en pacientes agresivos y violentos, en quienes es necesario conseguir una rápida sedación, no dio los resultados esperados. A los clásicos efectos adversos de los antipsicóticos (hipotensión, sedación o síndromes extrapiramidales) se agregaron efectos secundarios muy peligrosos (distonía laringo-esofágica y síndrome neuroléptico maligno). Estos inconvenientes hicieron preferible la administración de benzodiazepinas asociadas a neurolépticos en este tipo de pacientes.

Se puede intentar la administración de 1-4 mg de lorazepam por vía intramuscular en el día, o aprovechar la rápida absorción por vía oral del diazepam que, al metabolizarse a desmetildiazepam, permite una acción sostenida durante las primeras 48-96 horas, lapso durante el cual los neurolépticos en las dosis usuales no pueden actuar. No es conveniente administrar el diazepam por vía intramuscular o intravenosa, ya que por su alto poder lipofílico forma cristales en soluciones acuosas, y puede ocasionar irritaciones musculares o tromboflebitis.

Se puede intentar administrar 10-20 mg de diazepam cada hora por vía oral hasta controlar los síntomas agresivos, vigilando al paciente y teniendo en cuenta la sedación y ataxia que esta droga puede ocasionar.

#### b) Clonidina

La eficacia terapéutica demostrada clínicamente por fármacos antinoradrenérgicos (beta-bloqueantes, clonidina) en el tratamiento de enfermos psicóticos agresivos hizo pensar que la esquizofrenia podría interpretarse no sólo como un trastorno neuroquímico por hiperactividad dopaminérgica sino también catecolaminérgica (14).

También pudieron tratarse eficazmente con clonidina algunos enfermos que tenían disquinesia tardía, alteración extrapiramidal clásicamente atribuida a una supersensibilidad postsináptica de los receptores dopamínicos, producida por el bloqueo dopaminérgico de los neurolépticos.

El locus coeruleus, situado en la protuberancia, es una estructura con gran cantidad de neuronas productoras de noradrenalina y posee numerosos receptores opiáceos (mu, kappa, sigma). Este núcleo es activado por la ansiedad, el miedo y la deprivación de sustancias adictivas opiáceas (morfina, meperidina, heroína, etc.) y es inhibido por la clonidina y los neuropéptidos opiáceos (que actúan sobre los receptores mu).

La clonidina puede, además, inhibir la actividad noradrenérgica provocada por la estimulación eléctrica de la vía que se origina en el locus coeruleus y que termina en las células de Purkinje del cerebelo de la rata (23).

El síndrome de abstinencia por opiáceos provoca descargas noradrenérgicas con el aumento del *turn-over* de noradrenalina, producido por la hipersensibiliza-

ción postsináptica [up regulation]. En condiciones normales, esta descarga simpática se encuentra inhibida por los neuropéptidos opioides (o endorfinas endógenas) que, al faltar en los síndromes de deprivación, origina los fenómenos clínicos de hipersensibilidad del sistema simpático (sudoración, taquicardia, hiperpnea, etc.) (57).

La clonidina produce los siguientes fenómenos neuroquímicos:

- Reduce los disparos de las células noradrenérgicas, actuando sobre los autorreceptores presinápticos.
- Deprime la actividad de los receptores alfa-1 y beta-adrenérgicos post-sinápticos.
- 3) Estimula el receptor alfa- postsináptico (agonista).
- Libera, por acción agonista sobre el receptor alfa-2, hormona de crecimiento, aun en niños con déficit de crecimiento.

Estas acciones llevaron a tratar de demostrar la eficacia clínica de la clonidina en:

- Síndrome de abstinencia opiácea, alcohólica, tabáquica y de otras sustancias no claramente adictivas (benzodiazepinas).
- Crisis maníaca.
- 3) Crisis de ansiedad generalizada con crisis de pánico.
- Esquizofrenia.

La clonidina y otros análogos como la lofexidina y el guanabenz son utilizados en el síndrome de abstinencia de los opiáceos (morfina, meperidina, heroína, etc.), luego de la deprivación terapéutica y antes de iniciar la terapéutica con antagonistas opiáceos como el naltrexone (Trexan, EE.UU.), que a diferencia de la metadona no produce fenómenos de adicción o abstinencia.

Esta característica antinoradrenérgica —usada en clínica médica como antihipertensivo— se extendió al tratamiento de cualquier síndrome de abstinencia con hiperactividad simpática (metadona, propoxifeno, meprobamato, alcohol, tabaco, benzodiazepinas, etc.).

El 20-25 % de los enfermos esquizofrénicos no responde a la medicación con neurolépticos. La clonidina resultó eficaz en el mejoramiento de un grupo de pacientes resistentes al tratamiento con neurolépticos, actuando tanto sobre los síntomas psicóticos positivos (delirios, alucionaciones) como sobre los negativos (abulia, dificultad a la verbalización). Las dosis usadas fueron de 0,25 a 0,9 mg/d (28).

Los efectos adversos más importantes son hipotensión arterial, sedación, sequedad de boca, edemas de tobillo y síndromes de deprivación con exacerbación de la psicosis o de las crisis hipertensivas, cuando se la suspende bruscamente.

También se ha usado la clonidina con neurolépticos y litio para el tratamiento de los episodios maníacos y en los ataques de pánico. Inhibe las crisis de pánico provocadas por la infusión intravenosa de lactato; se desaconseja asociarla a antidepresivos, debido a que antagoniza sus efectos, cuya eficacia ya ha sido demostrada en estas alteraciones.

## c) Beta-bloqueantes

El uso de beta-bloqueantes para atenuar los síntomas de ansiedad de tipo cardiovascular llevó a algunos investigadores a creer que el bloqueo de receptores de tipo beta-1 o beta-2 podría ocurrir también en el sistema nervioso central (24).

Sin embargo, no ha podido comprobarse que exista un receptor beta-1 (equivalente al que provoca la estimulación cardíaca periférica) o beta-2 (equivalente al que provoca la estimulación de la vasodilatación periférica) que estimule la producción de dopamina. El uso del propranolol (beta-bloqueante) en pacientes ansiosos no elimina el componente psíquico de la angustia, pese a que sí se pueden controlar las molestias cardiovasculares (taquicardia, eretismo cardíaco, etc.).

La administración, en estudios piloto, de 80 a 2400 mg de propranolol a pacientes esquizofrénicos, como medicación única o en combinación con neuro-lépticos, no consiguió demostrar su eficacia.

Sin embargo, se los debe considerar para pacientes esquizofrénicos que responden pobremente a los neurolépticos.

Su utilidad y eficacia pudieron ser demostradas en enfermos agresivos, con ataques de ira y violencia, que pueden ser dementes o con retardo mental, pero no necesariamente psicóticos.

No se puede atribuir su acción exclusivamente a sus efectos periféricos, ya que el nadolol atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica por su liposolubilidad.

Durante su administración, dada la necesidad de dosificarlo de forma elevada, se deben vigilar los efectos hipotensivos y bradicardizantes, y los antecedentes de enfermedad vascular periférica o pulmonar (bronquitis, asma, etc.).

#### CLASIFICACION SEGUN LA ESTRUCTURA QUIMICA

Los derivados fenotiazínicos se constituyen a partir de dos ciclos bencénicos condensados con azufre, siendo las sustituciones más importantes en las posiciones 2 y 10.

Estructura fenotiazínica

Las sustituciones electronegativas, particularmente las sustancias halogenadas en la posición del radical 2, incrementan la eficacia, es decir que aumentan un determinado tipo de acción.

Para que las fenotiazinas actúen sobre determinados receptores específicos

Fenotiazina alifática: clorpromazina

(especificidad) es necesario que se intercalen tres átomos de carbono entre el nitrógeno del anillo central en la posición 10 y la cadena lateral.

Los derivados fenotiazínicos con cadena lateral piperidínica poseen poderosos efectos anticolinérgicos y menores efectos extrapiramidales y antidelirantes.

Fenotiazina piperidínica: tioridazina

Por el contrario, los *derivados fenotiazínicos con cadena lateral piperazínica*, en los cuales los nitrógenos se ciclizan en posición 10, tienen mayores efectos extrapiramidales y menores efectos anticolinérgicos.

Fenotiazina piperazínica: trifluoperazina

La esterificación con un ácido graso en el hidroxilo libre permite obtener compuestos solubles en el tejido adiposo que se liberan lentamente durante 3-4 semanas, como por ejemplo el enantato de flufenazina.

Reemplazando el nitrógeno en posición 10 por un carbono se obtienen estructuras similares a las fenotiazinas, denominadas *tioxantenos*. Su actividad se puede incrementar sustituyendo los radicales laterales por cadenas piperazínicas (tiotixeno).

En 1958 fueron descubiertas las butirofenonas derivadas del ácido gammaaminobutírico.

La cadena lateral piperidínica incrementa la potencia de las butirofenonas; su actividad farmacológica es similar a la de las fenotiazinas piperazínicas.

La difenilbutilpiperidina es un isómero de la butirofenona. Al cambiar espacialmente la molécula aumenta su acción antidopaminérgica y prolonga la duración de su acción (pimozida, fluspirileno).

A partir de 1966 se desarrolló un grupo de sustancias que poseen un núcleo central heptagonal semejante al de los antidepresivos tricíclicos, pero que al tener una cadena lateral piperazínica se comportan farmacológicamente de forma similar a las fenotiazinas.

Se conformaron así las *dibenzodiazepinas* (clozapina), que incluyen un nitrógeno en su anillo heptagonal; las *dibenzozapinas* (perlapina) con un hidrógeno; las *dibenzotiazepinas* (loxapina) con un radical de oxígeno.

La demetilación de esta última en la cadena piperazínica origina el antidepresivo amoxapina que posee efectos antipsicóticos y extrapiramidales.

La clozapina posee intensos efectos sedantes, antidelirantes y anticolinérgicos con acciones extrapiramidales prácticamente nulas.

Un nuevo derivado de los *indoles* se comercializa con el nombre de molindona (Moban) en Estados Unidos. Su ventaja más importante sería su menor efecto sobre el aumento de peso en los tratamientos crónicos.

Las sustancias químicas con mayor potencia (dosificables en decenas de mili-

gramos) poseen mayores efectos extrapiramidales, en tanto que las de menor potencia (dosificables en centenas de miligramos) tienen mayores efectos sedantes y anticolinérgicos. No debe confundirse la potencia con la eficacia de un psicofármaco. La potencia es un valor relativo comparativo en miligramos entre fármacos que registran efectos farmacológicos similares con dosis diferentes. Es poco importante si la dosis para conseguir determinados efectos se mide en décimos, cientos o miles de miligramos siempre y cuando estas diferencias no sean molestas en el manejo clínico.

En cambio, teniendo en cuenta la *eficacia*, puede descalificarse un psicofármaco por no producir las acciones esperadas en el experimento o en la clínica, independientemente de las dosis administradas.

## Grupo químico

#### Ejemplo del grupo

#### A. Derivados fenotiazínicos

a) Con cadena alifática

Acepromazina

Ciamepromazina

Clorpromazina

Levomepromazina

Mesoridazina

Metoxipromazina

Promazina

Prometazina

Propiomazina

Trifluopromazina

b) Con cadena piperidínica

Pipotiazina

Properciazina

Tioridazina

c) Con cadena piperazínica

Butilpiperazina

Dixirazina

Flufenazina

Oxalflumazina

Perfenazina

Proclorperazina

Tioproperazina

Trifluoperazina

Promazina

Pipotiazina

Flufenazina

## Grupo químico

## Ejemplo del grupo

#### B. Derivados de las butirofenonas

Benperidol

Bromperidol

Droperidol

Fluanizona

Haloperidol

Lemperona

Pipaperona Trifluoperidol

Haloperidol

# C. Derivados difenilbutilpiperidínicos

Carpipramina

Fluspirileno

Penfluridol

Pimozida

## D. Derivados del tioxanteno

Clopentixol

Cloroprotixeno

Flupentixol

Tiotixeno

Zuclopentixol

# Tiotixeno

E. Derivados dibenzodiazepínicos Clozapina

Clotiapina

Metiapina

Octoclotepina

# G. Derivados dibenzooxazepínicos Loxapina

## Grupo químico

## Ejemplo del grupo

## H. Derivados dibenzozazepínicos

Perlapina

Fluperlapina



Fluperlapina

#### I. Derivados de la benzamida

Amisulprida

Metoclopramida

Prosulprida

Remoxipride

Sulpirida

Sultoprida

Tiaprida

#### J. Derivados indólicos

Molindona

Oxypertina

Sulpirida

#### K. Otros

Baclofén\*

Butaclamol

#### EFECTOS ADVERSOS

Los neurolépticos producen efectos secundarios en un porcentaje de casos que varía desde 0 hasta 90 por ciento, de acuerdo con diferentes estadísticas.

Esta disparidad se debe a que se engloban dentro de los efectos adversos ciertos efectos propios de la medicación (como los anticolinérgicos o extrapiramidales) y los efectos alérgicos y tóxicos (cuadro 29).

<sup>\*</sup> No son usados como antipsicóticos.

# Cuadro 29. EFECTOS COLATERALES DE LOS ANTIPSICOTICOS TIPICOS Sedativos (dosis = centenas de mg/d) Incisivos (dosis = decenas de mg/d)

	T	
	SEDATIVOS	INCISIVOS
Acciones adversas		
Neurológicas		
<ul> <li>Extrapiramidalismo</li> </ul>	+	++
Epilepsia	++	+
<ul> <li>Síndrome neuroléptico maligno</li> </ul>	-	++
Psicopatológicas		
<ul> <li>Sedación-somnolencia</li> </ul>	. ++	-
Depresión	++	+
<ul> <li>Reacciones paradójicas</li> </ul>	-	+
Neurovegetativas	++	+
Metabólicas-endocrinas	++	++
	(benzamidas)	
Cardiovasculares		
Hipotensión	++	_
Arritmias	-	+
Alérgicas		
Dermatológicas	++	_
Oculares	++	_
Hepáticas	++	_
Hematológicas	++	-
Abstinencia	+	++

- Efecto escaso o nulo
- + Efecto intenso
- ++ Efecto muy intenso

Estas diferencias pueden atribuirse a la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos en las estructuras mesolímbicas. Esta concepción estaría avalada clínicamente por la necesidad de aumentar la dosis en los tratamientos crónicos (¿tolerancia?) y por la aparición de un síndrome de abstinencia cuando se suspende bruscamente el antipsicótico (¿dependencia?).

Por estos motivos, no se deberían usar los neurolépticos durante lapsos muy prolongados, salvo en aquellos enfermos sobre quienes su eficacia clínica pueda ser demostrada. Es conocido el hecho, aún sin comprobación estadística, de que las medidas de contención psicoterapéuticas (psicoterapias, hospital de día, terapias múltiples, etc.) disminuyen notablemente la necesidad de la administración de dosificaciones altas y prolongadas.

## A) Acciones adversas neurológicas

## 1) Síndromes extrapiramidales

• Etiología y factores que inciden en su aparición. Pueden presentarse durante el tratamiento con neurolépticos (síndrome extrapiramidal de tipo precoz), luego de un tratamiento prolongado o después de interrumpir la medicación neuroléptica (síndromes extrapiramidales de tipo tardío).

Los distintos autores dan diferentes frecuencias de aparición que oscilan entre el 0 y el 66 % en las disquinesias precoces y entre el 0 y el 8 % en las disquinesias tardías.

Para una función motora equilibrada, es necesario que el sistema extrapiramidal (tracto nigroestriado) posea un balance adecuado entre las acciones dopaminérgicas (inhibitorias) y las colinérgicas (excitatorias). Un balance con predominio colinérgico originará síndromes extrapiramidales de tipo precoz, en tanto que un balance con predominio dopamínico provocará disquinesias tardías (37).

Los neurolépticos, al bloquear los receptores dopaminérgicos, ocasionan síntomas similares a los de la enfermedad de Parkinson. Los anticolinérgicos disminuyen la predominancia colinérgica del sistema nigroestriado, restableciendo así el balance dopamina-acetilcolina.

En la enfermedad de Parkinson existe un déficit real de dopamina por lesiones atróficas de las células dopaminérgicas del sistema nigroestriado.

En general, las disquinesias aparecen al comienzo del tratamiento con neurolépticos, en tanto que los restantes síndromes se manifiestan luego de las tres semanas de haberlo comenzado.

En realidad, el desarrollo de un síndrome extrapiramidal medicamentoso puede preverse si se tienen en cuenta ciertos antecedentes del paciente. Los factores que se enumeran a continuación permiten predecir si será útil o no la administración conjunta de drogas antiparkinsonianas y neurolépticas (cuadro 30).

## Cuadro 30. FACTORES PREDISPONENTES DE LOS SINDROMES EXTRAPIRAMIDALES MEDICAMENTOSOS

- Tipo de fármaco
- Dosificación
- · Tiempo de administración
- · "Sensibilización" al neuroléptico
- · Susceptibilidad individual
- · Factores genéticos
- · Diferencias bioquímicas
- · Variaciones de absorción y metabolismo
- Edad
- Sexo
- · Disfunción cerebral
- · Enfermedades intercurrentes (hipotiroidismo, hipocalcemia)
- Sexo. Las mujeres poseen niveles más elevados de MAO que los hombres, lo que provoca un aumento de la degradación de dopamina. Los niveles de estrógeno influyen en el metabolismo de las catecolaminas. Se deben tener en cuenta el embarazo y parto. En los hombres de edad avanzada, los bajos niveles de testosterona circulante provocan una inhibición de la degradación de las catecolaminas.
- Edad. En general se puede afirmar que las disquinesias se presentan antes de los 40 años, la acatisia en la edad mediana y los síndromes parkinsonianos en la tercera edad.
- Estas diferencias en la susceptibilidad a las afecciones citadas tienen un correlato bioquímico: al avanzar la edad aumenta la MAO y disminuye la dopadecarboxilasa, lo que provoca un incremento en la destrucción de dopamina (por la MAO) y una inhibición de su producción (por la dopa-decarboxilasa).
- Factores genéticos. Familias con antecedentes de enfermedad de Parkinson idiopática tenderán a presentar una alta incidencia de extrapiramidalismo de origen medicamentoso. De allí la importancia de investigar cuidadosamente los antecedentes familiares del paciente, antes de comenzar a administrar la medicación neuroléptica.
- Diferencias individuales de biodisponibilidad. Las variaciones individuales de absorción, metabolismo y susceptibilidad incidirán en la aparición de los distintos síntomas extrapiramidales.
- Características del neuroléptico prescrito. El efecto extrapiramidal del neuroléptico está vinculado a su menor efecto anticolinérgico y al sitio de acción del bloqueo dopamínico.

Así, por ejemplo, la clozapina (Lapenax) y la tioridazina (Meleril) son las que poseen mayor efecto anticolinérgico y menores efectos extrapiramidales en comparación con el haloperidol (Halopidol) o la trifluoperazina (Stelazine).

Estas diferencias se deben a que los psicofármacos mencionados bloquean sistemas celulares dopaminérgicos de distintos núcleos del sistema nervioso central: el haloperidol, por ejemplo, bloquea los núcleos de la sustancia nigra y la clopazina los del sistema límbico.

 Dosis, tiempo de administración e interacciones. Hasta hace poco se creía que la dosificación alta incrementaba la incidencia de síntomas extrapiramidales. En realidad, la acción anticolinérgica que producen los neurolépticos logra finalmente disminuir esos síntomas.

El tiempo prolongado de administración de antipsicóticos incide en la aparición de los síndromes extrapiramidales de tipo tardío.

La interrupción brusca luego de un tiempo prolongado de administración, la continuación posterior luego de una interrupción, aun con neurolépticos de otros grupos farmacológicos, son factores altamente potenciadores del desencadenamiento de esos síndromes.

Los agentes antitiroideos, los corticoides, los inhibidores del calcio y el hipertiroidismo pueden desencadenar síndromes extrapiramidales.

## a) Síndromes extrapiramidales precoces

Disquinesias (fenómenos excitomotores). Se presentan como contracciones tónicas involuntarias de músculos estriados (crisis oculógiras, tortícolis, lordosis, espasmos de lengua y boca, etc.).

Conviene señalar que este tipo de fenómenos excitomotores pueden manifestarse en cualquier parte del organismo, aun con síntomas muy vagos. Pueden ser confundidos con reacciones histéricas, meningitis, encefalitis, epilepsia, etcétera.

Algunos medicamentos como la metoclorpropamida (Reliveran), usada como antiemético, el antihistamínico difenilhidramina (Benadryl) y la anfetamina pueden producir disquinesias agudas.

 Acatisia. Es una agitación motriz acompañada generalmente de ansiedad y/o angustia. El enfermo no puede quedarse quieto, camina constantemente. Cuando se sienta no cesa de mover sus piernas.

El insomnio y la angustia por lo común inducen a pensar en una dosificación insuficiente del neuroléptico y, por lo tanto, a aumentar la dosis. Es conveniente observar con mucha atención al paciente, sentado y parado.

 Aquinesia. Se caracteriza por debilidad, fatiga, abulia, apatía, repetición de movimientos, hipomimia (mirada de zombie), etc. Puede haber también dolores musculares y articulares.

Deberá realizarse el diagnóstico diferencial entre el efecto sedante provocado

por los neurolépticos, con los síntomas de una depresión y con la enfermedad esquizofrénica de tipo catatónico.

- Síndrome parkinsonoide. La rigidez, la aquinesia y el temblor constituyen los síntomas más comunes. Este síndrome se presenta, en un alto porcentaje de casos, precedido por acatisia, aquinesia y sequedad de boca o hipersalivación. La ridigez es hipertónica y no espástica (signo de la rueda dentada), y comienza en forma proximal para hacerse luego distal.
- La sialorrea, la intolerancia al calor, la seborrea y cualquier otro signo o síntoma de la enfermedad de Parkinson se pueden presentar de forma aislada o juntamente con otros.
- El temblor puede presentarse cuando el enfermo ejecuta movimientos o cuando descansa. Por lo común aparece en los dedos de la mano, pero puede generalizarse a la boca, lengua, etc. ("síndrome del conejo"). Se diferencia del temblor producido por el litio o los antidepresivos tricíclicos en que su frecuencia es más lenta y en que responde al tratamiento con fármacos antiparkinsonianos.

## b) Síndromes extrapiramidales tardíos (disquinesia tardía)

La disquinesia tardía es un síndrome caracterizado por movimientos involuntarios faciobucales, coreicos y atetósicos, y por tics. Los más comunes son los movimientos de la lengua, el inflamiento de los carrillos, el chupeteo de los labios. Se puede agregar además un síndrome de tipo *parkinsonoide*. Los movimientos empeoran con las reacciones emocionales y disminuyen con la sedación (37).

Hasta hace pocos años se consideraba que este síndrome aparecía en la tercera edad, de seis a doce meses después de la suspensión de un tratamiento prolongado con neurolépticos y acompañado de daño cerebral. En la actualidad, las disquinesias tardías se han puesto más de manifiesto debido a que a los enfermos mentales no se los trata ya con psicofármacos "de por vida".

El tratamiento intermitente, la reiniciación de la medicación en los períodos agudos, si bien es beneficioso, ha hecho más notoria la aparición de la disquinesia tardía en un porcentaje de enfermos.

# c) Tratamiento de los síndromes extrapiramidales

Al igual que los tratamientos psicofarmacológicos habituales, el de los efectos colaterales despierta en el enfermo y en el médico diferentes expectativas.

La sensación de fracaso, desamparo y aun de muerte provocada por el efecto colateral en el enfermo aumentará su sensación de abandono si el profesional interviniente no demuestra conocer lo que le sucede y no se hace reconocer como idóneo, adoptando medidas terapéuticas que lo alivien.

Será necesario, al igual que con cualquier medicación psicofarmacológica, elaborar un plan de acción que debe ser comunicado al enfermo, al familiar res-

ponsable y al psicoterapeuta. Dicho plan abarcará no solamente la medicación contra el efecto colateral, sino las demás medidas de contención. Estas comprenden la tranquilización del medio y la ayuda al personal auxiliar para que no se sientan molestos por las recriminaciones del enfermo.

Tratamiento de los síndromes extrapiramidales precoces

Las estadísticas sobre la eficacia de la administración de antiparkinsonianos con finalidad profiláctica en el curso del tratamiento con neurolépticos son aún contradictorias.

Por otra parte, los antiparkinsonianos pueden disminuir los niveles sanguíneos de neurolépticos y aumentar el riesgo de que sobrevengan disquinesias tardías o síndromes anticolinérgicos agudos. Es recomendable que antes de decidir sobre el empleo profiláctico de antiparkinsonianos se tengan en cuenta la historia familiar del enfermo y los puntos más arriba enumerados (cuadro 31).

#### Cuadro 31, VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS ANTIPARKINSONIANOS

- · No hay demostración cabal de profilaxis
- · No todos los pacientes desarrollan extrapiramidalismos
- · Aumentan el riesgo de que se produzcan disquinesias tardías
- · Pueden disminuir los niveles plasmáticos de neurolépticos
- Pueden causar, cuando se administran juntamente con neurolépticos y/o antidepresivos, síndromes anticolinérgicos.
- Se deben indicar en pacientes con antecedentes personales o familiares de extrapiramidalismos.

De presentarse un síndrome extrapiramidal se deberá intentar:

- 1) Una reducción de la dosificación neuroléptica.
- 2) Utilizar anticolinérgicos en dosis crecientes.
- Agregar benzodiazepinas (diazepam) o agonistas dopaminérgicos (amantadina).
- Si estos últimos fracasan, se impone la sustitución del neuroléptico utilizado por otro que pertenezca a un grupo diferente.

En la acatisia es pobre el efecto que se logra con anticolinérgicos o benzodiazepinas. Dado que se la atribuye a un bloqueo dopaminérgico en estructuras no estriadas, se puede intentar el empleo de beta-bloqueantes (propranolol) o de clonidina (Catapresan).

En caso de suspenderse la medicación anticolinérgica, ésta deberá realizarse

de forma lenta y gradual y se continuará aun después de no administrarse más el antipsicótico, a fin de evitar fenómenos extrapiramidales rebote (30).

Anticolinérgicos naturales: Atropina Anticolinérgicos sintéticos: Biperideno

Cicrimina Dexetimida Orfenadrina Prociclidina Tribexifenidilo

Todos los antiparkinsonianos producen efectos terapéuticos similares; en relación con uno de ellos, el trihexifenidilo, se han descrito casos de adicción (59). El biperideno se presenta en tabletas, cápsulas retard y ampollas. Administrado por vía intravenosa, comienza a producir efecto a los pocos minutos, con un pico máximo a las 4 horas. Con las tabletas en las dosis habituales (3-4 mg/día), el comienzo de acción se presenta alrededor de las 24 horas.

La forma retard se prescribirá cuando convenga espaciar las dosis; es necesa-

## Cuadro 32. FARMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DISOUINESIA TARDIA

Bloqueadores	dopamínicos	de efectos	cloza

extrapiramidales reducidos

clozapina tioridazina butirofenonas fenotiazinas

· Depletores catecolamínicos

reserpina tetrabenazina

· Bloqueadores catecolamínicos

alfa-metildopa

litio

· Agentes colinérgicos

dimetilaminoetanol

fisostigmina

colina

Agonistas del GABA

ácido valproico

baclofén

· Liberadores de dopamina

amantadina

rio en tal caso evaluar la función hepática del paciente (por la absorción diferida) y su sensibilidad alérgica (por las características del *retard*).

Los anticolinérgicos de este tipo presentan sus propios efectos colaterales (síntomas neurovegetativos, efecto paradójico). Pueden potenciarse con neurolépticos y/o antidepresivos y dar origen a cuadros de tipo tóxico (inquietud, confusión anticolinérgica, reacciones psicóticas).

Tratamiento de los síndromes extrapiramidales tardíos (disquinesia tardía).

Es conveniente esperar unos días antes de restituir el tratamiento neuroléptico, en especial si la disquinesia es bien tolerada, ya que, según se ha podido comprobar, en algunos casos desaparece espontáneamente de forma lenta y gradual. El empleo de antiparkinsonianos es contraproducente. En caso de empeoramiento, el tratamiento es difícil y aún no existe una droga de elección (cuadro 31).

## 2) Epilepsia

Los antipsicóticos sedativos o de baja potencialidad (dosificables en cientos de mg) producen una disminución del umbral convulsivo.

Esta acción epileptógena puede aparecer en pacientes considerados hasta ese momento como no epilépticos, y aun cuando se utilicen dosis medianas o altas durante lapsos breves.

En enfermos con antecedentes epilépticos es recomendable administrar dosis bajas de neurolépticos sedantes. Otras alternativas son cambiar a una estructura química más incisiva, aumentar las dosis de los antiepilépticos que el paciente tomaba con anterioridad o incluir estos últimos como medicación preventiva.

Se deberá prestar atención a los antecedentes que incluyan el uso de drogas adictivas o alcohol, ya que en estos casos la vulnerabilidad epileptógena es mayor.

# 3) Síndrome neuroléptico maligno

Es una complicación grave del tratamiento neuroléptico, probablemente de naturaleza idiosincrásica. Se presenta generalmente en los inicios (3-9 días) del tratamiento con neurolépticos, aunque se han descrito casos de aparición en cualquier momento de su transcurso.

Es más común en hombres jóvenes (1,5 más que en mujeres) y en pacientes con trastornos afectivos, daño cerebral orgánico y alcoholismo. Su incidencia es de 0,5-1,4 %.

Aunque todos los antipsicóticos pueden ocasionarlo, aparece más frecuentemente asociado a los del grupo de alta potencia (dosificables en décimos de mg), los de acción prolongada y los que se administran por vía intravenosa.

El mecanismo permanece desconocido. Se lo involucra en una patología simi-

lar a la del síndrome hipertérmico maligno de origen anestésico con lesiones en las estructuras hipotalámicas y en los ganglios de la base, donde existiría una falla en la regulación de los mecanismos dopaminérgicos que controlan el tono muscular y autónomo, por bloqueo del receptor dopamínico. Las complicaciones más graves son rabdomiólisis con mioglobinuria, insuficiencia renal, coagulación intravascular, tromboembolismo pulmonar e insuficiencia respiratoria (72).

Un 20 % de los casos presenta un desenlace mortal.

El cuadro clínico, que se instala entre 24-72 horas, es el siguiente:

- 1) Tempratura muy elevada.
- Síndrome neurológico: alteraciones de la conciencia, mutismo, aquinesia, extrapiramidalismos, rigidez muscular.
- Síndrome neurovegetativo: taquicardia, hipertensión, hiperpnea, sudoración, deshidratación.
- Síndrome bioquímico: leucocitosis, aumento de la creatinfosfoquinasa plasmática.

Las medidas terapéuticas deben incluir la suspensión del neuroléptico de manera inmediata, medidas sintomáticas (enfriamiento, hidratación) y utilización de agonistas dopaminérgicos como la bromcriptina en dosis de 15-80 mg/día o la amantadina de 200-400 mg/día.

En casos de contracciones se aconseja el uso de dantrolene que facilita la reabsorción de calcio desde el mioplasma al sarcoplasma para restablecer la relajación muscular, ya que actúa periféricamente. Las dosis oscilan entre 1-4 mg/kg/día por vía intravenosa, para continuar luego por vía oral (25-330 mg/d). También se ha intentado el tratamiento con bloqueantes de calcio que desplazan la ligadura del neuroléptico del receptor D2 o disminuyen el calcio intracelular, y con benzodiazepinas por vía intravenosa. Deberán evaluarse los efectos adversos que produce cada tratamiento; así por ejemplo, los agonistas dopaminérgicos pueden acentuar la psicosis, y el dantrolene es hepatotóxico.

Los anticolinérgicos pueden empeorar el cuadro al aumentar la hipertermia y disminuir la sudoración. La hipotensión, producto de la vasodilatación y el bloqueo alfa-adrenérgico, puede corregirse con noradrenalina y la sobreactividad simpaticomimética con beta-bloqueantes.

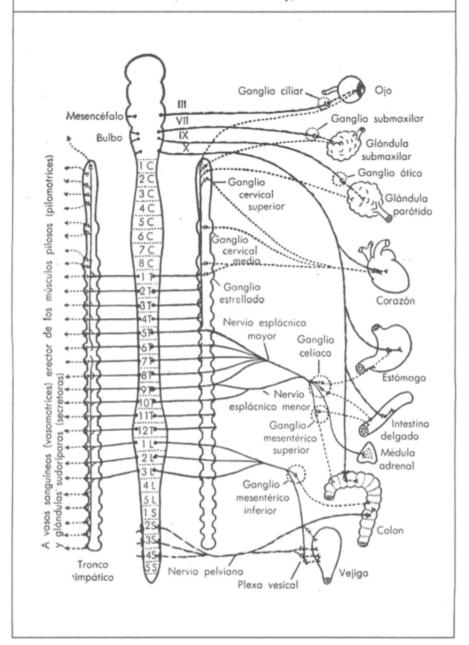
Es conveniente prestar atención a las medidas de contención familiar, explicando la gravedad del cuadro y la posibilidad de un desenlace fatal.

# B) Acciones adversas psicopatológicas

1) Sedación con somnolencia

Como ya se mencionó con anterioridad, para demostrar la efectividad de un

Cuadro 33. ESQUEMA INTEGRAL DEL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO (modificado de Bailey)



tratamiento antipsicótico no es necesaria la aparición de fenómenos extrapiramidales, ni tampoco de la sedación. Obviamente, estos efectos son más comunes en el grupo de neurolépticos sedativos. Generalmente se produce tolerancia al cabo de unas semanas. Si la sedación o somnolencia diurna resultan molestas, se puede indicar el antipsicótico en una toma diaria antes de acostarse.

- Depresión
- 3) Reacciones paradojales con excitación

# C) Acciones adversas neurovegetativas

Se denomina "sistema autónomo" a las neuronas y fibras eferentes por intermedio de las cuales llegan los impulsos nerviosos a los tejidos y órganos periféricos que no sean los músculos estriados o esqueléticos. En sentido estricto, representarían solamente la porción motriz periférica de la inervación visceral. Sin embargo, últimamente se llama "autónomo" al sistema neurovegetativo que incluye:

- \* El sistema aferente, que recoge la información visceroceptiva, cuyos cuerpos neuronales se alojan en los ganglios cerebroespinales.
- Los centros cerebrales superiores que regulan todo el sistema autónomo desde la corteza.
- El sistema eferente propiamente dicho con su primera neurona preganglionar (cuyo neurotransmisor es la acetilcolina) y su segunda neurona posganglionar (cuyo mediador químico es la adrenalina en el sistema simpático y la acetilcolina en el sistema parasimpático).

En general, la neurona posganglionar del sistema simpático se localiza en los ganglios espinales, en tanto que la del sistema parasimpático se encuentra en el órgano efector terminal.

Si bien los impulsos corticales neurovegetativos son involuntarios y permanecen en un nivel inconsciente, existe un determinado "tono de bienestar visceral neurovegetativo" de base en el cual se mezclan sensaciones afectivas y propioceptivas (profundas, difusas o circunscriptas) de acuerdo con los estímulos aferentes de los distintos órganos (dolor visceral, hambre, taquicardia, etc.).

La mayoría de los órganos torácicos (corazón, pulmón) y abdominales (intestino, hígado) tienen inervación parasimpática cuya neurona preganglionar se halla en el nervio craneal vago (10° par) y sus neuronas posganglionares en el efector terminal.

Más que la comprensión de las relaciones estructurales del sistema neurovegetativo, importa analizar aquí la regulación neuroquímica, aún hoy de difícil estudio. Originalmente, las especies animales primitivas tienen un sistema binario para interactuar con el medio: el trofotrópico (anabólico o parasimpático cuyos mediadores son la serotonina y la acetilcolina) y el ergotrópico (catabólico o simpático mediado por la noradrenalina y la dopamina).

Con el desarrollo evolutivo, este tipo de respuestas pasaron a ser autónomas en la especie hasta llegar a los primates y seres humanos, donde un nuevo sistema dopaminérgico permite retardar o acelerar la respuesta, y así captar la percepción, el aprendizaje y la memoria del mundo exterior.

La adrenalina ya no tiene acceso al sistema nervioso central, al no atravesar la barrera hematoencefálica, en tanto que las células productoras de dopamina, a diferencia de las de la noradrenalina, maduran tardíamente después del nacimiento. De esta manera, la clásica respuesta binaria (huida-enfrentamiento; contracción-dilatación de los vasos sanguíneos; estimulación-inhibición de las glándulas de secreción), representada por el sistema autónomo periférico adrenérgico (simpático) o colinérgico (parasimpático), se transforma en una respuesta mucho más compleja ya no binaria al poder ser valorada por un "sistema autónomo central" donde, por intermedio de neuronas y mediadores neuroquímicos, el individuo puede establecer un nuevo control sobre el mundo exterior y sobre su propio mundo interno, frente a cada nuevo estímulo.

La noradrenalina y la serotonina son ahora reguladas por otro sistema que depende de la dopamina y acetilcolina. Este tipo de regulaciones permite retrasar o acelerar, luego de una valoración, qué tipo de respuesta será la más adecuada.

Dentro de ciertos límites, el sistema funciona en equilibrio con una resultante, producto de la sumatoria neuroquímica. Excedido, predominará un tipo específico de respuesta a través de un determinado neurotransmisor, tomando así el comando en el tipo de respuesta.

En los últimos años ha despertado mucho interés conocer qué tipo de respuestas periféricas desencadena el desequilibrio del sistema autónomo central. Así por ejemplo, la respuesta galvánica epidérmica puede variar al alterarse las resistencias por el aumento de la sudoración de la piel, que diferentes estados emotivos pueden provocar.

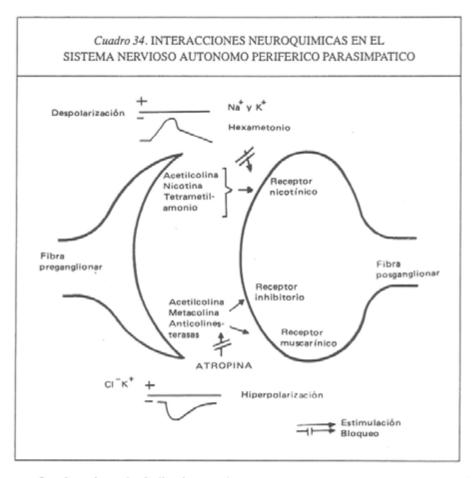
También el registro manométrico de la presión intracolónica reacciona sensiblemente a estos cambios de origen central ya que aquí también, como en la piel, el órgano efector colinérgico se encuentra en la parte terminal (plexo mientérico de Auerbach).

Los sistemas mesoestriado (núcleos putamen y amígdala) y el mesolímbico (tubérculos olfatorios) serían el lugar donde se entrecruzaría toda la información de origen autónomo antes de llegar a la corteza y otros núcleos.

# · Efectos periféricos

Antiadrenérgicos: congestión nasal, trastornos de la eyaculación, hipotensión postural (especialmente en gerontes).

Anticolinérgicos: El bloqueo del receptor muscarínico, que se encuentra en las neuronas posganglionares, ocasiona fenómenos similares al bloqueo de tipo atropínico.



La clozapina y la tiodirazina son las que presentan mayor potencia anticolinérgica, en tanto los neurolépticos incisivos son los que determinan menores efectos.

Los gerontes son muy sensibles a estas acciones.

Los enfermos con glaucoma de ángulo abierto presentan pocos inconvenientes cuando se los compara con los de ángulo cerrado.

Las molestias que estos efectos causan son las siguientes:

Piel y mucosas: sequedad, enrojecimiento, calor.

Ojos: trastornos en la acomodación visual, aumento de la presión intraocular.

## Cuadro 35. MANEJO CLINICO DE LOS EFECTOS ADVERSOS MAS FRECUENTES DE LOS ANTIPSICOTICOS

#### Autonómicos

— Mucosas secas:

Aumentar ingesta líquida

Chupar caramelos

Mascar chicle sin azúcares

Pilocarpina (2,5 mg) (efecto muscarínico)

Piridoxina (vit. B<sub>6</sub>) 25 mg 2-4/d

— Retención urinaria:

Urecolina (10 mg) (efecto muscarínico)

Cateterización

— Constipación:

Laxantes

- Visión borrosa (efecto atropínico): Mirar cuidadosamente

- Hipotensión ortostática: En gerontes, prevenir infarto agudo de miocardio

e insuficiencia cardíaca

#### Cardíacos

- I. cardíaca: Digitalización

- ECG anormal: Vigilar arritmias

#### Hemáticos

- Eosinofilia: Transitoria

— Leucopenia: Hasta 3500/mm<sup>3</sup>

— Agranulocitosis: Cambio de neuroléptico

#### Endocrinos

- Amenorrea: Descartar embarazo

- Aumento de peso (cambio del metabolismo de HC): Régimen higiénico-die-

tético, ejercicios físicos

# Neurológicos

- Temblor fino
- Nistagmo
- Trastornos del habla

#### Laboratorio

— Falsos positivos (en especial fofatasa alcalina, transaminasa oxalacética y glutamicopirúvica, bilirrubina, embarazo, etc.): Suspensión transitoria de los neurolépticos por no menos de 15 días.

Aparato circulatorio: taquicardia, hipotensión.

Aparato gastrointestinal: disminución de las secreciones gástricas e intestinales, disminución de la motilidad y constipación.

Aparato genitourinario: menor contracción del músculo liso con retención urinaria y eyaculación retrógrada o retardada.

Si luego de algunas semanas no aparece tolerancia a estos efectos es conveniente contrarrestarlos con medicación apropiada o cambiar a neurolépticos incisivos.

#### · Efectos centrales

El bloqueo de los receptores muscarínicos centrales produce trastornos en la memoria, síntomas confusionales y delirantes.

Las alteraciones mnésicas y confusionales son susceptibles de incrementarse notablemente en enfermos de la tercera edad que ya presentaban déficit cognoscitivos atribuibles a menores disponibilidades de acetilcolina central (predemencias, pseudodemencias, demencias metabólicas, etc.).

## Síndrome anticolinérgico agudo

La asociación de neurolépticos sedantes con antiparkinsonianos y antidepresivos tricíclicos incrementa los riesgos tóxicos (centrales y periféricos) de los antipsicóticos.

La confusión, la agitación, la desorientación, las pupilas midriásicas, la piel seca y roja y la taquicardia denotan la gravedad tóxica anticolinérgica.

La terapéutica deberá realizarse con anticolinesterasas. Las anticolinesterasas terciarias (eserina) penetran en la célula nerviosa, se combinan rápidamente de forma inestable con la colinesterasa, evitando así la destrucción de la acetilcolina.

Se produce una buena oferta de acetilcolina en el receptor muscarínico y en la médula espinal donde actúa como estimulante. Por el contrario, las anticolinesterasas cuaternarias deprimen la médula espinal, son más estables en su combinación con las colinesterasas pero no penetran en la neurona, actuando por contacto en la membrana.

El aumento abrupto de la acetilcolina puede provocar bradicardias graves, reversibles con atropina (cuadro 36).

Se deberá evaluar el tratamiento por vía intravenosa e intramuscular [eserina, neostigmina] u oral [neostigmina o piridostigmina].

# D) Acciones adversas sobre el metabolismo y las glándulas endocrinas

En la mujer

El síndrome de galactorrea-amenorrea se debe a un bloqueo dopaminérgico a

Cuadro 36. CARACTERISTICAS DEL SINI	DROME ANTICOLINERGICO AGUDO
Potenciación de	Neurolépticos Antiparkinsonianos Antidepresivos
EFECTOS FARMA	ACOLOGICOS
Antimuscarínicos	Antinicotínicos (esta acción no se ejerce)
— Acciones depresoras sobre el músculo liso     — Efectos antisecretorios sobre glándulas (inervadas por el parasimpático)	Acciones depresoras sobre gan- glios autónomos y músculo es- quelético (inervación simpática y parasimpática)
EFECTOS AD	OVERSOS
Periféricos  — Midriasis  — Rubor  — Taquicardia  — Hiperpirexia  — Retención urinaria  — Ileo  — Alteraciones de conducción ECG	Centrales  — Ansiedad  — Hiperactividad  — Desorientación  — Confusión  — Alucinaciones  — Delirios
TRATAMI	ENTO
Eserina o fisostigmina: 1-2 mg intrave     Neostigmina: 0,5 mg intramuscular     Piridostigmina: 60 mg/día	nosa

nivel hipotalámico que produce un aumento de la liberación de prolactina por la hipófisis anterior. Dejan de aparecer los picos normales de hormona luteinizante, estradiol y progesterona.

Estas alteraciones hormonales coinciden con una disminución de la libido sexual, generalmente ya disminuida en este tipo de pacientes.

No hay demostración de que el tratamiento crónico con neurolépticos pueda

provocar cáncer de mama o adenomas hipofisarios lactotropos. Sin embargo, se deben controlar periódicamente las mamas y los niveles de prolactina plasmática. Valores superiores a los normales (5-15 ng/ml) pueden demostrar un bloqueo dopaminérgico hipotalámico efectivo. Cifras de 3 dígitos hacen sospechar la presencia de una hipertrofia o adenoma prolactínico que el especialista deberá evaluar.

La sulpirida es el neuroléptico de acción más intensa sobre este eje. Antes de usar bromocriptina (agonista dopaminérgico) se recomienda disminuir la dosis del antipsicótico o cambiar a otro de un grupo químico diferente.

## En el hombre

La ginecomastia y los trastornos sexuales en el hombre coinciden con una elevación de los niveles plasmáticos de prolactina y con un descenso de los niveles de testosterona circulante.

Los pacientes describen una disminución de la libido sexual, una dificultad en mantener la erección y en las molestias de eyaculaciones retardadas o retrógradas. En este último caso hay orgasmos sin eyaculación, seguida luego de emisión de orina con características "espumosas".

Los antipsicóticos con fuerte acción anticolinérgica, en especial la tioridazina, son los que provocan estos fenómenos.

## Aumento de peso

La administración crónica de neurolépticos produce aumento de peso corporal que se atribuye a la poca actividad corporal, al mayor sedentarismo y al incremento del apetito, probablemente de origen hipotalámico debido al efecto antihistamínico central.

La molindona y la loxapina tienen, por el contrario, un efecto anorexígeno cuyo origen se desconoce. Para controlar este efecto se recomienda lograr el equilibrio dietético, de la actividad corporal y de los ejercicios físicos lo más adecuado posible.

La clorpromazina altera la prueba de tolerancia a la glucosa y la liberación de insulina.

Las acciones sobre la glucemia y las hormonas tiroideas y de crecimiento no son relevantes. En algunos casos, puede registrarse el aumento de secreción antidiurética con polidipsia.

# E) Acciones adversas cardiocirculatorias

## Hipotensión arterial

La hipotensión arterial es más común durante la administración de neurolépticos de baja potencia (los dosificables en cientos de mg), en las formas parentales y con las fenotiazinas alifáticas (clorpromazina, levomepromazina). Si bien es un efecto que puede producir tolerancia, se debe prestar atención a los enfermos con labilidad cardiovascular (hipotensos comunes o posturales) y a los gerontes.

La acción hipotensora es debida a una combinación de los efectos centrales hipotalámicos y periféricos de tipo bloqueante alfa-adrenérgico.

En casos de severa hipotensión se recomiendan las siguientes medidas:

- 1) Poner al paciente en decúbito horizontal.
- Dar alimentos ricos en cloruro de sodio (jamón crudo, caldos concentrados, etc.).
- 3) Indicar expansores plasmáticos.
- Utilizar estimulantes alfa-adrenérgicos puros (metaraminol, norepinefrina).
- No usar estimulantes alfa y beta-adrenérgicos (tipo adrenalina) o betaadrenérgicos puros (tipo isoproterenol), ya que la estimulación beta puede aumentar la hipotensión.

#### Arritmias

Los neurolépticos pueden ser antiarrítmicos o arritmógenos.

Este último efecto puede llegar a producir la muerte súbita por fibrilación ventricular, al prolongarse los períodos PR, QT y ST por aumento del período de repolarización y por efecto de tipo quinidínico tóxico directo sobre el miocardio.

El efecto antiarrítmico se debe a una acción simpática sobre el hipotálamo y a un efecto directo sobre la membrana celular al competir, igual que el anestésico lidocaína, con los lugares de fijación del calcio y al impedir la incorporación de fósforo a los fosfolípidos y el transporte activo de sodio y potasio.

En caso de intoxicación no deben usarse antiarrítmicos de tipo quinidínico como la procainamida, sino los similares a la lidocaína, la fenitoína, el propranolol o la fisostigmina.

En caso de arritmias tóxicas graves puede ser necesario recurrir a marcapasos. La tioridazina es particularmente cardiotóxica, potenciándose especialmente con la amitriptilina.

# F) Acciones adversas alérgicas

## Dermatológicas

Luego de uno a dos meses de tratamiento con antipsicóticos pueden aparecer reacciones maculopapulosas, dermatitis, vasculitis y síndromes oculocutáneos (pigmentación de la piel con opacidades corneanas y del cristalino, y fotosensibilidad).

Este tipo de reacciones dermatológicas aparece con mayor frecuencia en cara, cuello, tronco y extremidades.

A pacientes que desarrollan fotosensibilidad se les debe recomendan protegerse de los rayos solares para evitar quemaduras.

Para los trastornos alérgicos son de utilidad las preparaciones locales con corticoides y los antihistamínicos de tipo  $H_1$  (terfenadina).

Las dermatitis seborreicas se asocian a los trastornos extrapiramidales.

#### **Oculares**

La clorpromazina administrada en dosis alta y crónicamente puede ocasionar, hasta en un 20-30 % de los enfermos, depósitos pigmentarios en la córnea, el cristalino, la conjuntiva, la retina y la piel. Este fenómeno raramente interfiere con la visión.

En cambio, la retinopatía pigmentaria debido al uso de tioridazina, en dosis superiores a los 800 mg/día, produce deterioro de la visión.

Los efectos sobre la acomodación y el empeoramiento del glaucoma de ángulo cerrado son debidos a la acción anticolinérgica.

Los antecedentes de dolor ocular, visión borrosa con halos coloreados, deben decidir la consulta oftalmológica inmediata a fin de iniciar tratamiento específico, si así fuese necesario. El glaucoma de ángulo abierto presenta menores riesgos que el de ángulo cerrado.

## Hematológicas

Los neurolépticos de baja potencia (los dosificables en cientos de mg) pueden producir reacciones tóxicas o alérgicas en la médula ósea con mayor frecuencia que los de alta potencia (los dosificables en décimos de mg). La serie granulocítica es la más atacada, luego de 2-3 meses de tratamiento.

La clorpromazina y la clozapina son las drogas que inducen con más frecuencia estas acciones.

El control clínico sobre las infecciones y el recuento y fórmula leucocitaria son los indicadores más útiles para seguir la evolución de estas reacciones.

Se ha vinculado la clorpromazina a la aparición de anticuerpos antinucleares, al aumento de IgM y a la prolongación del tiempo de tromboplastina asociado o no a esplenomegalia.

Todos estos efectos son reversibles con la discontinuación de la medicación.

## Hepáticas

La ictericia colostática es una mezcla de efectos tóxicos y alérgicos.

Se manifiesta al mes de tratamiento, especialmente con los neurolépticos de baja potencia, con fiebre, náusea, dolor abdominal, prurito e ictericia. Las características en el hepatograma son las de una ictericia por obstrucción (aumento de bilirrubina directa y de fosfatasa alcalina) y aparición de ácidos biliares en el plasma.

Las transaminasas pueden estar elevadas pero no llegan nunca a los valores que se encuentran en las hepatitis virales.

La suspensión del antipsicótico hace ceder el cuadro en algunas semanas.

La presencia de trastornos hepáticos o cirrosis no contraindica el uso de neurolépticos, pero se debe tener en cuenta en estos casos el factor de acumulación al encontrarse disminuida la metabolización hepática.

## G) Síndrome de abstinencia

Como ya se señaló, la tolerancia ocurre para algunos efectos colaterales como son la sedación, la hipotensión y las acciones anticolinérgicas.

Sin embargo, con discontinuaciones abruptas de antipsicóticos han aparecido en algunos enfermos efectos rebote, recaídas psicóticas y fenómenos colinérgicos (salivación, diarrea, retortijones, insomnio, etc.).

Si estos fenómenos se deben a la hipersensibilización de los receptores, producida por la administración crónica de neurolépticos o a un fenómeno de abstinencia por el aumento o hipersensibilización de los receptores por bloqueo dopamínico, es una hipótesis que tendrá que ser demostrada.

## Advertencias y precauciones

Las advertencias y precauciones no son contraindicaciones.

Para los neurolépticos son las siguientes:

- a) Potencian el alcohol, los hipnóticos y los analgésicos.
- b) Disminuyen la coordinación motora y el alerta necesario para trabajos de precisión (choferes, actividades manuales de precisión, etc.).
- c) Disminuyen el umbral convulsivo (en epilépticos deberá agregarse medicación anticonvulsivante profiláctica).
- d) Por su efecto antiemético pueden enmascarar cuadros abdominales agudos, cuadros cerebrales y la intoxicación por litio.
- e) No se ha establecido con certeza la ausencia de efectos teratógenos durante el primer trimestre del embarazo.
- f) Se deberá prever la posibilidad de que su administración durante el segundo y tercer trimestre del embarazo ocasione ictericia, hiperbilirrubinemia y reacciones extrapiramidales en el recién nacido.
- g) Pasan a la leche materna, por lo cual deberá vigilarse la conducta del recién nacido.
- h) Por sus efectos anticolinérgicos pueden aumentar la presión intraocular en enfermos con glaucoma y provocar retención urinaria en prostáticos.
- Pueden agravar la enfermedad de Parkinson.
- j) Pueden exacerbar síntomas depresivos.

#### INTERACCIONES

Los neurolépticos potencian los efectos depresores de otros psicofármacos, de los analgésicos y del alcohol. Los derivados fenotiazínicos, en especial la clorpromazina, disminuyen los efectos antidiabéticos de la tolbutamida e imponen un ajuste de las dosificaciones habituales de agentes antihipertensivos (debrisoquina, guanetidina, etc.) (41).

Aumentan la tolerancia a los anticoagulantes (en caso de discontinuarlos, se debe disminuir la dosificación de los anticoagulantes, a fin de evitar hemorragias).

Los antiácidos que contienen aluminio y magnesio impiden la absorción gastrointestinal de la clorpromazina.

Los antiparkinsonianos disminuyen la concentración plasmática de los neurolépticos. Las demás interacciones se pueden observar en el cuadro 37.

#### CARACTERISTICAS DEL TRATAMIENTO CON ANTIPSICOTICOS

## A) Relación con la familia del enfermo esquizofrénico

Existe consenso en que el tratamiento combinado de psicoterapia y farmacoterapia tiene mayores posibilidades de éxito que cualquiera de las dos modalidades por separado.

Es frecuente que el paciente psicótico que concurre a la consulta no se sienta egodistónico en relación con el delirio. En cambio sí lo está para otros aspectos que lo obligan a solicitar ayuda psicológica.

Es común que el paciente psicótico sea traído por otros, en los intervalos intercrisis. Muchas veces, en entrevistas preliminares o ya iniciada la psicoterapia los contenidos delirantes aparecen asociados a otros que, hasta ese momento, no eran reconocidos como tales. Entonces, empiezan a ser rechazados por el paciente los pensamientos que subyacen a ciertas conductas, vistas como bizarras, por el observador.

En realidad no son delirios clásicos, pero despiertan rechazo por el paciente, especialmente cuando traen consecuencias en su desempeño laboral o bien se convierten en motivo de continuos y prolongados análisis en la psicoterapia, debido a la constante asociación con otros contenidos.

Es en realidad por este reconocimiento y, a partir de otras ideas, que se puede reconocer "algo diferente de la certeza", certeza que siempre acompaña al delirio en las psicosis.

Ser "consciente" podría considerarse como un proceso psíquico que permite reconocer las sensaciones subjetivas del medio exterior o interior a través de los procesos mnémicos.

En el psicótico es donde precisamente este proceso falla. "Rechazar o fil-

	ERACCIONES MEDICAMENTOSAS E LOS ANTIPSICOTICOS
Fármacos	Interacciones con antipsicóticos
Alcohol	<ul> <li>El alcohol potencia el efecto sedativo de los neuro- lépticos. Bloquea la acción parkinsoniana de las fe- notiazinas.</li> <li>Las fenotiazinas aumentan la sensibilidad del SNC al alcohol, por no inhibir la oxidación alcohólica.</li> </ul>
Analgésicos Anestésicos	Los neurolépticos potencian los efectos depresores de anestésicos y analgésicos.
Anfetaminas	Los neurolépticos antagonizan la acción estimulan- te central de las anfetaminas por inhibición de la recaptación noradrenérgica.
Antiácidos	<ul> <li>Los antiácidos de AI y Mg inhiben la reabsorción gastrointestinal de los antipsicóticos, especialmente de fenotiazinas.</li> </ul>
Anticoagulantes orales	<ul> <li>Los neurolépticos inhiben la acción de los anticoa- gulantes orales. Por eso se necesitan dosis elevadas para ejercer su acción por el aumento de la activi- dad microsomal hepática producida por los antipsi- cóticos.</li> </ul>
Anticolinérgicos (antiparkinsonianos)	<ul> <li>Las fenotiazinas potencian más que las butirofeno- nas la acción anticolinérgica de los antiparkinsonia- nos (biperideno, benzotropina, trixihexifenidil, etc.). Los anticolinérgicos reducen el extrapirami- dalismo de los antipsicóticos, pero disminuyen su concentración plasmática.</li> </ul>
Anticonvulsivantes	<ul> <li>Los antipsicóticos disminuyen el umbral convulsi- vo. En pacientes susceptibles se debe incrementar la dosis del anticonvulsivante.</li> </ul>
Anticonceptivos orales	Los anticonceptivos orales potencian las fenotiazi- nas.
Antidepresivos	Se potencian recíprocamente los efectos sedantes y

Cuadro 37 (continuación)				
Fármacos	Interacciones con antipsicóticos			
	anticolinérgicos (en especial hipotensión, glauco- ma, retención urinaria, etc.). Pueden contribuir al desarrollo de disquinesias tardías.			
Antidiabéticos orales	Las fenotiazinas pueden disminuir el efecto anti- diabético o potenciar el efecto hipoglucemiante en algunos casos.			
Antihipertensivos	Los neurolépticos potencian la acción de los antihipertensivos (la fenotiazinas bloquean los receptores alfa-adrenérgicos).     La clorpromazina antagoniza el efecto hipotensor de la guanetidina por bloqueo de la recaptación noradrenérgica.     El haloperidol agregado a un tratamiento con metildopa puede ocasionar síntomas demenciales transitorios.			
Aspirina	La aspirina potencia los efectos depresores de los antipsicóticos sobre el SNC.			
Alucinógenos	Los neurolépticos inhiben la midriasis y los efectos estimulantes de los alucinógenos.			
Heparina	Las fenotiazinas en dosis altas inhiben la acción an- ticoagulante de la heparina.			
IMAO	Los IMAO pueden incrementar los efectos hipotensivos de las fenotiazinas.     Los IMAO en combinación con ciertas fenotiazinas pueden producir hipertensión y extrapiramidalismos.     Los IMAO disminuyen el metabolismo de las butirofenonas y potencian así su acción sedante.			
Insulina	Las fenotiazinas potencian la acción hipogluce- miante de la insulina.			
Levodopa	Los antipsicóticos inhiben la acción de la levodopa por inhibición de la síntesis y bloqueo dopamínico.			

Cuadro 37 (continuación)				
Fármacos	Interacciones con antipsicóticos			
Litio	<ul> <li>Las fenotiazinas y el litio potencian sus efectos hiperglucemiantes.</li> <li>Las butirofenonas que actúan sobre receptores do pamínicos-adenilciclasa sensibles y el litio que inhibe la adenilciclasa potencian mutuamente (en dosis altas) los efectos sobre el SNC (encefalopatía daño neurológico central y disquinesia tardía).</li> </ul>			
Meperidina Morfina	<ul> <li>La clorpromazina potencia el efecto depresor, en especial respiratorio de la meperidina; debe redu- cirse la dosis intravenosa.</li> </ul>			
Metildopa	<ul> <li>Las fenotiazinas bloquean la acción antihipertensiva de la metildopa, por inhibir la recaptación del falso neurotransmisor catecolaminérgico que produce la metildopa.</li> <li>El haloperidol en combinación con la metildopa puede producir un síndrome demencial reversible.</li> </ul>			
Noradrenalina	<ul> <li>La noradrenalina, por su acción sobre los recepto- res alfa-adrenérgicos, bloquea el efecto hipotensivo de las fenotiazinas.</li> </ul>			
Simpaticomiméticos	<ul> <li>Las fenotiazinas disminuyen o aumentan el efecto presor de los adrenérgicos según tengan efecto alfa- beta. La adrenalina no impide la hipotensión de las fenotiazinas, porque predomina su efecto beta (de vasodilatación), al ser inhibida la acción alfa por la clorpromazina.</li> </ul>			
Tranquilizantes	Se potencian mutuamente los efectos depresores y anticolinérgicos.			

trar" estas sensaciones subjetivas es difícil (¿parte psicótica?) o imposible (¿psicosis?).

La cantidad de estímulos subjetivos (el medio externo o interno) no permite discriminar cualitativamente dichas sensaciones, a través de palabras, que puedan ser asociadas por la memoria.

Dado que este proceso puede llevar mucho tiempo, resulta más efectivo medi-

carlo que realizar el intento de interpretar un delirio, ya que éste carece de carácter simbólico que, como diría Lacan, implicaría la pertenencia a una cadena significante.

Es precisamente el sujeto psicótico quien dice que su delirio tiene significación; por eso es conveniente no intentar, en los momentos agudos, su comprensión, ya que es lo que en forma permanente realiza el paciente.

Es conveniente comunicar a la familia cuál será el proceso terapéutico que se seguirá de acuerdo con la fase en que se encuentre el paciente:

- 1) Fase aguda o de brote
- 2) Fase subaguda o de recuperación
- 3) Fase crónica o de remisión
- 4) Fase de recaídas o rebrotes
- 5) Fase residual

Con palabras sencillas se explicará que la *fase aguda* se superará después de días o semanas, con el paciente internado y protegido con fármacos antipsicóticos en dosis más altas que en las fases siguientes. Se informará sobre los riesgos de que el enfermo pueda dañarse o atacar a terceros, y de los delirios y alucinaciones que lo pueden incitar a acciones que no dependan de su juicio consciente.

Se aclarará que la *fase subaguda* puede durar de 6 a 12 meses; comienza con cierta conciencia de enfermedad y cooperación, y produce confusión o miedo por lo sucedido. En este período, al igual que en los siguientes, el paciente será muy vulnerable al estrés, incluso frente a situaciones vitales o pérdidas objetales que no son traumáticas para un observador adecuado.

En la fase crónica o de remisión, deberá seguir tomando medicación. Este período se caracteriza fundamentalmente porque el enfermo se reconecta con su vida habitual. Se aprecia una pérdida de interés o de motivaciones de vida. La negación de lo sucedido ("todo es igual a antes") hará necesario vigilar estrechamente al enfermo, por el peligro de abandono del tratamiento. Se debe aclarar que el tratamiento abarca diferentes aspectos, de los cuales los más importantes son el psicofarmacológico, la psicoterapia individual, grupal y/o familiar y la estructuración y organización de las actividades diarias, en especial mediante técnicas de aprendizaje social que faciliten una adecuada reinserción sociofamiliar. Para ello, el paciente deberá concurrir a una clínica de día organizada como una comunidad terapéutica de características estructuradas hasta su completa adaptación.

Se señalará a la familia que la desorganización diaria produce una desestructuración en el endeble andamiaje yoico del enfermo, con la posibilidad de desencadenar un nuevo *rebrote*. La familia deberá organizar la actividad del enfermo juntamente con los terapeutas que, sin llegar a una sobreprotección, deben vigilarlo para que al sentirse mejor no abandone el tratamiento ni comience con el uso de sustancias adictivas como sustitutos (drogas, alcohol, café, etc.) (*fase residual*).

Con respecto a la medicación, los familiares responsables deben ser informados (en menor grado el enfermo) de que los neurolépticos producen:

- a) Sedación
- b) Síntomas anticolinérgicos (boca seca, constipación, etc.)
- c) Síntomas endocrinológicos (galactorrea, amenorrea)
- d) Síntomas musculares (calambres, rigidez, inquietud)
- e) Disquinesia tardía (ante la posibilidad de que los neurolépticos se administren durante lapsos prolongados).

Se indicará que cada uno de estos inconvenientes podrá tratarse con una medicación que los corrija, en la espera de que el síntoma molesto se yugule, infundiendo confianza en el sentido de que el médico administrador conoce los riesgos y beneficios de cada medicamento.

Ante las preguntas evolutivas normales (estudio, casamiento, hijos, trabajo, etc.) se aclarará que todo ello conlleva naturalmente cargas estresantes y que deberán evaluarse atentamente, ya que la vulnerabilidad es extrema, aun después de transcurridos varios años del último brote: siempre existe la probabilidad de recaídas que pueden dar lugar a que se reinicie el tratamiento.

La posibilidad de tener hijos implica en la mujer la suspensión de la medicación, como mínimo durante el primer trimestre. La enfermedad puede ser adquirida por los hijos en un 7-16 % en el caso de que exista un progenitor esquizofrénico; se eleva hasta el 68 % en caso de que la padezcan los dos.

Se alertará sobre las "curas milagrosas" (medicamentos no probados científicamente, psicoterapias "parapsicológicas") que pueden llevar a agravar y empeorar la evolución del cuadro.

Se insistirá en que la esquizofrenia es una enfermedad como cualquier otro padecimiento somático, cuyo origen se desconoce pero que existe una predisposición transmitida, posiblemente de origen neuroquímico, a la que se agregan factores estresantes que el paciente no pudo resolver adecuadamente a nivel personal, familiar y social, durante la búsqueda de su independencia e identidad adolescente.

# B) Elección del fármaco, dosificación y duración del tratamiento

Es conocida la dificultad que tienen los esquizofrénicos para establecer un marco referencial en el tiempo y en el espacio.

Uno de los primeros objetivos será, pues, el de definir estos aspectos del encuadre terapéutico (por ejemplo, el lugar y la hora de las visitas o sesiones).

Los arreglos hechos en este sentido deben respetarse, ya que es habitual que un cambio de hora o de día desencadene descompensaciones o ansiedades psicóti-

# Cuadro 38. ESQUEMA DE TRATAMIENTO PSICOFARMACOLOGICO DE LAS PSICOSIS

Tipo de elección	"A"	"AB"	"B"	"BC"	"C"
Tipo de síntomas	Ansiedad Agitación Agresividad	Ansiedad Agitación Agresividad	Positivos	Positivos Negativos	Negativos
	<ul><li>Clorpromazina</li><li>Levomepromazina</li><li>Tioridazina</li><li>Sultoprida</li></ul>	<ul> <li>Clozapina</li> <li>Melperona</li> <li>Combinar     Antipsicóticos     "B" con:</li> <li>BZD</li> <li>Litio</li> <li>CBZ</li> <li>Neuroléptico "A"</li> </ul>	<ul> <li>Haloperidol</li> <li>Trifluoperazina</li> <li>Bromperidol</li> <li>Flupentixol</li> </ul>	<ul> <li>Haloperidol decanoato</li> <li>Clozapina</li> <li>Benzamidas sustituidas:</li> <li>Remoxiprida</li> <li>Amilsulpirida (actividad bipolar)</li> <li>Risperidona</li> </ul>	<ul> <li>Clozapina</li> <li>Benzamidas sustituidas;</li> <li>Remoxiprida</li> <li>Amilsulpirida (actividad bipolar)</li> <li>Risperidona</li> <li>Ritanserina (?)</li> </ul>

cas no previstas (efectos colaterales). Estos principios son válidos tanto para la psicoterapia como para los controles psicofarmacológicos.

El neuroléptico que se utilizará debe ser elegido cuidadosamente, de acuerdo con la sintomatología que queremos tratar o que más moleste al enfermo.

El tipo de preparación farmacéutica (forma, color, tamaño) se seleccionará teniendo en cuenta la actitud favorable o desfavorable hacia la medicación. La resistencia a la medicación debe analizarse para establecer si proviene de una negación de la enfermedad por parte del enfermo y/o de los familiares responsables. En algunos casos será necesario recurrir a los neurolépticos de acción prolongada.

La resistencia a la medicación no siempre se manifiesta abiertamente: a veces el enfermo, sumiso en apariencia, recurre al ardid de colocar el comprimido entre el carrillo y la mejilla para no ingerirlo. Si el hecho se descubre, o si el médico prevé la posibilidad de que suceda, se deberán prescribir gotas y aconsejar que sean mezcladas con agua tomada en presencia de quien sea responsable de la administración de la medicación.

Al igual que en el tratamiento psicoterapéutico, en el psicofarmacológico resulta difícil establecer desde un comienzo cuáles serán sus modalidades. Las modificaciones no claramente explicitadas en lo que se refiere a aumento o disminución de dosis, cambios de preparados comerciales, etc., pueden desencadenar descompensaciones. Sin embargo, el encuadre debe ser suficientemente plástico, evitando la rigidez. De esta forma se pueden efectuar correcciones y cambios de dosificación, que en general se harán en plazos largos y de manera gradual.

La reducción de la dosificación apunta a utilizar dosis bajas una vez superada la crisis aguda y a conseguir una "dosis efectiva mínima" durante un tiempo prolongado.

Así, por ejemplo, el Halopidol, cuya vida media es de 12 a 38 horas, alcanza su equilibrio plasmático entre el sexto y el séptimo días de tratamiento. Dado que no tiene metabolitos, la respuesta clínica puede correlacionarse bastante bien con las concentraciones plasmáticas (8-15 ng/ml con una dosificación de 10-20 mg/día).

La duración del tratamiento con neurolépticos se fijará de forma aproximada al instituirlo. Cualquier modificación que se realice deberá ser gradual.

Si después de una reducción de la dosis se observa un recrudecimiento de la sintomatología, se volverá a la dosis inmediatamente anterior.

La reducción de la dosificación puede realizarse de diferentes formas, que se indican a continuación; todas ellas tienden a que los síntomas secundarios sean mínimos y a evitar la disquinesia tardía.

 a) Reducción semanal: Consiste en disminuir un porcentaje de la dosificación de forma semanal, hasta encontrar la dosis efectiva mínima.

- b) Reducción por dosificación intermitente: Consiste en suspender la medicación un mes de cada dos, o bien durante los fines de semana.
- c) Reducción utilizando un "período de vacaciones medicamentoso". Consiste en utilizar las vacaciones como mes libre de psicofármacos. En una relación transferencial positiva, la toma del medicamento puede significar para el paciente un sustituto oral del terapeuta y obrar así, en el período de vacaciones, como elemento de contención. Por lo tanto, antes de recurrir a esta forma de reducción deberán evaluarse las características del enfermo.

De hecho, en la práctica el tratamiento prolongado con neurolépticos no tiene otro objetivo que impedir la aparición de crisis agudas (descompensaciones, rebrotes, etc.) o bien atenuar los síntomas cronificados y "considerados", como inherentes a la enfermedad. Lamentablemente, pese a los numerosos estudios realizados, no se ha podido demostrar de forma categórica la eficacia profiláctica de la medicación neuroléptica. Estos resultados discordantes se deben a que los diferentes autores toman diferentes variables que muchas veces resulta difícil evaluar simultáneamente: psicoterapia, dosis mínima o máxima efectiva, otros tipos de contención referidos a la reinserción sociofamiliar del enfermo (laborterapia, musicoterapia, etc.) y que constituyen medidas que "mejoran al enfermo". El concepto de que las descompensaciones o "brotes" esquizofrénicos de más de un año de duración o las formas crónicas deben medicarse de por vida está en revisión.

Quizá la mejor forma de decidir acerca de la duración de un tratamiento psicofarmacológico siga siendo aquella que se basa en la observación del enfermo y en la evaluación de sus antecedentes clínicos.

La agresividad, las tendencias suicidas u homicidas, la regresión provocadas por las crisis serán los índices para planificar la dosificación, duración y suspensión de la medicación administrada. Además, deberán tomarse en cuenta las ventajas y desventajas (efectos secundarios) de un tratamiento prolongado. Las ventajas de cubrir con neurolépticos cualquier eventualidad de descompensación quedan desdibujadas por las desventajas de la medicación a largo plazo.

Las desventajas son los efectos secundarios a largo plazo de la medicación neuroléptica:

- a) Aumento de peso.
- b) Síndromes extrapiramidales.
- c) Disquinesia tardía.

Cuando se acepte el mal pronóstico de un paciente, el tratamiento psicofarmacológico prolongado deberá preverse desde los comienzos del tratamiento global del enfermo. De presentarse efectos indeseables, se corregirán con medicación sintomática apropiada.

De cualquier forma, el psicoterapeuta y/o el médico que tengan a su cargo la

medicación deben tener en cuenta los momentos más álgidos del enfermo, a fin de estar en condiciones de reiniciar la medicación si ha sido suspendida. En general, se continuará con la medicación doce meses después de la remisión de la crisis.

Si aparece una "descompensación" al suspenderse el neuroléptico, se debe hacer el diagnóstico diferencial con:

- a) Síntomas precoces de disquinesia tardía.
- Síntomas de rebote anticolinérgicos: sudoración, diarrea, insomnio, temblor, agitación.
- c) Recidiva de la enfermedad.

## 1) Fase aguda o brote

Es conveniente diferenciar en esta fase cuáles son los síntomas que se han de controlar en primera instancia. Si se desea dominar la excitación psicomotriz, la agresividad, la hostilidad, la hiperactividad, etc., se dará prioridad a la tranquilización o sedación (48).

Si, por el contrario, lo importante es el control de síntomas delirantes, alucinatorios y trastornos del pensamiento, se indicará la *neuroleptización*.

A continuación se hará referencia a las medidas psicofarmacológicas, dejándose de lado las demás medidas psicoterapéuticas (internación, contención con medios verbales o paraverbales, enchalecamiento preventivo, etc.).

El control de la sintomatología debe realizarse lo más precozmente posible, ya que la celeridad en el control sintomatológico hará que la recuperación hasta lograr la cooperación del enfermo en los programas de rehabilitación y reinserción sea más rápida y las dosis de antipsicóticos serán menores durante el período de mantenimiento o remisión (51).

En el caso de recurrir a la tranquilización se pueden intentar diversos procedimientos.

- a) Utilizar el clásico "cocktail lítico" con clorpromazina, levomepromazina y promazina por vía intramuscular o goteo intravenoso. Los efectos adversos más importantes de este tipo de neurolépticos sedativos de baja potencia (dosificables en cientos de mg) son la hipotensión arterial y los fenómenos de irritación en los sitios de inyección. Si existe hipotensión ortostática o postural será necesario colocar al enfermo en posición de Trendelenburg, corregir la volemia y administrar sustancias presoras alfaadrenérgicas (noradrenalina, metaraminol). Los beta-adrenérgicos (isoproterenol) o alfa y beta-adrenérgicos (adrenalina y similares) pueden incrementar la hipotensión.
- b) Administrar 5 mg de haloperidol o equivalente por vía intramuscular, ya

que la vía intravenosa no ha demostrado ser más rápida. Generalmente son suficientes 5-20 mg/24 hs.; se pueden administrar hasta 15-20 mg durante las primeras 6 horas sin que se afecten la presión arterial o el electrocardiograma. Los neurolépticos de alta potencia incisivos (dosificables en décimos de mg) tienen menores efectos sedantes y pueden desencadenar fenómenos extrapiramidales luego de 24 horas.

El empleo de antiparkinsonianos profilácticos se debe reservar para pacientes con antecedentes de extrapiramidalismo, miedo o rechazo a la medicación, y síntomas paranoides que puedan agravar el cuadro agudo. Es preferible administrar difenilhidramina (50 mg), biperideno (5 mg por vía intramuscular) o benzotropina (1-2 mg por vía intravenosa) en caso de ser necesario, ya que debe reservarse el uso de anticolinérgicos para los casos de distonía aguda con laringoespasmo.

c) Emplear benzodiazepinas juntamente con neurolépticos. Las más utilizadas son el diazepam por vía oral (aprovechando su rápida absorción), 5-10 mg cada hora (hasta 40-60 mg/d) o el lorazepam (0,05 mg/kg), por vía intramuscular (1-4 mg/día).

En general, su uso asociado con neurolépticos disminuye las dosis de estos últimos.

Su principal inconveniente es la ataxia, pues la sedación es el efecto buscado. Se debe tener en cuenta que en un porcentaje de pacientes puede producir un efecto desinhibitorio de tipo paradójico.

 d) Anestesiar en casos de imposibilidad de controlar la agresividad y la peligrosidad del enfermo.

Se puede utilizar el droperidol (Innovan), que es farmacológicamente similar al haloperidol, pero de acción ultrarrápida por vía intramuscular. Una ampolla de 2,5 mg repetida 2 veces con un intervalo de 15 o 20 minutos es suficiente para controlar la agresividad. No se deberán sobrepasar los 45 mg/d. Los efectos colaterales son los fenómenos extrapiramidales e hipotensivos, que son raros en dosificaciones bajas.

Prácticamente se han dejado de lado los barbitúricos por producir tolerancia y síndrome de abstinencia, y carecer de un margen adecuado entre las dosis tóxicas y terapéuticas.

En casos graves se puede recurrir al tiopental sódico diluido, por vía intravenosa, hasta dormir al enfermo.

En el caso de neuroleptización en la fase aguda puede indicarse:

 a) El pasaje a la vía oral una vez que el paciente haya terminado con la "tranquilización o sedación", es decir que coopere, se encuentre sedado y duerma adecuadamente.

La dosis oral será igual a la necesaria empleada por vía parenteral 24 horas antes, comenzándose 12-24 horas después de la última inyección intramuscular.

b) La administración de neurolépticos sedativos o incisivos en forma directa, si el estado clínico lo permite, en dosis crecientes hasta el 4º a 7º día, ya que el incremento de dosificación constante no repercutirá favorablemente sino por el contrario puede ser deteriorante, porque la efectividad clínica es de tipo sigmoidal.

En general, es preferible mantener un esquema fijo luego del 7º día, tratando de buscar una dosis óptima para todo el período agudo. Enunciativamente, las dosis útiles diarias oscilan de la siguiente manera:

150-300 mg de clorpromazina o levopromazina 5-15 mg de haloperidol 10-20 mg de trifluoperazina 5-15 mg de flufenazina

En psicóticos con daño cerebral orgánico, especialmente en gerontes con demencia, la administración de neurolépticos puede empeorar el delirio y aumentar la confusión debido a sus efectos anticolinérgicos. En estos casos, por tratarse de pacientes con trastornos cerebro-cardiovasculares, los neurolépticos sedativos están contraindicados.

Si la agresividad es muy fuerte, se recomienda sedar con benzodiazepinas (en especial clonazepam) o beta-bloqueantes (propranolol, 60 mg/d con vigilancia cardiocirculatoria).

## 2) Fase subaguda o de recuperación

Esta etapa se caracteriza por desaparición de la agudeza de los síntomas de la etapa anterior, que duró varias semanas.

Los pensamientos comienzan a organizarse, las alucinaciones desaparecen, y el sueño y el apetito se normalizan.

En este período de alrededor de 6-12 meses es conveniente tratar de lograr una dosificación permanente, en lo posible fija, de los antipsicóticos. Se deberá hallar una dosis mínima efectiva que alcance para controlar la agitación y la agresividad, y facilite la reinserción sociofamiliar adecuada del enfermo.

Pueden indicarse neurolépticos de depósito en dosis equivalentes a las orales. En este momento, pueden aparecer síntomas depresivos (¿consecuencia o insight de la conciencia de enfermedad?); no se recomiendan los antidepresivos, hasta alcanzar la etapa crónica.

De ser necesario se administrarán antiparkinsonianos para contrarrestar los fenómenos extrapiramidales, y bromocriptina para los síntomas de galactorrea-amenorrea, ya que en dosis bajas (2,5-10 mg/d) la bromocriptina puede inhibir la

secreción de prolactina sin afectar el efecto del antipsicótico sobre los receptores dopamínicos D1 y D2.

## 3) Fase crónica o de remisión

Durante esta fase el paciente experimenta habitualmente pérdida de interés y apatía en relación con el tratamiento. A veces persisten los síntomas negativos y puede verse motivado por ellos a continuarlo, pero también son estos síntomas los que favorecen la retracción y también el abandono del tratamiento (46).

Se debe informar al paciente y a la familia de que durante los dos primeros años de tratamiento los índices de recaída son mayores si la medicación es interrumpida (véase el cuadro 8).

En general, los pacientes que han presentado un solo episodio agudo, y con pronóstico favorable, deben permanecer medicados durante un lapso mínimo de dos años.

En cambio, para aquellos que han tenido dos o más episodios se recomienda un tiempo mínimo de tratamiento de cinco años. Aun así, algunos pacientes (subgrupo no establecido) deben estar medicados permanentemente, si bien puede practicarse una reducción de la dosis cada 4 o 5 años.

La experiencia indica que en pacientes crónicos con síntomas residuales (40-50 años) la medicación con antipsicóticos clásicos o típicos no es efectiva (45).

Si los síntomas negativos son predominantes y los neurolépticos típicos y/o de depósito resultan ineficaces, se aconseja comenzar con los neurolépticos atípicos, siendo en general la clozapina de primera elección, continuando con la risperidona y otros.

# a) Recaídas o rebrotes

El antiguo concepto de "rebrote" debe revisarse en la actualidad, porque debido a las diferentes terapéuticas psico-socio-familiares es posible atenuar y controlar síntomas que antes afloraban en forma aguda.

La medicación tranquilizante y antipsicótica, combinada con fármacos utilizados por los médicos clínicos, permite desarrollar en el paciente una suerte de "inmunizaciones activas", que de no presentarse una causa estresante o traumática grave logran que el paciente siga desenvolviéndose en su medio sin que se desarrolle un "episodio agudo", aunque se observen síntomas como apatía, humor depresivo, dificultades de adaptación que aparecen en forma larvada cada tanto, sin que lleguen a conformar las clásicas definiciones del DSM-III.

Existe hasta un 20 % de pacientes que pueden discontinuar la medicación luego de 2-4 años sin que después de 2 años aparezca sintomatología aguda. En el

80 % restante, en un estudio que abarcó a 60 pacientes, fue necesario reiniciar la administración de neurolépticos en dosis mayores que en épocas anteriores (48).

Quizá los estudios deban encarar, primero, la caracterización de esos grupos de enfermos esquizofrénicos que pueden suspender la medicación sin volver a tener episodios agudos o subagudos y, segundo, lograr una "minidosis" útil con neurolépticos de depósito mensual sin efectos colaterales, que permitan proteger al enfermo durante períodos prolongados antes de arriesgar la discontinuación precoz de la medicación.

## b) Fase residual

Se denomina residual cuando el enfermo presenta síntomas "negativos" que persisten después de haber pasado la fase aguda. La astenia, la abulia, el embotamiento afectivo con trastornos formales del pensamiento, remedan un cuadro depresivo profundo. Algunos autores postulan el uso de psicoestimulantes al considerar este tipo de fase estrechamente relacionada con la esquizofrenia de tipo II (orgánica o verdadera) y con un déficit importante en la neurotransmisión dopaminérgica. El uso de 0,5 mg/kg de d-anfetamina y otros psicoestimulantes noradrenérgicos plantea un nuevo camino de investigación en esta etapa crónica de la enfermedad (56).

#### ESQUIZOFRENIA RESISTENTE

Desde el punto de vista clínico, se considera que un paciente esquizofrénico es resistente cuando manifiesta síntomas positivos de manera continua o reiteradas reinternaciones en lapsos cortos, siempre y cuando se conozca que el tratamiento psicofarmacológico haya sido medianamente adecuado (4).

Son considerados resistentes aquellos pacientes que presentan:

- 1. Falta de respuesta o persistencia de:
- a) un síntoma positivo de forma marcada,
- b) varios síntomas negativos y positivos de forma leve o moderada, luego del empleo de por lo menos dos neurolépticos de diferentes grupos químicos en dosis equivalentes a 100 mg o más de clorpromazina por día, durante un período de por lo menos seis semanas cada uno.
  - Reacciones adversas severas o intratables, de tipo neurológico.
     Los criterios propuestos por Kane y otros en 1988 son más rigurosos (52):
- a) Histórico: no hubo período de buen funcionamiento durante cinco años, empleando por lo menos dos neurolépticos de diferentes grupos químicos en dosis

equivalentes a 1000 mg por día de clorpromazina durante un período de seis semanas cada uno.

- b) Sincrónico: puntaje en la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) de por lo menos 45 y puntaje de 4 en la Clinical Global Impression Scale (escala de impresión clínica global: moderadamente enfermo), o por lo menos 4 puntos en dos de los siguientes cuatro ítemes de BPRS: desorganización conceptual, ideación paranoide, contenido inusual del pensamiento, conducta alucinatoria.
- 3) Prospectivo: descenso menor del 20 % en el puntaje total de BPRS, respecto del nivel basal, o un puntaje mayor de 35, o mayor de 3 en CGIS, después de seis semanas de tratamiento con 60 mg/día de haloperidol.

En realidad, esta exagerada puntillosidad para determinar la resistencia sirvió para que este tipo de pacientes se tratase con clozapina y se demostrase su eficacia. El criterio para evaluar la respuesta deficiente al tratamiento en aquellos pacientes que no pueden ser considerados resistentes no es absoluto: es una decisión tomada entre el paciente, su familia, el equipo tratante y el testeo de la función neuropsicológica: memoria, atención, etc. (63).

Si se justifica una diferencia entre ambas determinaciones, la conducta terapéutica apuntaría, en el caso del paciente con respuesta deficiente, a tener más en cuenta los factores anteriormente enumerados. En general, se apunta a evaluar y modificar el factor psicofarmacológico.

En cuanto a los mecanismos implicados, los hallazgos no son decisivos. Existen diferencias entre pacientes en cuanto a la correlación entre la concentración plasmática y la respuesta terapéutica a la droga.

Ello dio lugar a la hipótesis de que a pesar de una buena biodisponibilidad de la droga, habría diferencias individuales en la ocupación de receptores dopaminérgicos (DA). Sin embargo, existe una correlación lineal entre el aumento de concentración plasmática de la droga y el porcentaje del bloqueo de receptores (véase cuadro 12).

Se observa una escasa diferencia, que no es significativa, entre pacientes con buena y mala respuesta en el porcentaje de disminución de disponibilidad de receptores (bloqueo) en una zona de importancia como es el cuerpo estriado.

Por lo tanto, no se han podido justificar las diferencias por el nivel de ocupación de receptores. Es posible que existan diferencias biológicas entre subgrupos de pacientes esquizofrénicos, en los que la actividad dopaminérgica no es crítica para la fisiopatología.

Otra hipótesis es que existan alteraciones funcionales del sistema dopaminérgico en el *turn-over* de dopamina u otras, que no se visualizan con métodos de medición de alteraciones estadísticas (ocupación de receptores).

Antes de determinar que un paciente es resistente al tratamiento, deberían profundizarse por medio de la historia clínica y los exámenes complementarios los diagnósticos diferenciales con los trastornos afectivos, de ansiedad, obsesivo-com-

pulsivos y las patologías orgánicas, como tumores frontales y la epilepsia temporal, y finalmente revisar las predicciones clínico-biológicas de respuesta neuroléptica (véanse cuadros 15 v 16).

Entre los exámenes más específicos, las variaciones del nivel de eliminación urinaria de ácido homovanílico (HVA) son útiles como predictoras y para la orientación diagnóstica.

Por otro lado, si bien los niveles plasmáticos de la droga en sangre no siempre son correlativos a la respuesta terapéutica, las concentraciones muy por debajo del nivel inferior del rango considerado terapéutico, especialmente en pacientes considerados resistentes, deben conducir al incremento de la dosis; esta conducta debe adoptarse en pacientes resistentes, aun cuando presenten concentraciones que se encuentren dentro del rango terapéutico.

En los casos de concentración muy baja o no detectable, otra conducta posible es recurrir a las drogas de depósito, que mantienen estable la concentración plasmática (véase cuadro 22).

Una causa posible de baja concentración es el uso concomitante de drogas con actividad inductora enzimática, como la clorpromazina.

Por último, una vez confirmado el carácter de resistencia al tratamiento, la indicación es administrar drogas neurolépticas atípicas, siendo la clozapina de primera elección. De no ser posible su prescripción por los riesgos de efectos adversos, el esquema posible es intentar otra droga atípica y ensayar alguna de las combinaciones con anticonvulsivantes, antidepresivos o benzodiazepinas (cuadro 39).

# Cuadro 39, TRATAMIENTO COMBINADO CON OTROS PSICOFARMACOS EN LA ESQUIZOFRENIA RESISTENTE

## Síntomas Tratamiento con: · Positivos severos Valproato, BZD, TEC · Negativos severos L-dopa, BZD, anfetamina Depresivos Antidepresivos, litio Ansiedad **BZD** · Impulsividad, agresividad, Carbamazepina, valproato anomalías EEG

El uso de anfetaminas se encuentra en investigación. Los antidepresivos deben utilizarse luego de la fase subaguda de la enfermedad, es decir al año de la crisis aguda. Deben administrarse concomitantemente con antipsicóticos y aun así controlar posibles reactivaciones agudas.

Existen trabajos que han estudiado los beneficios del lorazepam en la catato-

En relación con la electroconvulsivoterapia, existen evidencias de su valor en el tratamiento de la esquizofrenia aguda, especialmente en pacientes con catatonía y síntomas suicidas. Son mínimas las pruebas de su utilidad en pacientes resistentes, ya sea como única indicación o combinada con neurolépticos, aun cuando produzca mejoría sintomática, la respuesta es transitoria y seguida de recaídas. Dado que se necesitan múltiples aplicaciones de mantenimiento para llegar a una sustancial mejoría, se aumenta el riesgo de pérdida de memoria importante.

Las combinaciones con benzodiazepinas, si bien no tienen acción, al provocar la inhibición de la activación del estrés, por actuar en el sistema dopaminérgico cortical prefrontal, servirían como ayuda sintomática (cuadro 40).

Síntomas	Benzodiazepina	Dosis (mg/d)	
Positivos?     Pensamientos     compulsivos	• Estazolam	6	
Positivos? Negativos, ansiedad	Alprazolam	4	
Positivos, ansiedad Positivos,	<ul> <li>Clordiazepóxido</li> </ul>	300	
ansiedad Convulsiones,	Diazepam	15	
ansiedad, acatisia	<ul> <li>Clonazepam</li> </ul>	3	

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Ananth, J. V. y Van Den Steen, N.: "The place of loxapine-A new neuroleptic drug", Psychiatric Journal of the University of Otawa, 5: 279-282, 1980.
- Andeman, B. y Griffith, R. W.: "Clozapine induced Agranulocytosis: A situation reported up to August 1976", Europ. J. Clin Pharmacol., 11: 199, 1977.

- Andreasen, N.: "Schizophrenia: Positive and Negative Symptoms and Syndrome", Modern Problems of Pharmacopsychiatry, 24: 1-210, 1990.
- Angrist, B. y Schultz, S.: The Neuroleptic nonresponsive patient: Characterization and treatment, Washington, American Psychiatric Press, 1990.
- Arana, G. W.; Ornsteen, M. L.; Kanter, y otros: "The Use of Benzodiazepines for Psychotic Disorder: A Literature Review and Preliminary Clinical Findings", Psychopharmacology Bulletin, 22: 77-87, 1986.
- dings", Psychopharmacology Bulletin, 22: 77-87, 1986.
  Baldessarini, R. J.: "Clozapine. A novel antipsyhotic agent", New England J. Medicine, 324: 746-754, 1991.
- 7 Berlant, J. L.: "Presynaptic Modulators of Dopamine Synthesis in the treatment of Chronic Schizophrenia", en *The neuroleptic nonresponsive patients*, Washington, American Psychiatric Press, 1990.
- 8. Bleich, A. y otros: "The role of serotonin in schizophrenia", *Schizophrenia Bull.*, 14: 297-315, 1988.
- 9. Borison, R. L.: "Clinical overview of risperidone", en Meltzer, H., Novel antipsychotic drugs, Nueva York, Raven Press, 1992.
- Bowers, M. B.: "Cathecolamine Metabolites in Plasma as Correlates of neuroleptic Response", en Angrist, B. y Schultz, S.: The Neuroleptic non-responsive patient: Characterization and treatment, Washington, American Psychiatric Press, 1990.
- 11. Bowers, M. B. (h.); Moore, D. y Tarsy, D.: "Tardive dyskinesia. A clinical test of the supersensivity hypothesis", *Psychopharmacology*, 61: 137, 141, 1979.
- Carlsson, M. y Carlsson, A.: "The NMDA antagonist MK801 caused marked locomotor stimulation in monoamine-depleted rats", *J. Neural. Transm*, 75: 221-226, 1989.
- 13. Caroli, F. y otros: "Effects of a single injection of Barnetil in psychiatric emergencies, a report of 100 cases", Sm. Med. Psychol., 137: 22-23, 1979.
- Checkley, S.A.; Slade, A. P. y Shur, E.: "Growth Hormone and other Responses to clonidine in Patients with Endogenous Depression", *British Journal Psychiatry*, 138: 51-55, 1981.
- 15. Chouinard, G.: "The management of acutely schizophrenic patients newly admitted from the emergency room: a double-blind clinical trial comparing Zuclopenthixol acetate and liquid haloperidol", en Modern trends in the treatment of Chronic Schizophrenia, Amsterdam, Excerpta Medica, 1991.
- 16. Cookson, J. C.: "Side effects during long-term treatment with depot antipsychotic medication", *Clinical Neuropharmacology*, 14: 2 (supl.) 24-32, 1991.
  17. Costall, B. y otros: "Behavioral and biochemical consequences of persistent
- Costall, B. y otros: "Behavioral and biochemical consequences of persistent overstimulation of mesolimbic dopamine systems in the rat", Neuropharmacology, 21: 327-335, 1992.
- Costall, B. y otros: "Effects of the 5(HT)3 receptor antagonist, GR-380321, on raised dopaminergic activity in the mesolimbic system of the rat and marmoset brain", *British J. Pharmacol.*, 92: 881-894, 1987.

- Crow, T. J.: "Positive and negative Schizophrenia Symptoms and the role of dopamine", British J. Psychiatry, 139: 251-254, 1981.
- Crow. T. J.: "Two syndroms in schizophrenia?", Trends Neurosci., 5: 351-354, 1982.
- Davis, K. L.; Kahn, R. S.; Ko, G. y Davidson, M.: "Dopamine in Schizophrenia: A review and reconceptualization", *American J. of Psychiatry*, 148: 1474-1486, 1991.
- 22. Dubsinsky, B.; Mc Guire, J. L; Niemegeers, C. J. E.; Janssen, P. A. J.; Weintraub, H. S. y McKenzie, B. E.: "Bromperidol, a new butirophenone neuroleptic: A review", *Psychopharmacology*; 78: 1-7, 1982.
- Editorial: "Clonidinen (Catapres) in Detoxification: Caveats and Issues", Biological Therapies in Psychiatry, 8: 16-16, 1985.
- 24. Editorial: "Propranolol (Inderal) for Schizophrenia: A review and New Data", Biological Therapies Psychiatry, 9: 13-15, 1986.
- Eklund, K. y Forsman, A.: "Minimal effective dose and relapse-double blind trial: haloperidol decanoate vs. placebo", *Clinical Neuropharmacology*, 14: 2 (supl.)7-15, 1991.
- Fiszbein, A.; Lewis, A.; Kay, S. R.; Rosenkilde, C.E.; Ramirez, P. M., y Moizeszowicz, J.: "Neurocognitive Components of Chronic Schizophrenia", Actas 144 Reunión Anual de la American Psychiatric Ass., New Orleans, EE. UU., mayo de 1991, pág. 49.
- Fiszbein, A.; Kay, S. y Opler, L.: "Positive-negative syndrome scale for schizophrenic patients", *Inter. J. Neuroscience*, 31: 186-189, 1986.
- Fitton, A. y Heel, R. C.: "Clozapine, a review of other pharmacological properties, and therapeutic use in schizophrenia", Drugs Adic., 5: 722-747, 1990.
- Friis, T.; Gerlach, J. y Christenesen, R.: "Sodium valproate and biperiden in neuroleptic-induced akathisia, parkinsonism and hyperkinesia", *Acta Psych.* Scandinavica, 258: 1-83, 1975.
- Frohman, L. A.: "Clinical neuropharmacology of hipothalamic releasing factors", New England J. Medicine, 286: 1391-1398, 1972.
- 31. Gilka, L.: "Schizophrenia. A disorder of tryptophan metabolism", *Acta Psych. Scandinavica*, 258: 1-83, 1975.
- 32. Glazer, W. M.: "Depot neuroleptics: a diagnostic and therapeutic tool for the refractory patient", *Relapse*, 2: 2-5, 1992.
- Glazer, W. M.:; Morgenstern, H., y Doucette, J. T.: "Predicting the long term risk of tardive diskinesia in outpatients maintained on neuroleptic medications", J. Clinical Psychiatry, 54: 113-139, 1993.
- Goodman, L.; Gilman, A., y otros: The pharmacological basis of therapeutics, Nueva York, Pergamon Press, 1990.
- 35. Gorlach, J.: "New antipsychotics: Classification, efficacy and adverse effects", *Schizophrenia Bull.*, 17: 289-309, 1991.

- Greenblatt, M.: "Drugs, schizophrenia, and the tryptophan metabolism", Acta Psychiatrica Scandinavica, supl. 258: 1-83, 1975.
- Greese, J. y Snyder, S. H.: "Behavioral and biochemical properties of the dopamine receptor", en Lipton, A.; Di Mascio, F. y Killan, F. (comps.), Psychopharmacology: a generation of progress, Nueva York, Raven Press, 1978, págs. 377-388.
- Gros, C., y Owen, I.: "3H-flupenthixolbinding in post mortem brains of schizophrenics: evidence for a selective increase in D2 receptors", *Psychophar*macology (Berlin), 74: 122-124, 1981.
- Hebenstreit, G. F.: "Clinical experience with zuclopenthixol acetate and coinjection of zuclopenthixol acetate and zuclopenthixol decanoate", Actas VIII World Congress of Psychiatry, Atenas, octubre de 1990.
- Hogarty, G. E.; Goldberg, S. C., y otros: "Collaborative study group. Drug and sociotherapy in the after care schizophrenic patients", Arch. Gen. Psychiatry, 31: 603-608, 1974.
- 41. Hollister, L. E.: "Interactions of psychotherapeutic drugs with other drugs and with disease states", en M. S. Lipton, S. Di Mascio y K. F. Killam (comps.), *Psychopharmacology: a generation of progress*, Nueva York, Raven Press, 1978, págs. 987-992.
- 42. Hyttel, J.: "Sertindole. A new concept in neuroleptic research in modern trends in the treatment of chronic schizophrenia", *Actas* V Congress of Biological Psychiatry, Florencia, junio de 1991, págs. 553-555.
- Itoh, I.: "A comparison of the clinical effects of bromperidol, a new butyropherone derivate, and haloperidol on schizophrenia using double blind technique", Psychopharmacological Bull., 21: 120-122, 1985.
- 44. Janssen, P. A. J.: "The development of new antipsychotic drugs: Towards a new strategy in the management of chronic psychoses-J DR", *Journal for Drug Therapy and Research*, 12: 8, 1987.
- 45. Johnson, D. A. W.: "Depression in chronic schizophrenia", *Actas* V Congress of Biological Psychiatry, Florencia, junio de 1991, págs. 555-559.
- Johnson, D.A.W.; Pasterski, G.; Lodlow, J. M. y otros: "The Discontinuance of Maintenance Neuroleptic Therapy in Chronic Schizophrenic Patients: Drugs and Social Consequences", Acta Psychiatr. Scand., 67: 339-352, 1983.
- Johnston, E. W. y Niwaink, D.: "Un nuevo neuroléptico de fácil adaptabilidad con acción sostenida: el palmitato de pipotiazina en la práctica de la psiquiatría", *Journal Int. Med. Res.*, 7: 187-193, 1979.
- 48. Johnstone, E. C. y otros: "The Northwick Park Functional psychosis study: diagnosis and treatment response", *Lancet*, II: 119-125, 1988.
- Jorgensen, A.: "Pharmacokinetics of oral and depot neuroleptics", en Pichot, P.; Berner, R. y otros: *Psychiatry, The State of Art*, Nueva York, Plenum Press, 1985, págs. 717-722.
- 50. Kaminer, Y.; Munitx, H., y Wijsenbeek, H.: "Trihexyphenidyl (Artane)

- Abuse: Euphoriant and Anxiolytic", British Journal Psychiatry, 140: 473-474, 1982.
- Kaplan, H. y Sadock, B. J.: Manual de farmacoterapia en psiquiatría, Buenos Aires, Waverly Hispánica S. A., 1993.
- 52. Kane, J.; Honigfeld, G. y Meltzer, H.: "Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic", *Arch. Gen. Psychiatry*, 45: 789-796, 1988.
- Kane, J. M.: "Risperidone. Major progress in antipsychotic treatment", *Actas* XVII Congreso del Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Kioto, Japón, 1990.
- Klieser, E. y Kinzler, E.: "Risperidone versus clozapine in the treatment of schizophrenic patients with acute symptoms: a double blind randomized trial", Janssen Clinical Research Report, RIS-FRG-9005, 1991.
- Kay, S. R.; Fiszbein, A.; Vital-Herne, M. y Silva Fuentes, L.: "The Positive and Negative Syndrome Scale-Spanish Adaptation", *The Journal of Nervous* and Mental Disease, 178: 510-517, 1990.
- Kissling, W.: "The current unsatisfactory state of relapse prevention in schizophrenic psychoses. Suggestions for improvement", *Clinical Neuropharma*cology, 14: 2 (supl.) 33-44, 1991.
- 57. Lal, S.; Nair, N. P. V. y otros: "Clonidine-induced growth hormone secretion in chronic schizophrenia", Acta Psychiatrica Scandinavica, 68: 82-88, 1983.
- Lechin, F.; Vander Dijs, B. y Lechín, E.: The autonomic Nervous System: Physiological basis of Psychosomatic Therapy, Barcelona, Editorial Científico Médica, 1979.
- 59. Maertens, N. y Alwaide, P. J.: "Open Pilot trial of ritanserin in Parkinsonism", *Clinical Neuropharmacology*, 9: 480-484, 1986.
- Marmer, M.: "Actualización en antipsicóticos", Vertex, Rev. Arg. Psiquiátrica, II: 1(supl.) 17-20, 1991.
- 61. Marmer, M.: "Indicaciones actuales de los nuevos antipsicóticos", *Vertex, Rev. Arg. Psiquiátrica*, III: 1(supl.) 43-48, 1992.
- Meltzer, H.: "The mechanism of action of novel antipsychotic drugs", Schizophrenic Bull., 17: 263-287, 1991.
- 63. Meltzer, H.: "Treatment of the neuroleptic nonresponsive schizophrenic patient", *Schizophrenic Bulletin*, 18: 515-542, 1992.
- 64. Meltzer, H.: Novel antipsychotic Drugs, Nueva York, Raven Press, 1992.
- 65. Mendlewicz, J.: Psiquiatría biológica, Barcelona, Masson, 1990.
- 66. Moizeszowicz, J.: Psicofarmacología psicodinámica II. Aspectos psicodinámicos, neuropsiquiátricos y psicológicos, Buenos Aires, Paidós, 1988.
- 67. Moizeszowicz, J.: "Actualización en psicofarmacología", Vertex Revista Argentina de Psiquiatría, 2: supl. 1, 1991.
- 68. Moizeszowicz, J.: "La psicofarmacología como parte del proceso psicoterapéutico", Revista El Campo de las Terapias, 3: 16-20, 1992.
- 69. Moller, H. J.; Kissling, W.; Kockott, G. y otros: "Depot Neuroleptics in acute

- Psychiatry", en Pichot, P.; Berner, P.; Wolf, R. y Thau, K., Psychiatry, The state of Art, Nueva York, Plenum Press, 1985, vol. 3, págs. 763-769.
- 70. Naber, D.; Munch, U. y otros: "Naloxone Treatment for five days ineffective in schizophrenia", *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67: 265-271, 1983.
- Opler, L. A.; Feinberg, S.; Kay, S. R.; Fiszbein, A. y Elijovich, L.: "Pimozide treatment of negative symptoms", *Actas* 143 Reunión Anual de la American Psychiatric Association, Nueva York, mayo de 1990.
- 72. Pearlman, C.A.: "Neuroleptic Malignant Syndrome: a Review of the Literature", J. Clin. Psychopharmacology, 6: 257-273, 1986.
- 73. Pisciotta, A.: Clozapine associated agranulocytosis: Current and risk management, Hannover, Sandoz Pharmaceuticals Corporation, 1989.
- Shotte, A. y otros: Receptor occupancy by ritanserin and risperidone measured using in vivo autoradiography, Beerse, Bélgica, Vanssen Research Foundation Department of Biochemical Pharmacology, 1989.
- 75. Skarsfeldt, T. y Perregaard, J.: "Sertindole, a new neuroleptic with extreme selectivity on A10 versus A9 dopamine neurons in the rat", *Eur. J. Pharmacology*, 182: 613-614, 1990.
- Tamminga, C.A.; Littman, R. L.; y Alphs, L.D.: "Cholecystokinin: A Neuropeptide in the Treatment of Schizophrenia", *Psychopharmacology Bulletin*, 22: 129-132, 1986.
- Wadworth , S. N. y Heel R.: "Remoxipride: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties and therapeutic potential in schizophrenics", *Drugs Adic.*, 40: 863-879, 1990.
- 78. Wilkening, M. y otros: "Use of sulfopride by a mobile emergency treatment unit. A review of 30 cases", Sem. Hôp. Paris, 27: 2141-2146, 1986.
- Youseef, H. A.: "Duration of neuroleptic treatment and relapse rate: A 5 years follow up study with haloperidol decanoate", *Clinical Neuropharmacology*, 14: 2(supl.) 16-23, 1991.
- Weinberger, D.: "Cerebral Anatomical Abnormalities in Monozygotic Twins Discordant for Schizophrenia", New England J. Medicine, 22 marzo de 1990.
- Wolkin, A.: "Positron Emission Tomography in the study of Neuroleptic Response", en Angrist, B. y Schultz, S.: The Neuroleptic non responsive patient:
   Characterization and treatment, Washington, American Psychiatric Press, 1990.

## Capítulo 3

#### PSICOFARMACOS ANSIOLITICOS

La ansiedad y la angustia son experiencias humanas universales. Son inherentes a la cultura, motivadas por ella y, a su vez, sus motores.

En Inhibición, síntoma y angustia, Freud dice:

Parece como si para cada sujeto existiese un límite más allá del cual fallase su aparato anímico en el dominio de la descarga de magnitudes de excitación que se necesitan utilizar [...] ¿de dónde procede el factor que hace durar estas reacciones el peligro y de dónde la prerrogativa que la angustia parece gozar sobre los otros afectos, de ser el único que provoca reacciones que se diferencian anormalmente de los demás y se oponen como inadecuados a la corriente vital?

Quizás esa oposición inadecuada a la corriente vital sea lo que hoy se denomina trastornos por ansiedad: el más común de los trastornos mentales, que afecta a más del 15 % de la población.

Antes del descubrimiento del clordiazepóxido (1959), los barbitúricos eran administrados en bajas dosis, como inductores del sueño. Su escaso rango terapéutico, y la aparición de hábito y adicción, hicieron que la industria farmacológica centrara su búsqueda en el primer eslabón de la cadena, ligado a los tranquilizantes de nuestros días, el mephenesine, cuyas acciones son la relajación muscular, la sedación y el sueño. Su escasa vida media, determinante de su corta duración de acción, llevó a seguir la búsqueda hasta el meprobamato.

Este fue el primero que se definió con un perfil de acción caracterizado por la relajación muscular y el efecto ansiolítico. Descubierto en 1954, comenzó a comercializarse en 1957.

En 1959 se sintetizó el clordiazepóxido (Librium). De allí en adelante, la industria farmacéutica continúa lanzando al mercado las diferentes moléculas de benzodiazepinas, apuntando a una mayor especificidad con menores efectos adversos (4).

En la actualidad, nuevos agentes hipnóticos de estructuras similares comienzan a desarrollarse: las ciclopirrolonas y las imidazopiridinas.

#### APORTES NEUROBIOLOGICOS A LA ETIOLOGIA DE LA ANSIEDAD

Estudios neuroanatómicos, neuroquímicos y neurofisiológicos, además de las observaciones clínicas de los tratamientos psicofarmacológicos, perfilan distintas teorías etiológicas de la ansiedad. En la mayoría de los casos estas teorías no se excluyen entre sí (7).

## a. Teoría catecolaminérgica

Disregulación noradrenérgica. Investigaciones recientes sugieren que pacientes con trastornos de pánico presentan anormalidades en la regulación de la función noradrenérgica (véase capítulo "Tratamiento psicofarmacológico del trastorno desorden de pánico") (40).

La yohimbina, que activa las neuronas noradrenérgicas por bloqueo presináptico inhibitorio alfa-2, produce ataques de pánico e incrementa la ansiedad, la tensión arterial y los niveles plasmáticos de metoxifenilglicol (MOPEG) en sujetos normales y con pánico.

La clonidina, que estimula los receptores alfa-2 presinápticos, produce la repentina disminución de la concentración plasmática de MOPEG y de la hormona del crecimiento. Estos cambios están restringidos a los pacientes con ataques de pánico, por lo que se podría formular la hipótesis de que serían pacientes con una disregulación en el sistema noradrenérgico.

La yohimbina, la cafeína, la colecistoquinina y el lactato producen síntomas similares al ataque de pánico en pacientes con este trastorno.

Ningún estudio ha probado que los bloqueantes beta-adrenérgicos sean específicamente útiles en la crisis de angustia espontánea.

#### b. Teoría del locus coeruleus

La estimulación eléctrica del locus coeruleus en el animal produce miedo y marcada ansiedad. Si se realiza la ablación del locus y se lo confronta con un estímulo amenazante, tiene una escasa respuesta frente al temor.

Las drogas capaces de aumentar la descarga noradrenérgica del locus coeruleus en animales, como la yohimbina, son ansiogénicas en humanos, mientras que otras que disminuyen su descarga, como la clonidina, son ansiolíticas en el hombre (cuadro 1).

# c. Hipersensibilidad al anhídrido carbónico

El anhídrido carbónico, administrado al 5 %, produce crisis de angustia con tanta frecuencia como el lactato de sodio. Los pacientes con trastornos por angustia tienen quimiorreceptores hipersensibles al anhídrido carbónico, que causan un aumento en la descarga del locus coeruleus.

	Efecto de bajas dosis	Acción sobre receptor	Efecto de altas dosis convulsivantes	Efecto
Cocaína	Desencadena pánico	Dopamina	+++	Anestésico local
Lidocaína	No desencadena pánico	_	++	Anestésico local
Procaína	No desencadena pánico	_	++	Anéstésico local
Cafeína	Despertadora Desencadena pánico	Bloqueo receptor adenosina A <sub>1</sub>	++	Inhibición adenosina A <sub>1</sub>
Yohimbina	Ansiedad Desencadena pánico	Inhibición alfa 2 Locus coeruleus	++	Inhibición alfa 2 ? Agonista inverso BZD?
Isoproterenol	Despertador Desencadena pánico	Betabloqueante	?	
m-CPP (metilclorofenilpiperazina)	Despertador Desencadena pánico	5-HT receptor agonista	?	
Colecistoquinina	Despertadora Desencadena pánico	Modulación con dopamina y GABA	?	
Lactato	Ansiedad Desencadena pánico	?	?	

## d. Teoría metabólica del lactato

La inyección intravenosa de lactato de sodio 0,5 molar provoca, aproximadamente a los 20 minutos, crisis de pánico en sujetos que padecen este trastorno (no en los normales).

En la tomografía por emisión positrónica se ha encontrado una asimetría en el flujo sanguíneo parahipocámpico, en pacientes con trastorno por angustia antes de la infusión del lactato:

- aumento del flujo de sangre en el hemisferio cerebral derecho y
- disminución del flujo en el izquierdo.

## e. Teoría serotoninérgica

La administración de precursores de la serotonina, inhibidores de la recaptación y agonistas serotoninérgicos, aumenta los niveles plasmáticos de ACTH y glucocorticales.

En la ansiedad moderada se produce aumento del cortisol, no así en las crisis de pánico.

En roedores, la disminución de la función serotoninérgica (cuando se bloquea la síntesis de serotonina) tiene efectos ansiolíticos. Menor ansiólisis se logra cuando se destruyen neuronas serotoninérgicas o cuando se administran antagonistas serotoninérgicos (16, 29).

Cuando se aumenta la actividad serotoninérgica suele aumentar la ansiogénesis en animales, sobre todo en sus manifestaciones motoras.

Estudios preliminares hacen suponer que los receptores serotoninérgicos 5-HT1C, 5-HT2 y/o 5-HT3 están implicados en la ansiedad de los animales.

Utilizando la p-clorofenilalanina (p-CPA), un inhibidor de la síntesis de 5-HT, disminuye la disponibilidad de esta última hasta en un 90 %, generando ínfimos cambios en la disponibilidad de NA, que dependen de las dosis de p-CPA administrada.

Este efecto es abolido por la administración del 5-hidroxitriptófano (precursor de 5-HT).

La administración de dopa (precursor dopamínico-noradrenérgico) no revierte los efectos del p-CPA, lo que sugiere que las catecolaminas no están involucradas en los efectos ansiolíticos provocados por este compuesto.

La metilclorofenilpiperazina (m-CPP), que provoca un incremento de serotonina, induce ansiedad sin revertir el efecto de p-CPA; por lo tanto, las catecolaminas actuarían por otra vía en la ansiedad.

Los nuevos ansiolíticos no-BZD —como buspirona, ipsapirona y gespirona—son agonistas selectivos de los receptores 5-HT1A. Causan un incremento de los niveles de corticosterona en plasma, a través de la activación de los receptores 5-

HT1A postsinápticos. Su acción ansiolítica se debería a su capacidad de inhibir la liberación de serotonina por mediación del receptor somatodendrítico 5-HT1A, que induce inhibición de la liberación de serotonina. Las acciones agudas de dosis únicas y elevadas sobre este receptor no son ansiolíticas per se, pero inducen la adaptación a largo plazo que es ansiolítica, posiblemente por la alteración intracelular de las proteínas mensajeras.

## f. Teoría GABA-benzodiazepínica

Las benzodiazepinas son los preparados más efectivos utilizados en el tratamiento de la ansiedad. Su mecanismo de acción consiste en facilitar la acción del receptor GABA-A.

Algunas beta-carbolinas bloquean específicamente los receptores benzodiazepínicos y producen un síndrome de ansiedad aguda.

La diferencia de las propiedades clínicas de las benzodiazepinas parece depender de su potencia (referida a la dosis de droga necesaria para adquirir máxima eficacia) y a su farmacocinética.

Los barbitúricos también se ligan al receptor GABA-A pero en un lugar distinto del sitio donde se unen las benzodiazepinas (véase el capítulo 1, "Introducción al tratamiento psicofarmacológico").

El descubrimiento de ligandos endógenos benzodiazepínicos naturales en el cerebro hizo pensar que debería de haber una sustancia antagonista endógena.

El primer compuesto fue aislado de la orina humana y se le dio el nombre de DBI (diazepam-binding inhibitor).

El concepto de un modulador endógeno en el sitio de unión de las benzodiazepinas es atrayente para formular una teoría etiológica de algunos trastornos de la ansiedad.

Por otra parte, además de las benzodiazepinas y los barbitúricos, el etanol, a través de neuropéptidos opioides, actúa también en el sitio de unión con las benzodiazepinas, produciría su acción no tanto por su especificidad sobre el receptor GABA-A sino porque produce cambios en el fluido de la membrana celular, en los receptores y en los canales iónicos.

## g. Agonistas a los receptores de adenosina

La adenosina es una purina que disminuye la liberación de otros neurotransmisores, como por ejemplo la acetilcolina, la noradrenalina, el glutamato, la dopamina, la serotonina y el GABA.

La adenosina favorece la apertura de los canales de potasio e inhibe la apertura de los canales de calcio, acciones mediadas por la proteína G.

Por sus efectos centrales, la adenosina es sedativa, anticonvulsivante, analgésica y ansiolítica.

Las metilxantinas (cafeína, teofilina) actúan como antagonistas de los receptores A1.

La cafeína es ansiogénica en sujetos normales, pero puede producir un franco ataque de pánico en pacientes con ese trastorno.

## h. Bases genéticas del trastorno por angustia

Se ha encontrado un aumento en la frecuencia de crisis de angustia en familiares de individuos con trastornos por angustia, en relación con familiares normales.

Estudios en mellizos muestran una mayor frecuencia de concordancia para el trastorno por angustia entre gemelos monocigóticos que en mellizos dicigóticos.

Varios de los agentes panicogénicos estarían relacionados con el descubrimiento reciente del proto-oncogén c-fos y c-jun.

Mientras una cantidad de factores panicogénicos inducen proto-oncogenes en áreas comunes del cerebro, como el gyrus dentado y el hipocampo, otros agentes parecen activar proto-oncogenes en diversas áreas cerebrales. Estos hallazgos son considerados como etiológicos de los trastornos de pánico (41).

Es posible que sustancias panicogénicas activen diferentes estratos neuronales en el cerebro, aunque haya un camino final común, como el gyrus dentatus y el hipocampo, que son siempre activados.

No sólo los factores estresantes y panicogénicos pueden producir estos efectos agudos en el organismo. Por alteraciones en el proto-oncogén estas eventualidades pueden dejar memoria que afecte subsecuentemente la reacción del organismo de ese paciente.

Los proto-oncogenes son componentes normales de la célula como el c-fos y el c-jun, factores de transcripción en el ARNm que afectan la transcripción genética (véase el capítulo 1, "Introducción al tratamiento psicofarmacológico").

Las numerosas teorías de producción de trastornos por ansiedad y pánico sugieren que no se trataría de una causa en particular, sino de una predisposición a la disregulación del sistema.

Los ansiolíticos podrían clasificarse desde el punto de vista clínico en:

- 1) Benzodiazepinas
  - a) de acción prolongada
  - b) de acción intermedia
  - c) de acción corta
  - d) de acción ultracorta

- 2) No-benzodiazepinas
  - a) azapironas
  - b) imidazopiridinas
  - c) serenics

#### 1) BENZODIAZEPINAS

## Acciones farmacológicas de las benzodiazepinas

Las principales propiedades de las benzodiazepinas son (cuadro 2):

1) Acción sedante. Este efecto se refiere a la capacidad de tranquilización psíquica y de provocar la atenuación o disminución de la actividad física o motora.

El poder de sedación está vinculado a una disminución de la coordinación motora, de la capacidad intelectual y del estado de vigilia. Esta propiedad se traduce clínicamente por somnolencia, alargamiento de los tiempos de reacción (físicos y mentales) y una "borrachera" residual al día siguiente. Todo ello requiere que se tomen precauciones cuando se realizan actividades laborales, manuales o psíquicas, que impliquen riesgos (choferes, torneros, ejecutivos, etc.).

- 2) Acción ansiolítica. La acción ansiolítica supone el control de la angustia o ansiedad psíquica, con la consiguiente disminución de la tensión y sus repercusiones somáticas. El incremento de cantidad (externo o interno) puede desbordar el manejo yoico del paciente, siendo necesario el efecto ansiolítico a fin de que este desequilibrio no se traduzca en incapacidad.
- 3) Acción facilitadora del sueño (hipnófora). Las benzodiazepinas no son hipnóticas. Su acción sobre el sueño se debe a su efecto ansiolítico y miorrelajante, que se ejerce en la fase IV del sueño (véase el capítulo sobre hipnóticos). El inconveniente de los derivados benzodiazepínicos que poseen una vida media larga es que al ser administrados por la noche provocan el denominado efecto residual [hangover] al día siguiente, caracterizado por una sensación de somnolencia o borrachera con entorpecimiento de la coordinación psicomotora.
- 4) Acción anticonvulsivante. El diazepam, el flunitrazepam y el clonazepam se caracterizan por presentar un mayor efecto anticonvulsivante que las demás benzodiazepinas.
  - 5) Acción miorrelajante central.

## Cuadro 2. ACCIONES FARMACOLOGICAS CLINICAS

DE LAS BENZODIAZ	ZEPINAS	
Acciones	Ubicación de los receptores gabaérgicos	
Disminuye actividad física     y motora     Disminuye concentración     y atención     Disminuye funciones     cognitivas	Córtex     Hipotálamo	
2. Ansiolítica  • Antiagresiva  • Anticonflicto o desinhibitoria (prueba de Geller)  • Agresiva o reacción paradójica	Amígdala     Hipocampo	
3. Anticonvulsiva  • de origen ESH  • de origen "kindling"	Córtex	
4. Miorrelajante	Sistema activador reticular     Polisináptico medular (?)	
5. Hipnófora	Sistema activador ascendente reticular (ondas lentas rítmicas)	
Sobre la memoria     Memoria reciente     (sucesos específicos)     Fase de consolidación de memoria anterógrada	Sistema activador ascendente reticular     Hipocampo	

- 6) Acción inhibidora de los reflejos condicionados y de los reflejos medulares polisinápticos.
- 7) Acción desinhibidora de conductas estresantes ("angustia experimental") en animales de laboratorio. Si se condicionan animales de laboratorio (ratas, monos, etc.) a una situación con doble mensaje, los animales se deprimen y dejan de responder.

Por ejemplo, se puede condicionar a un animal de modo que al oír una señal acústica presione una palanca y obtenga así alimento. Cada respuesta es seguida por un refuerzo positivo (alimento) y simultáneamente por un refuerzo negativo (shock eléctrico). Al poco tiempo el animal deja de responder. Si se le administran benzodiazepinas previamente en la alimentación, el animal incrementa las respuestas hasta llegar al nivel anterior a la experiencia como si no hubiesen existido los refuerzos negativos.

En cambio, los neurolépticos y las anfetaminas no influyen sobre la depresión del animal ni, por lo tanto, sobre la falta de respuestas provocada por la experimentación.

El correlato a nivel humano es difícil de explicar. Cabría preguntarse si el efecto sobre la tolerancia a la frustración no implica diferentes niveles de angustia. Estos niveles en el ser humano no pueden solucionarse únicamente a nivel neuroquímico sin su correspondiente correlato a nivel del sistema consciente.

- 8) Acción antiagresiva. Si bien las benzodiazepinas producen este efecto en algunas especies animales, provocan en otras un aumento de la agresividad. Esta acción se debería a un bloqueo de la inhibición cortical que permite que el control sea ejercido por niveles subcorticales. Este efecto se puede comprobar en el hombre (especialmente en gerontes), donde se observa un aumento de la hostilidad y agresividad en aquellos pacientes que no toleran la frustración.
- No presentan acción antipsicótica. A diferencia de los neurolépticos, las benzodiazepinas no tienen acción antidelirante ni alucinolítica.
  - 10) Potenciación de sus efectos por el alcohol.
- 11) Efectos sobre la conducta durante la administración crónica. Los efectos de las benzodiazepinas durante su administración crónica pueden dividirse en efectos persistentes (tranquilización), transitorios (alteraciones en el proceso de consolidación de la memoria) y permanentes o que producen tolerancia (sedación, alteraciones psicomotoras).

Las alteraciones en la memoria pueden también presentarse en pacientes que han usado circunstancialmente las benzodiazepinas. Estas alteraciones de la memoria anterógrada se manifiestan durante el proceso de aprendizaje.

La información es registrada pero no puede ser almacenada. Si en cambio se realizan pruebas de memoria después que se ha aprendido la información, no se observan alteraciones.

Sigue siendo tema de controversia si las benzodiazepinas de acción intermedia (lorazepam) y corta (triazolam) pueden producir amnesia por actuar más rápidamente y no permitir que se consolide la información más reciente. Sin embargo, las benzodiazepinas de acción prolongada (diazepam, flurazepam) también pueden producir los mismos efectos.

Esta alteración de la memoria reciente representa la memoria de sucesos específicos (antes, durante y después de los hechos), que difiere de la memoria de consolidación o del "conocimiento", donde interviene la memoria de hechos anteriores, del lenguaje y del aprendizaje. Seguramente estas diferencias tienen expresión neuroquímica: los anticolinérgicos como la escopolamina alteran ambos tipos de memoria y se puede observar en las demencias seniles de tipo Alzheimer. Las amnesias de los síndromes cerebrales orgánicos (síndrome de Korsakoff, encefalitis), al igual que las amnesias producidas por las benzodiazepinas, los barbitúricos y el alcohol, tienen un marcado déficit de la memoria anterógrada. Es probable que la memoria reciente se relacione con el sistema reticular ascendente y el hipocampo, donde existen vías noradrenérgicas con receptores benzodiazepínicos que son inhibidos.

Por otra parte, la memoria de esfuerzo, es decir, aquella que necesita de la participación del sujeto, como en la depresión o en la demencia de la enfermedad de Parkinson, no es afectada por las benzodiazepinas.

Se deberá prestar atención, entonces, a pacientes que necesitan adquirir nueva información durante el tratamiento con benzodiazepinas.

El efecto sedante y los tiempos de reacción aumentados en la administración aguda de benzodiazepinas no se presentan en la administración crónica (fenómeno de tolerancia).

Pacientes adictos a otros fármacos que llegaron a tomar hasta 450 mg/d de diazepam durante diez años, mostraron un estado paranoide confusional durante el período de abstinencia casi sin signos de dependencia física.

#### Mecanismos de acción

Todas las benzodiazepinas se originan de la unión de un núcleo bencénico con otro núcleo heptagonal que posee dos átomos de nitrógeno en posición 1 y 4 o 1 y 5, conocidas desde 1891 en la literatura alemana y desde 1933 en la polaca como heptoxdiazinas.

Heptoxdiazinas

A partir de 1955, Sternbach comenzó a sintetizar compuestos que se pudieron comparar con el meprobamato y la clorpromazina, obteniéndose en los laboratorios de Hoffman-La Roche el clordiazepóxido en 1960.

La introducción de halógenos (calcio, flúor, bromo) en posición 7, de un fenilo en posición 5, del metilo en posición 1 y del carbonilo en posición 2 aumentan la actividad de la molécula.

La inclusión de sustancias halogenadas en el grupo fenilo, de la posición 5, produce mayor potencia.

El cambio de los nitrógenos en posición 4 o 5 no altera la actividad.

Las BZD ejercen su acción a través de su interacción con el sistema GABA. Al incrementar la inhibición, mediada por el ácido gammaminobutírico (GABA) sobre el receptor, producen ansiólisis, sedación, miorrelajación y un efecto anticonvulsivante.

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio, el más extendido en el sistema nervioso central, ya que aproximadamente un tercio de las sinapsis son gabaérgicas.

Interactúa con otros neurotransmisores: dopamina, serotonina, noradrenalina y acetilcolina; se sintetiza a partir del ácido glutámico que deriva de la glucosa, con la participación de la enzima glutámico-decarboxilasa (GAD) presente en el sistema nervioso central y órganos periféricos (hígado, riñón y páncreas) (véase el capítulo 1, "Introducción al tratamiento psicofarmacológico").

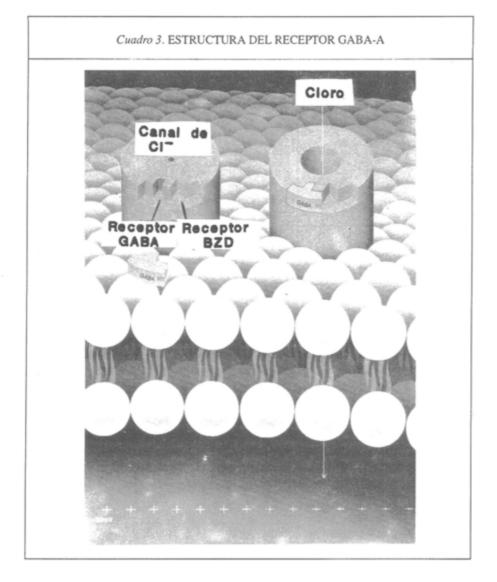
Su metabolización se realiza a través de la gabaaminotransferasa (GABA-T), enzima de localización mitocondrial, específica del SNC. Este sistema cuenta con dos tipos de receptores: GABA-A y GABA-B (57).

El primero corresponde al *ionóforo del cloro* y el segundo al del *calcio*. Las BZD ejercen su acción sólo sobre el receptor de tipo GABA-A. Este subtipo de receptor es una unidad compuesta por proteínas, que se halla en la membrana postsináptica. Esta estructura está formada por varias subunidades que delimitan el canal de cloro. El ion, al ingresar en la célula, produce una hiperpolarización de la membrana, que determina la disminución de su excitabilidad y, por lo tanto, su inhibición (cuadro 3).

Este receptor, denominado también complejo receptorbenzodiazepínico, tiene una estructura que le permite, según el sitio donde interactúe con las diferentes sustancias, lograr modificar su estructura.

Básicamente pueden describirse el canal del cloro, el sitio de unión del GABA y el sitio de unión de la BZD. En este último, no sólo actúan las BZD sino también otras drogas (cuadro 4).

Han sido descritos varios subtipos de receptores designados con la letra griega omega (ω), con diferentes localizaciones y funciones. Los distintos receptores



omega están determinados por las subunidades que conforman el canal de cloro (alfa, beta, gamma, delta, épsilon, cada uno con subíndices numéricos).

Según la combinación entre estas subunidades, se determina el tipo de receptor omega. Por ejemplo, el receptor omega 1 está compuesto por las subunidades alfa 1, beta 2 y gamma 2. Han sido descubiertos 6 tipos diferentes de receptor omega.

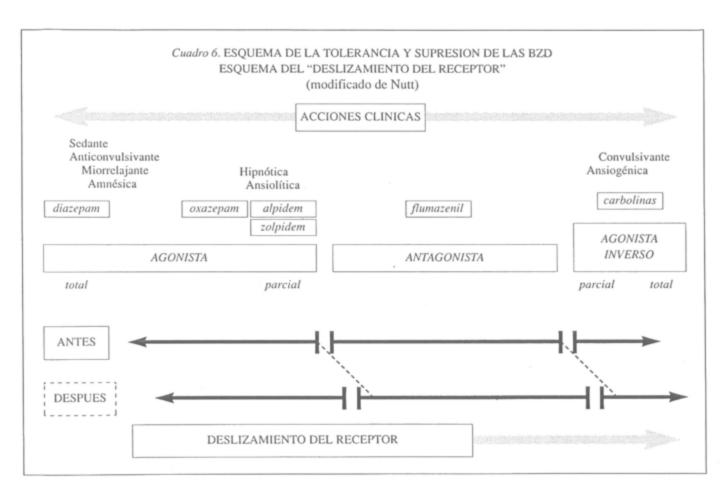
Cuadro 4. DEl		ON ACTUAL DE LOS DIFE L RECEPTOR GABA-A	RENTES SUBTIPOS
Denominación		Ligando	s selectivos
Anterior	Actual	Agonistas o agonistas inversos	Antagonistas
BZ <sub>1</sub> (central)	ω 1	CL 218872 (triazolopiridina) β-CCE (β-carbolina) Zolpidem (imidazopiridina)	CGS 8216 (pirazoloquinolinona)
BZ <sub>2</sub> (central)	ω2	(-)	(-)
BZ <sub>p</sub> (periférico)	ω 3	RO 5-4864 (benzodiazepina)	PK 11195 (isoquinolina- carboxamida)

A su vez, los distintos receptores omega tienen diferente localización en el sistema nervioso: en el cerebelo predominan los omega 1; en el cerebro los omega 1 y 2, y tienen localización periférica los omega 3 (cuadro 5).

Citatiro 5. C	T T T T T T T T T T T T T T T T T T T	TOTAL TOTAL	S BENZODIAZEPINICOS
	Cerebro	Médula	Organos periféricos
Omega (ω)1			
Omega (ω)2			
Omega (ω)3			

Otro modo de alterar la fisiología del receptor gabaérgico dependerá del tipo de sustancia que actúe sobre él.

Hay sustancias, como las benzodiazepinas, que son agonistas completos de este sistema, es decir que, en presencia de la droga y según su potencia, el sistema responde con el máximo de su capacidad.



Hay otras drogas que, frente al mismo receptor, desencadenan una respuesta menos intensa; es el caso de los agonistas parciales, por ejemplo, las imidazopiridinas (alpidem, zolpidem).

Otras son agonistas inversos, como algunas betacarbolinas, que actúan sobre el receptor desencadenando una respuesta contraria al disminuir la afinidad del GABA por su sitio de unión (proconvulsivante, ansiogénica).

También existen antagonistas competitivos y no competitivos. El flumazenyl es un antagonista competitivo de las BZD y otras sustancias, es decir que las desaloja de su sitio de unión al receptor, lo que resulta de utilidad en los casos de intoxicación aguda por BZD, ya que de este modo se revierte el cuadro clínico de la depresión del SNC (cuadro 6).

La bicuculina y la picrotoxina son también antagonistas competitivos, pero por diferentes mecanismos: la primera, por inhibición competitiva del GABA; la segunda, por su acción directa sobre el ionóforo de cloro.

A partir de preparados acuosos de cerebros de ratas, bovinos y seres humanos pudieron aislarse ligandos endógenos, que son sustancias agonistas del receptor BZD. Pudieron detectarse en cortes cerebrales humanos conservados en parafina desde 1940, lo que descarta la contaminación industrial o por ingestión de preparados comerciales, ya que las BZD fueron sintetizadas años más tarde (12).

Estas sustancias agonistas fueron identificadas cromatográficamente como diazepam, desmetildiazepam y oxazepam. Fueron encontradas en la leche vacuna, en numerosas especies vegetales —que se utilizan como alimentos— y en micro-

Sustancia	Acción farmacológica	Referencia
DBI	Agonista inverso	Guidotti y col. (1983)
		Ferrarese y col. (1987)
ODN	Agonista inverso	Bender y Hertz (1986)
		Ferrero y col. (1986)
EP	Agonista inverso	Shoyab y col. (1986)
N-desmetildiazepam	Agonista	Sanganeswaran
		y col. (1986)
		De Robertis
		y col. (1988)
Diazepam	Agonista	Medina y col. (1986)
		Unseldy y col. (1986)
Oxazepam	Agonista	De Blas y col. (1986)
BBCC	Agonista inverso	Peña y col. (1986)

organismos que contaminan esos vegetales. Existe la posibilidad de que podrían haber sido sintetizadas en el cerebro, ya que se encontraron almacenadas en vesículas presinápticas y en el citoplasma neuronal.

Se hallaron también sustancias con efecto agonista inverso, como el inhibidor de la unión del diazepam (DBI), el octadecaneuropéptido (ODN), la endozepina (EP) y la N-butil-β-carbolina-3-carboxilato (β-BCC) (cuadro 7) (12).

El balance resultante entre estas "BZD-naturales" y los receptores determinaría el nivel de ansiedad o estrés y las respuestas correspondientes en cada individuo.

En síntesis, existen básicamente dos modos de interacción con el sistema GABA:

- 1) según el tipo de receptor omegaestimulado;
- 2) según las características específicas de la droga que actúe.

Las BZD aumentan la afinidad del neurotransmisor GABA por su sitio de acción, sin diferenciar el subtipo de receptor omega, y se comportan como un agonista completo, es decir que en bajas concentraciones de GABA potencian la acción inhibitoria de este último.

Si bien todas se comportan como agonistas completos, hay algunas más potentes que otras (clonazepam > lorazepam > diazepam > oxazepam).

#### FARMACOCINETICA DE LAS BENZODIAZEPINAS

Desde hace varios años se clasifica a las BZD por sus diferencias farmacocinéticas, dado que, desde el punto de vista de su efectividad, son todas casi equivalentes.

A partir del desarrollo de los conocimientos sobre el sistema gabaérgico, los subtipos de receptores, las distintas potencias de las BZD, las diferencias en su afinidad por los receptores, la aparición de tranquilizantes no-BZD y de los agonistas parciales (completos e inversos), se agregan nuevos elementos para considerar cuál BZD elegir en el momento de la prescripción.

Sin embargo, las características farmacocinéticas continúan siendo los factores fundamentales en la elección adecuada de una BZD para cada situación clínica (17, 21, 54).

#### Vías de administración

Las BZD tienen una muy buena absorción administradas por vía oral, con excelente tolerancia digestiva. Las diferencias en el tiempo de absorción, es decir

el comienzo de su acción, dependen del *tipo de formulación*: los preparados tipo *retard* y la presencia de alimentos en el estómago retardan su absorción.

Con respecto al *diazepam*, una dosis ingerida por vía oral se absorbe aproximadamente en 30 minutos, mientras que otras, como el *clonazepam*, pueden demorar hasta dos horas y media. El *clorazepato* es básicamente una prodroga, ya que debe pasar por el tracto gastrointestinal para convertirse en N-desmetildiazepam, a fin de producir su efecto clínico.

La vía intramuscular no es más rápida ni más segura, particularmente en el caso del diazepam, que muchas veces se utiliza en la urgencia. Aun más, al no ser hidrosoluble puede precipitar en forma de cristales.

En cambio, el *lorazepam* ha demostrado una buena absorción por esta vía, ya que es hidrosoluble. La vía parenteral puede ser considerada una alternativa válida en caso de trastornos gastrointestinales.

La vía intravenosa puede presentar complicaciones del tipo de las tromboflebitis en el caso del diazepam. Se han descrito casos de apnea por inyección rápida del lorazepam por esta vía.

En Inglaterra, se producen supositorios de diazepam para aquellas circunstancias en que se requiera una acción rápida o que la vía intravenosa sea desaconsejable o impracticable, y en el tratamiento de las convulsiones en la infancia, pues permiten ser aplicados por los familiares como medida de urgencia.

Otra vía de administración, que resulta útil por su rápida absorción, es la sublingual. Existen formulaciones específicas de lorazepam de 1 mg en tabletas sublinguales. También pueden indicarse gotas de clonazepam por esta vía, lo que permite un rápido suministro de la dosis adecuada para calmar crisis graves de ansiedad o pánico.

## Distribución y metabolismo

Luego de una dosis única de BZD, la duración de su acción depende, en gran parte, de sus características de distribución, pero después de tomas repetidas, como ocurre habitualmente, entra en juego otro factor que adquiere suma importancia: su metabolización.

La mayoría de las BZD muestran un alto grado de unión a proteínas, pero hay diferencias entre ellas. Por ejemplo, la fracción libre del diazepam es de aproximadamente el 2 %, mientras que la del clonazepam alcanza el 15 %.

El algo grado de unión a proteínas impide la eficacia de la diálisis en caso de sobredosis del tranquilizante.

La concentración plasmática de estos ansiolíticos no permite establecer una correlación con sus efectos clínicos, dado que depende de la cantidad y calidad de la droga presente a nivel de los receptores.

Las BZD atraviesan la barrera hematoencefálica para poder ejercer su acción farmacológica.

Las propiedades fisicoquímicas que determinan su grado de acceso al SNC y

- el grado de unión a las proteínas,
- la liposolubilidad y
- la constante de ionización.

Una mayor liposolubilidad determina un comienzo más rápido y una menor duración de la acción. En general, es más rápido el ingreso a la sustancia gris—desarrollando una fase más lenta— que a la sustancia blanca y al tejido adiposo. Esto último tiene importancia respecto a la acumulación de las BZD, principalmente las de acción prolongada.

Las BZD atraviesan la placenta y llegan a la leche materna. La biotransformación se realiza por oxidación y glucuronización a nivel hepático. El diazepam, el clordiazepóxido, el clorazepato, el cloxazolam, el estazolam, el alprazolam, el oxazolam y el prazepam, al pasar por el proceso oxidativo, generan uno de los metabolitos activos más importantes: el N-desmetildiazepam, cuya vida media oscila alrededor de las 100 horas. Este metabolito tiene una potencia menor que las "drogas madres", pero mantiene su actividad sobre los receptores y, por lo tanto, su acción farmacológica. Esta característica influye también en el fenómeno de acumulación.

Estas drogas son susceptibles de interacciones medicamentosas con aquellos compuestos que modifican las enzimas oxidativas hepáticas (cimetidina, disulfiram, isoniazida y anticonceptivos orales), y pueden disminuir el metabolismo oxidativo —potenciando los efectos de las BZD—, si bien clínicamente no resultan tan importantes.

Un aspecto a tener en cuenta respecto a los metabolitos activos, en algunos casos, es la posibilidad de desarrollar tolerancia, como las drogas de origen y a veces hasta el fenómeno de tolerancia cruzada entre BZD y sus metabolitos.

Se ha demostrado que la tolerancia cruzada —producida por un tratamiento previo con BZD capaz de desarrollarla fácilmente— puede reducir el efecto farmacodinámico de la administrada posteriormente, que en sí misma tenga un menor potencial de desarrollar ese fenómeno.

La capacidad de inducir tolerancia estaría más relacionada con la eficacia intrínseca de la droga que con sus parámetros farmacocinéticos, como es la vida media.

La metabolización del nitrazepam, flunitrazepam, lorazepam, oxazepam y temazepam no depende de la suficiencia hepática, ya que se eliminan por nitrorreducción, hidroxilación y glucuronización. Por estos motivos, se las considera de utilidad en gerontes, en pacientes con daño hepático y en aquellos que consumen medicamentos que alteren la metabolización a través del hígado, ya que en estos casos se registra una modificación de las enzimas oxidativas (cuadro 8).

Benzodiazepinas	Fármacos que inhiben
biotransformadas	la oxidación de las
por oxidación	benzodiazepinas
<ul> <li>Alprazolam</li> <li>Clordiazepóxido</li> <li>Clobazam</li> <li>Desmetildiazepam</li> <li>Diazepam</li> <li>Flurazepam</li> <li>Midazolam</li> <li>Triazolam</li> </ul>	<ul> <li>Alcohol</li> <li>Cimetildina</li> <li>Disulfiram</li> <li>Estrógenos</li> <li>Isoniazida</li> <li>Propoxifeno</li> <li>Propranolol</li> </ul>
Benzodiazepinas	Fármacos que inhiben
biotransformadas	la glucuronización de
por glucuronización	las benzodiazepinas
<ul><li>Lorazepam</li><li>Lormetazepam</li><li>Oxazepam</li><li>Temazepam</li></ul>	Probenecid

La mayoría de las BZD se eliminan por la orina en forma de metabolitos hidroxilados y conjugados glucurónidos.

La excreción de las BZD de acción ultracorta, como el triazolam y el midazolam, que implican la formación de metabolitos hidroxilados, se encuentra disminuida en pacientes añosos. Esto parece ser menos pronunciado para el midazolam y en el caso de gerontes de sexo femenino (se cree que esto último se debería a la modulación estrogénica sobre los receptores).

## Interacciones farmacocinéticas

Además de las mencionadas interacciones a través de las enzimas oxidativas, la administración conjunta de medicamentos que modifiquen el pH gástrico puede retrasar la absorción de las BZD.

Si bien está establecido que la utilización de otras drogas puede alterar las características farmacocinéticas de estos tranquilizantes, no está claro que modifi-

quen sustancialmente sus efectos farmacodinámicos. Por último, las interacciones con otros agentes psicofarmacológicos pueden ocurrir no sólo a nivel farmacocinético sino también por su antagonismo, competitividad o potenciación a nivel de los receptores.

En el caso del alcohol, éste también actúa sobre los receptores gabaérgicos, así como puede ser modificado el metabolismo de las BZD por las alteraciones hepáticas alcohólicas.

El flumazenil, antagonista del receptor omega de las BZD, tiene una acción ultracorta. En algunos casos, cuando es suministrado para contrarrestar los efectos de una intoxicación por BZD de acción prolongada, existe el riesgo de que los efectos depresores vuelvan a aparecer, una vez metabolizado el flumazenil.

#### Clasificación y características de las benzodiazepinas

Las distintas BZD tienen en común ciertas características farmacocinéticas. Este es el fundamento por el cual una de las clasificaciones más prácticas para su uso clínico se basa en su vida media (cuadro 9).

Se las divide en cuatro grupos:

- De acción prolongada
- De acción intermedia
- De acción corta
- De acción ultracorta

Las de acción prolongada tienen una vida media mayor que 24 horas y suelen tener metabolitos activos. La mayoría de este grupo (diazepam, clorazepato, clordiazepóxido, cloxazolam, etc.) se transforma en desmetildiazepam, cuya vida media oscila entre 50 y 120 horas.

El flurazepam, que también pertenece a este grupo, tiene un metabolito activo, el desalkilflurazepam, cuya vida media es superior a 100 horas. Este grupo de drogas tiene la ventaja de que pueden ser administradas en una sola toma diaria, e incluso ingeridas por la noche pueden tener un resto de acción ansiolítica al día siguiente. Esto último debe tenerse en cuenta, ya que su efecto farmacológico puede transformarse en efecto adverso al disminuir el rendimiento de las actividades psicomotoras.

Estas BZD se acumulan a través del tiempo y con dosis repetidas. En pacientes añosos o con función hepática alterada es conveniente la disminución de la dosis, a fin de evitar la acumulación y la toxicidad consiguiente.

Las de *acción intermedia* son aquellas cuya vida media oscila entre 12 y 24 horas (alprazolam, bromazepam, flunitrazepam, lorazepam, nitrazepam, etc.). Este grupo se caracteriza por una menor acumulación y por poseer menores metabolitos

## Cuadro 9. CLASIFICACION DE LAS BENZODIAZEPINAS POR SU TIEMPO DE ACCION (VIDA MEDIA)

Benzodiazepinas	Vida media en horas	Metabolitos activos más importantes	Vida media en horas
De acción prolongada			
(más de 24 horas)			
Clobazam	12-60	Desmetilclobazam	36-46
Clonazepam	19-60		19-60
Clorazepato		Desmetildiazepam	48-120
Clordiazepóxido	5-30	Desmetilclordiazepóxido	10-15
		Demoxepam	21-79
		Desmetildiazepam	48-120
Cloxazolam	6-10	Desmetildiazepam	48-120
Diazepam	20-40	3-hidroxidiazepam	
		(Temazepam)	8-15
		3-hidroxi-N-desmetildiazepam	6-18
		(Oxazepam)	
		Clorfenildiazepam (Lorazepam)	12-24
		Lormetazepam	10-12
		Desmetildiazepam	48-120
Flurazepam	30	Desalkilfurazepam	40-250
Halazepam		Desmetildiazepam	36-200
Ketazolam	50	Desmetildiazepam	48-120
Medazepam		Diazepam	20-40
		Desmetilmedazepam	48-120
		Desmetildiazepam	48-120

## Cuadro 9 (continuación)

Benzodiazepinas	Vida media en horas	Metabolitos activos más importantes	Vida media en horas
De acción intermedia			
(12-24 hs.)			
Alprazolam	12	α-hidroxialprazolam	
Bromazepam	10-20	3-hidroxibromazepam	
Estazolam	12-30	_	
Flunitrazepam	12-24	7-amino-flunitrazepam	13
Lorazepam	12-14		
Lormetazepam	10-12	Lorazepam	12
Nitrazepam	16-26	2-amino-5-nitrobenzofenona	
De acción corta			
(de 6 a 12 horas)			
Loprazolam	6-12		
Oxazepam	6-18		
Temazepam	8-15	Oxazepam	6-18
De acción ultracorta			
(menos de 6 horas)			
Midazolam	2	α-hidroximidazolam	1-2
Triazolam	2-3	7-α-hidroxi-triazolam	3-5

activos, es decir que la acción farmacológica es ejercida, básicamente, por la droga madre.

El hecho de que varios de los compuestos de este grupo son eliminados por los mecanismos de conjugación con glucorónidos hace que sean más útiles en pacientes con su función hepática disminuida (lorazepam, flunitrazepam, nitrazepam). Por su vida media más corta, se aconseja repartir la dosis diaria en varias tomas.

Las de acción corta poseen una vida media entre 6 y 12 horas. La mayoría no presenta metabolitos activos; prácticamente no existe la acumulación. A este grupo pertenecen el loprazolam, el oxazepam y el temazepam.

Las de acción ultracorta tienen una vida media de eliminación menor que 6 horas. Dada esta característica, su principal indicación sería como hipnótico. El midazolam y el triazolam pertenecen a este grupo. No presentan metabolitos activos ni fenómenos de acumulación.

#### EFECTOS ADVERSOS

## a) Alteraciones de la memoria

En agosto de 1991, una crónica policial conmocionó el mundo científico: en Estados Unidos, una mujer de 57 años asesinó a su madre, de 83, en un estado paranoide y fue declarada inimputable (38).

Este estado clínico, con el aparente olvido de lo sucedido, fue atribuido a la ingesta crónica de triazolam, y dio por resultado la demanda judicial al laboratorio Upjohn por 21 millones de dólares.

En una apresurada reacción, las autoridades sanitarias de nuestro país —imitando lo realizado por Inglaterra— decidieron retirar del mercado todos los productos que contenían triazolam, por considerarla "una droga peligrosa".

Desde hace tiempo se observó la acción deletérea que ejercen las BZD sobre la memoria.

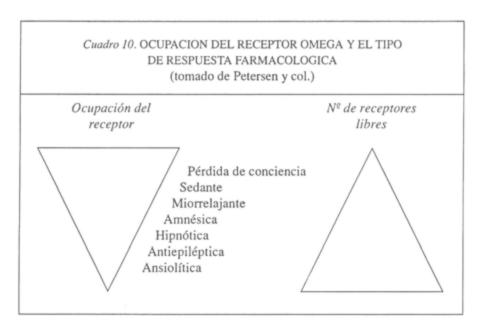
Ya en 1968 aparecen los primeros informes acerca de importantes alteraciones de la memoria anterógrada, consecutivas a la administración de diazepam por vía intravenosa (9).

Son varios los mecanismos atribuidos a este fenómeno, y que pueden sintetizarse en:

- los que dependen de la dosis, la farmacocinética y las vías de administración, y
- los que dependen de las modificaciones a nivel de los ligandos endógenos del complejo receptor omega (ω).

Existe una relación directa entre la ocupación del receptor omega y los efectos de las BZD. Cualquier condición farmacocinética que modifique la biodisponibilidad de la droga a ese nivel determinará no sólo los efectos clínicos deseados sino también la aparición de los efectos colaterales (39).

El efecto ansiolítico de las BZD se logra con una baja ocupación del receptor o su equivalente, que depende de un agonismo parcial a ese nivel. A medida que



#### Cuadro 11. ACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR OMEGA (ω)

Ligandos del receptor ω Agonistas ← Antagonistas → Agonistas inversos

#### Facilitación GABA

- Ansiolítico
- · Anticonvulsivante
- Sedativo
- Amnésico
- Miorrelajante

#### Depleción GABA

- Ansiogénico
- · Proconvulsivante
- Alerta
- Promnésico
- Miotónico
- · Hiperrefléxico

se produce una mayor ocupación del receptor omega o se administran fármacos de mayor potencia (agonistas completos) que tengan mayor liposolubilidad o menor vida media, aparecen los efectos antiepiléptico, hipnótico, amnésico, miorrelajante y sedante, en ese orden, y que dependen de la mayor ocupación del receptor (cuadros 6, 7, 10 y 11).

A la inversa, puede afirmarse que cuanto mayor sea el número de receptores libres, se observará un mayor efecto ansiolítico, frente a los demás efectos clínicos de las BZD (30, 39).

Es por ello que estas diferencias, tanto individuales como interpersonales en los efectos clínicos de una misma BZD, se observan cuando se varía la dosis, situación empírica, buscada por los adictos consumidores de altas dosis de BZD ("buscadores de síntomas", véase el capítulo de "Tratamiento psicofarmacológico de las adicciones").

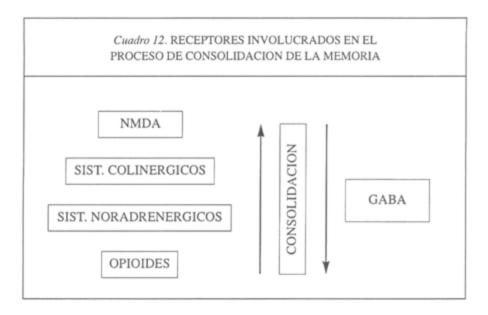
Un adecuado equilibrio entre agonistas y agonistas inversos en el SNC sería determinante para la percepción de la ansiedad y del estrés con sus reacciones consecutivas, así como para una buena modulación de los mecanismos que intervienen en la consolidación de la memoria.

Las alteraciones de la memoria, consecutivas a la administración exógena de las BZD, se explican sobre la base de los siguientes hechos (25, 26, 27):

- 1) Demostración de la existencia de BZD endógenas.
- Hallazgos de que diferentes procedimientos de entrenamiento con animales liberan BZD en varias regiones del cerebro (septum, amígdala e hipocampo).
- La demostración de que la microinyección del antagonista de la BZD flumazenil en esas regiones cerebrales produce una facilitación selectiva de la memoria, según el tipo de prueba y de la región (53).
- 4) La comprobación de que la microinyección del agonista gabaérgico muscimol, en las mismas regiones, causa amnesia retrógrada, mientras que el antagonista bicuculina produce facilitación de la memoria.

Para comprender estos fenómenos es necesario acordar una cierta terminología:

- Adquisición: es el proceso por el cual la información, que será eventualmente incorporada, entra al SNC. Las situaciones en las que esto ocurre se denominan experiencia de aprendizaje o sesiones de entrenamiento.
- Consolidación: es el proceso inmediatamente posterior, por el cual algunas de las experiencias serán almacenadas. Este paso está modulado por distintos sistemas de neurotransmisión de hormonas. Se encuentran involucrados la amígdala, el septum y el hipocampo (cuadro 12).

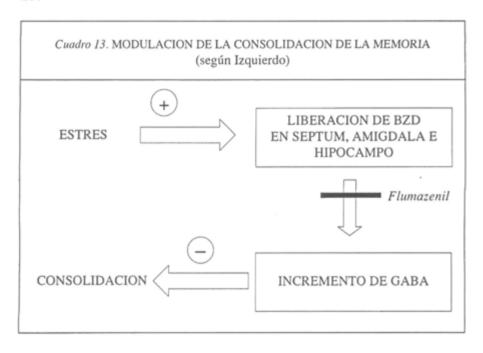


- Tratamiento preentrenamiento: se denomina así al administrado antes de la sesión de entrenamiento, con lo que se influye así primordialmente sobre la adquisición.
- Tratamiento posentrenamiento: es el que se realiza unos pocos segundos después de la experiencia de aprendizaje, por lo que se actúa principalmente sobre la consolidación.

Las sesiones de entrenamiento que se realizan con animales de laboratorio son de dos tipos: las de *habituación o de acostumbramiento*, acompañadas por un bajo nivel de estrés, y las de *evitación*, en las que el animal intenta huir o evitar un dolor u otro estímulo displacentero. La evitación puede lograrse mediante la acción (evitación activa) o la inhibición de la acción (evitación pasiva o inhibitoria); en todas estas situaciones experimentales el animal es sometido a un elevado nivel de estrés (27).

Cuando se administran dosis bajas del antagonista flumazenil (5 mg/kg) a ratas en un tratamiento preentrenamiento, se incrementan la retención de habituación a una chicharra y el comportamiento de evitación activo e inhibitorio (cuadro 13).

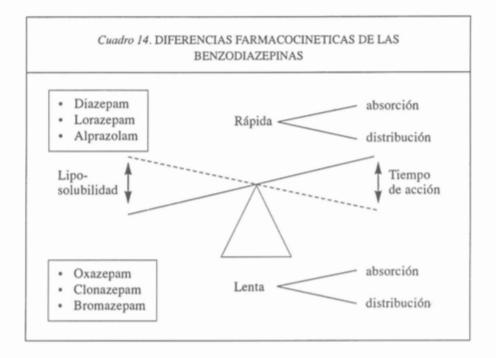
La administración preentrenamiento del agonista inverso  $\beta$ -BCC también incrementa la retención de comportamiento de habituación y de evitación, con dosis 5 a 20 veces menores que las ansiogénicas o proconvulsivantes. Este efecto de la  $\beta$ -BCC es antagonizado por bajas dosis de flumazenil (2 mg/kg), inefectivas por sí mismas. Esta misma dosis de flumazenil antagoniza el efecto deletéreo sobre la memoria que producen el diazepam y el triazolam en el preentrenamiento.



La facilitación de la memoria observada con la administración de flumazenil sugiere que el aprendizaje en estas pruebas es pasible de un fenómeno de regulación descendente [down regulation] por un mecanismo que involucra al GABA y a los agonistas benzodiazepínicos. En aquellas pruebas de evitación donde existe un estrés agudo con liberación de BZD endógenas, es significativamente mayor el efecto favorecedor de la memoria que ocasiona el flumazenil en contraste con las pruebas de habituación (cuadro 11).

Las BZD que reúnan mayor potencia, mayor liposolubilidad y menor vida media serán potencialmente más favorecedoras del efecto amnésico (cuadro 14) (35, 53).

La presencia de la amnesia anterógrada durante un tratamiento con BZD no necesariamente implica su suspensión. Deberá evaluarse si los beneficios del tratamiento superan los inconvenientes provocados por la amnesia. En estos casos, se aconseja disminuir la dosis e idear estrategias para paliar el déficit mnésico, tratando de realizar un registro escrito y evitar que el pico plasmático de la BZD se alcance durante los momentos en que se requiera un mayor rendimiento.



## b) Tolerancia, dependencia y supresión

La dificultad de los pacientes en interrumpir los tratamientos con BZD y los cuadros desencadenados por su discontinuación rápida o lenta ha llevado a una controversia en la que los términos de adicción, abuso y dependencia no son claramente distinguibles (1, 44, 46).

Se denomina dependencia a la incapacidad para discontinuar una droga debido a la aparición de un cuadro de supresión. Se debe distinguir quién lo recibió por una indicación médica de quien se la autoadministra por su cuenta. Los pacientes que reciben la BZD por indicación médica rara vez entran en una escalada de aumento de dosificación. La tolerancia se manifiesta más bien a ciertos efectos clínicos, y aparecen primero los efectos sedante y miorrelajante, presentándose en sentido inverso a la ocupación del receptor (cuadro 10).

Es frecuente ver a pacientes medicados durante años con trastornos cognitivos más o menos visibles en los que se evidencia el fenómeno de dependencia consecutivo a la discontinuación abrupta del tratamiento.

Se deben distinguir tres fenómenos ligados a la discontinuación (cuadro 16):

1. El *efecto recaída*, que es un recrudecimiento de los síntomas originales, de comienzo gradual, si no se instaura nuevamente el tratamiento.

#### Cuadro 15. SINTOMATOLOGIA CLINICA DE LA SUPRESION DE BENZODIAZEPINAS

#### Gastrointestinales

- Anorexia
- Náuseas
- Vómitos

#### Perceptivos

- · Visuales (oscilación, etc.)
- · Auditivos (hiperacusia, etc.)
- Táctiles (fasciculaciones, etc.)
- Cerebelosas

#### Animo

- Ansiedad
- Nerviosismo

## Motores

- · Agitación, inquietud
- · Temblor, fatiga
- Letargo, pérdida de energía
   Pérdida del entorno
- Alteraciones en la coordinación

#### Cognitivos

- · Dificultad de concentración
- · Alteración de la memoria

#### Delirio

- Pérdida de la percepción
- Ideas delirantes

#### Somáticos

Sudoración

Episodios convulsivos

2. El efecto rebote se caracteriza por la rápida aparición de síntomas similares a los originales, pero más severos, que tienen una duración transitoria y se mani-

Cuadro		CAS DE LA DISCON ZODIAZEPINAS	TINUACION A LAS
	Síntomas	Severidad	Curso
Rebote	≅	>	Comienzo rápido transitorio
Recaída	≅	≅	Comienzo gradual persistente
Supresión	Nuevos	Variable	Comienzo variable Duración 2-4 sem. o mayor

fiestan con insomnio, sueño con características ansiógenas, aumento del REM, cefaleas, temblor y ansiedad (20).

3. El fenómeno de supresión consiste en la aparición de síntomas nuevos de intensidad variable, según el grado de dependencia, y que de forma habitual aparecen entre el primero y séptimo días luego de la discontinuación, y pueden durar hasta cuatro semanas sin tratamiento (cuadro 16).

Dado que la dependencia no aparece con el uso de BZD a corto plazo y los estudios metódicos a largo plazo son escasos, es necesario identificar los siguientes factores de riesgo, en la administración crónica de BZD durante largos períodos de tiempo (2):

- a) Diagnósticos erróneos y terapéuticas inapropiadas: Se halló un alto porcentaje de otras patologías (20 % de pacientes con depresión mayor, 30 % de pacientes con trastorno de pánico tratados solamente con BZD.
- b) Tendencia al uso de dosis altas.
- c) Incorrecta elección farmacológica por desconocimiento de la farmacocinética.
- d) Excesivo tiempo de tratamiento.
- e) Características del paciente, ya que aquellos que presentan antecedentes de dependencia, con trastornos fronterizos de la personalidad o con enfermedades crónicas, presentan mayores riesgos.

Los mecanismos subyacentes al fenómeno de dependencia se pueden clasificar en:

## 1. Modificaciones en los ligandos endógenos

Se postula que luego de la administración prolongada de fármacos con efecto agonista sobre los receptores omega ocurren cambios compensatorios a nivel de las sustancias endógenas con efecto agonista inverso (5).

Es decir que cuanto mayor sea la potencia del agonista utilizado y mayor el tiempo de administración, la discontinuación abrupta llevará a una situación de desequilibrio a favor del agonista inverso, con manifestaciones clínicas variadas que pueden ir desde la aparición de ansiedad hasta la de cuadros convulsivos.

## 2. Mecanismos compensatorios de sistemas no gabaérgicos

Las acciones farmacológicas de las BZD son atribuibles primariamente a cambios en la función gabaérgica, pero existen alteraciones secundarias en diferentes sistemas de neurotransmisión.

A nivel de la *serotonina* existen evidencias de cambios en la función serotoninérgica durante la administración de BZD, por lo que se infiere que las neuronas gabaérgicas controlan directamente el sistema serotoninégico a nivel del rafe dorsal, y producen una reducción inicial de la actividad serotoninérgica por inhibición presináptica.

Mecanismos de regulación ascendente [up-regulation] compensatorios determinan un aumento relativo del tono serotoninérgico después de la suspensión abrupta, con aparición de síntomas clínicos en el cuadro de supresión que obedecen a esta causa (30).

Con las catecolaminas ocurre algo similar. Altas dosis de BZD disminuyen el turn-over de noradrenalina y la actividad del locus coeruleus, aumentada en el estrés. Existe también evidencia de rebote de la actividad noradrenérgica durante la supresión. Los hallazgos de MOPEG incrementado en la orina de pacientes con supresión de BZD confirman estas hipótesis.

Es muy probable que las alucinaciones y las ideas paranoides, que pueden presentarse en el síndrome por supresión, se deban a la hiperactividad de proyecciones dopaminérgicas centrales (47).

Algunas de las acciones de las BZD sobre el apetito están mediadas por procesos que involucran a los péptidos opioides. Es probable que la pérdida del apetito en la supresión se correlacione con la disminución de su función, que podría también contribuir a los cambios en el humor y a la disforia.

Es menos conocida la interrelación con el sistema purinérgico. Las BZD incrementan la liberación de adenosina en la corteza cerebral e inhiben su recaptación en los sinaptosomas. Existen evidencias de que las BZD modulan la actividad del sistema purinérgico, con el que comparten efectos anticonvulsivantes, sedativos y atáxicos, pero no los ansiolíticos.

## 3. Modificaciones a nivel de los receptores

A nivel de los receptores GABA se pudo verificar un aumento de la eficacia de los agonistas inversos y una disminución de la eficacia de los agonistas (33, 37).

Esto se produciría por un deslizamiento global de la función del receptor en el sentido de los agonistas inversos (cuadro 6).

Esta hipótesis se ve reforzada por el hallazgo de que el antagonista flumazenil puede provocar convulsiones en ratones tratados previamente con flurazepam (42, 43).

Además, la administración a ratones de un agonista inverso parcial, con efectos meramente ansiogénicos, produjo convulsiones luego de un tratamiento prolongado con BZD, por lo que se evidencia un aumento de eficacia en esas condiciones (50).

Estos efectos se manifiestan entre la semana 10° y 14ª debidos a un cambio en la configuración proteica en el receptor más que a la síntesis de nuevos receptores. Pareciera así que este deslizamiento del receptor en la dirección del agonista inverso puede contribuir a generar muchos de los elementos de la tolerancia y supresión benzodiazepínica (56).

## c) Reacciones paradójicas

Se denominan así a las respuestas que se obtienen con dosis habituales, y que se caracterizan por alteraciones del carácter y de los procesos intrapsíquicos, que limitan la capacidad del enfermo y son opuestas al objetivo terapéutico buscado. Su mecanismo es desconocido y son muy difíciles de predecir (22).

Son más frecuentes en niños, en gerontes y en pacientes con profundas alteraciones de su sistema de neurotransmisión (adictos a sustancias psicoactivas, trastornos cerebrales orgánicos).

Presentan sintomatología variable: depresión, reacciones paranoides e hipomaníacas, hostilidad, irritabilidad, agresividad y ataques de furia. En niños se han descrito cuadros con alucinaciones y gran labilidad emocional.

Sin embargo, en ciertos pacientes se han podido predecir estos efectos. Se trata de aquellos que presentan una historia con un bajo nivel de tolerancia a la frustración y un escaso control de sus impulsos autodestructivos y agresivos.

Los agonistas completos (diazepam) pueden desencadenar ataques de agresividad en estos casos; no se han podido comprobar estos efectos con los agonistas parciales (oxazepam) (18, 34).

También se han observado reacciones paradójicas en enfermos con severos trastornos renales y cardiovasculares, cuya intolerancia a la frustración física probablemente haya sido desinhibida por las BZD. Por ello, puede considerarse, en estos casos, como un efecto terapéutico que deberá evaluarse dentro del tratamiento psicoterapéutico general del paciente.

## d) Efectos neurológicos

En altas dosis o en pacientes con marcada sensibilidad se observan a veces disartria, ataxia, vértigos y nistagmo.

## e) Efectos anticolinérgicos

Son mucho más benignos y de menor cuantía que los provocados por los neurolépticos y por los antidepresivos.

La retención urinaria y la precipitación de accesos de glaucoma son los más importantes. El acceso glaucomatoso depende de la influencia de la BZD sobre la dilatación pupilar. El bloqueo colinérgico del iris, de los músculos ciliares del cristalino, provoca midriasis y parálisis de la acomodación, determinando así el aumento de la presión intraocular.

Sin embargo, se han descrito en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho episodios glaucomatosos agudos causados por desequilibrios neuróticos y psicóti-

cos. En estos casos, las BZD podrían estar indicadas si no es posible controlar el desequilibrio psíquico del enfermo con otras medidas psicoterapéuticas. Deberá acompañar a la medicación con BZD un seguimiento oftalmológico adecuado, que incluya controles periódicos de la presión intraocular y la medicación antiglaucomatosa apropiada.

## f) Aumento del apetito y del peso corporal

Aún no se ha podido determinar si estos efectos se deben a la acción ansiolítica o a una acción directa a nivel hipotalámico, pues a veces se presentan juntamente con galactorrea y amenorrea (28).

## g) Acciones sobre el embarazo

Es preferible evitar su administración durante el primero y segundo trimestre

Cuadro 17. RELACION ENTRE LA VIDA MEDIA Y LA POTENCIA DE LAS BENZODIAZEPINAS		
Nombre genérico	Dosis diaria usual (mg)	
Vida media prolongada-alta potencia     Clonazepam	0,5 - 4	
Vida media prolongada-baja potencia     Clordiazepóxido     Diazepam     Clorazepato     Flurazepam	15 - 40 5 - 40 15 - 60 15 - 30	
3. Vida media corta-alta potencia Lorazepam Alprazolam Triazolam	1 - 6 1 - 6 0,125 - 0,5	
Vida media corta-baja potencia     Oxazepam     Temazepam	10 - 120 15 - 30	

# Cuadro 18. RELACION ENTRE EL COMIENZO DE ACCION Y LA ELIMINACION MEDIA DE DIFERENTES BENZODIAZEPINAS

Nombre genérico	Dosis equivalente (mg)	Comienzo de acción	Sustancias activas	Vida media eliminación (hs.)	Metabolismo
Clonazepam	0,5	intermedio	clonazepam	18 - 50	oxidación nitrorreducción
Alprazolam	0,5	intermedio	alprazolam	6 - 20	oxidación
Triazolam	0,25	rápido	triazolam	1,7 - 3	conjugación
Lorazepam	1	intermedio	lorazepam	10 - 20	conjugación
Diazepam	5	rápido	diazepam desmetildiazepam	30 - 100	oxidación
Clorazepato	7,5	rápido	desmetildiazepam	30 - 100	oxidación
Clordiazepóxido	10	intermedio	elordiazepóxido desmetildiazepóxido demoxepam desmetildiazepam	5-100	oxidación
Oxazepam	15	lento	oxazepam	5 - 21	conjugación
Flurazepam	15	rápido	flurazepam hidroxietilflurazepam desalkilflurazepam	50 - 100	oxidación

Cuadro 19. INTERACCIONES M	EDICAMENTOSAS DE LAS BENZODIAZEPINAS
FARMACOS	INTERACCIONES CON BENZODIAZEPINAS
Alcohol	<ul> <li>Se potencian recíprocamente los efectos sedantes y la disminución de la coordinación motora sobre el sistema nervioso central. La interacción aparece a los 90 minutos de la administración conjunta, persiste luego de 3 horas y puede aparecer hasta 10 horas después de la última dosis de la benzodiazepina.</li> <li>Las benzodiazepinas de acción corta y ultracorta presentan menos intensidad en las interacciones.</li> <li>Los pacientes detectan este empeoramiento del rendimiento psicofísico, que se puede tornar peligroso para la conducción de automóviles o trabajos de precisión.</li> </ul>
Anticoagulantes orales	Las benzodiazepinas potencian el efecto de los anticoagulantes orales por incrementar el metabolismo microsomal hepático.
Anticonceptivos orales	Los anticonceptivos orales potencian los efectos de las benzodiazepinas. Los estró- genos se ligan a la enzima citocromo P-450 hepática, necesaria para la degradación oxi- dativa de las benzodiazepinas.
Antidepresivos	<ul> <li>Se potencian recíprocamente los efectos sedantes y anticolinérgicos.</li> <li>Los IMAO pueden producir edemas solos o en combinación con las benzodiazepinas.</li> </ul>
Antihistamínicos H <sub>2</sub>	<ul> <li>Los antihistamínicos de tipo H<sub>2</sub> (cimetidina) potencian las acciones de las benzodiazepinas. La interacción es mayor entre las benzodiazepinas que se metabolizan en fase I (oxidación y N-dealkilación) como el diazepam, clordiazepóxido, clobazam, etc., que aquellas que se metabolizan por fase II (conjuntación glucurónica) como por ejemplo el lorazepam u oxazepam.</li> <li>La ranitidina posee menos potencia de interacción que la cimetidina.</li> <li>Los antihistamínicos H<sub>2</sub> inhiben el metabolismo microsomal hepático, lo que retarda</li> </ul>

FÁRMACOS	INTERACCIONES CON BENZODIAZEPINAS
	en un 100 % la eliminación de las benzo diazepinas, con el consiguiente aumento d su concentración plasmática.
Digoxina	Las benzodiazepinas potencian el efecto d la digoxina.
Fenitoína o difenilhidantoína	Las benzodiazepinas (diazepam) puede inhibir o aumentar la concentración plasmá tica de la fenitoína.
Isoniazida	La isoniazida potencia los efectos de la benzodiazepinas.
Levodopa	Las benzodiazepinas, en algunos casos, dis minuyen el efecto antiparkinsoniano de l levodopa probablemente por aumento de l acetilcolina central, que antagonizaría l respuesta dopaminérgica de la L-dopa.
Lidocaína	La administración de diazepam IV potenci el efecto antiarrítmico de la lidocaína.
Litio	La interacción produjo hipotermia en un caso.
Relajantes musculares (Antidespolarizantes: tubocurarina, galamina, etc.) (Despolarizantes: succinilcolina, decametonio, etc.)	El diazepam IV potencia la acción de lo relajantes neuromusculares antidespolari zantes e inhibe el bloqueo del sistema ace tilcolina-acetil-colinesterasa que produce las drogas despolarizantes sobre la placineuromuscular esquelética.  En muy altas concentraciones el diazepan ejerce una acción depresora sobre la placineuromuscular que puede provocar relajacción y parálisis.
Rifampicina	La rifampicina antagoniza los efectos de diazepam debido al aumento del metabolis mo microsomal hepático, incrementando l fase I de degradación de las benzodiazepi nas.

del embarazo, dado el riesgo de malformaciones congénitas. Durante el tercer trimestre puede pasar a la sangre fetal una cantidad importante, por lo que pueden observarse cuadros de supresión posligadura de cordón. El recién nacido puede presentar irritabilidad, temblor, aumento del tono muscular e hiperreflexia o convulsiones. Por lo tanto, es precisa una cuidadosa historia de la medicación recibida por la madre en el preparto y posparto.

La administración de BZD como miorrelajantes uterinos durante el trabajo de parto puede producir el nacimiento de niños hipotónicos y con crisis apneicas.

#### h) Manejo de la discontinuación

Es conveniente considerar todas las variables en juego antes de discontinuar la medicación de un paciente que ha tomado por largo tiempo BZD. Deberá evaluarse el riesgo/beneficio de la discontinuación. Ciertamente que es preferible la administración durante períodos breves, pero en ocasiones ello es imposible, como en los trastornos de ansiedad generalizada, trastornos de pánico, etc.; situaciones en las que hay que sopesar la probabilidad de una dependencia, frente a la certeza de una sustancial mejoría clínica, que el paciente confirma (cuadros 17 y 18).

La discontinuación debería intentarse sólo en óptimas circunstancias, cuando el paciente está con un mínimo de estrés posible, y saludable tanto emocional como físicamente (32).

Una forma recomendable de discontinuar la medicación benzodiazepínica consiste en disminuir las dosis diarias en un 25 % en la primera semana y otro 25 % en la segunda. En general, muchos pacientes toleran hasta ese momento el retiro de la medicación sin necesidad de administrar otro fármaco.

El otro 50 % resulta siempre más difícil, por lo que se sugiere extremar las precauciones: retiro de 12,5 % semanal si es tolerado, para llegar idealmente a la suspensión total en 6 semanas (véase el capítulo de "Tratamiento psicofarmacológico de las adicciones") (42, 43, 52).

#### BENZODIAZEPINAS DE ALTA POTENCIA

## Triazolobenzodiazepinas: Alprazolam

El agregado de un anillo nitrogenado a las 1-4 benzodiazepinas dio origen a las triazolobenzodiazepinas. La adición de 1 o 2 radicales cloro origina el alprazolam o el triazolam, respectivamente (cuadro 20).

Es difícil pensar que esta pequeña modificación origine cambios tan importantes en el perfil farmacocinético y clínico. Sin embargo, los datos experimentales

# 

indican una vida media de 12-15 horas y efectos antipánico del alprazolam, y una vida media de 1,5-5 horas con efecto hipnoinductor rápido del triazolam.

El alprazolam es una BZD con propiedades ansiolítica, hipnótica, relajante y anticonvulsiva. En dosis equivalentes es de 5 a 15 veces más potente que el diazepam.

Posee un comienzo de acción más rápido y una acción más reducida que el diazepam.

La absorción de la droga, administrada por vía oral, es rápida y compleja; las concentraciones máximas en plasma se alcanzan entre la primera y segunda horas.

A las 96 horas se obtuvo en orina el 80 % de la dosis marcada. La biodisponibilidad es de 92 %. El tiempo de absorción es más lento si se la ingiere junto con alimentos, pero el grado de absorción es el mismo que tomada en ayunas.

Es agonista de los receptores GABA-benzodiazepínicos.

En la polisomnografía nocturna, de forma similar a lo que hacen los antidepresivos, alarga el período de latencia REM. Este tiempo de latencia, que se mide desde el comienzo del sueño hasta la aparición del primer REM, dura alrededor de 90 minutos en sujetos normales. En los pacientes depresivos este tiempo disminuye hasta valores inferiores a los 60 minutos, constituyendo, para algunos investigadores, un marcador biológico de la depresión mayor.

El triazolam y el alprazolam son las únicas BZD que, además de alargar el período de latencia (característica de las drogas antidepresivas), disminuyen la frecuencia y la aparición de períodos REM.

Entre los pacientes con fobias y/o pánico que responden al tratamiento con alprazolam, la sensibilidad de respuesta a la dosis es sumamente variable.

La metabolización depende del *clearance* y de las enzimas citocromos P450-IID6 y P450-IIIA hepáticas, para la conjugación con glucurónidos de la droga madre y sus 4 metabolitos más importantes (alfa-hidroxi-alprazolam, 4-hidroxialprazolam, alfa-4-hidroxialprazolam y benzofenona), todos ellos con afinidad por el receptor GABA-A.

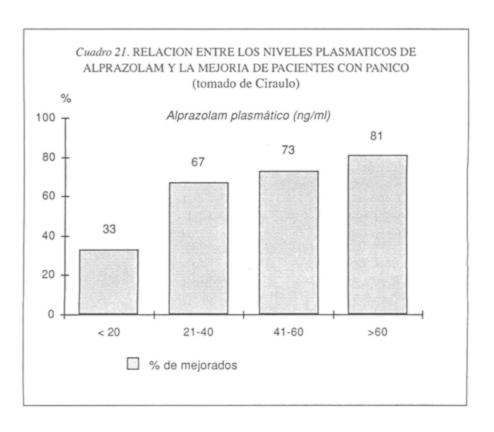
Con el citocromo P450-IID6, que está genéticamente determinado, el alprazolam compite con algunos antidepresivos tricíclicos (desimipramina, nortriptilina) y con bloqueantes beta-adrenérgicos (propranolol, timolol). Este citocromo es el que determina la existencia de poblaciones de "metabolizadores lentos o rápidos" (36).

El citocromo P450-IIIA es más inespecífico y no tiene determinación genética; se lo puede encontrar también en la mucosa intestinal. Metaboliza numerosas drogas (midazolam, triazolam, verapamil, lidocaína, etc.).

El hecho de poseer mayor liposolubilidad y una eliminación relativamente rápida, lo situaría como agonista BZD total, con los mecanismos de mayores riesgos de tolerancia, aunque en estudios a corto plazo no ha podido ser comprobado.

Diversos investigadores concuerdan en que 1 mg/oral de alprazolam es equivalente a una concentración plasmática de 10 ng/ml (31).

Para que la sintomatología de los ataques de pánico (con o sin fobia) pueda ser yugulada por el alprazolam, son necesarios niveles plasmáticos superiores a los 40 ng/ml (ideal, por encima 60 ng/ml) (cuadro 21) (10, 20).



120

180

Sin embargo, se ha podido observar que cuanto mayor es la concentración plasmática (dosis orales superiores a los 6 mg/d), si bien existen mayores éxitos terapéuticos también aumentan en frecuencia los efectos adversos. Sin embargo, se calcula que estos últimos se presentan en el 50 % de la población con niveles plasmáticos muy elevados (cuadro 22) (8, 31).

Cuadro 22. RELACION ENTRE LOS NIVELES PLASMATICOS Y LA PROBABILIDAD DE EFECTOS ADVERSOS DEL ALPRAZOLAM (según Lesser)	
Efecto adverso	Alprazolam (ng/ml)
Sedación	40
Ataxia	70
<ul> <li>Trastornos mnésicos</li> </ul>	95
<ul> <li>Dificultad para hablar</li> </ul>	100
Fatiga	120

Lógicamente, los efectos colaterales dependerán de la capacidad individual de eliminación de la droga y sus metabolitos, de cada paciente.

Los efectos secundarios que requieren mayor farmacovigilancia son la impulsividad (hacia sí o terceros), los fenómenos de dependencia y los de abstinencia. Sin embargo, en un metaanálisis realizado que abarcó a 3574 pacientes, no se encontraron diferencias para estas acciones con otras BZD, pese a ser la cuarta droga recetada en 1992 en Estados Unidos (24).

Su uso también es común en la ansiedad de la manía, la esquizofrenia y la depresión, ya que tiene un débil efecto antidepresivo (14, 15).

No se ha podido demostrar que el alprazolam induzca más que otra BZD crisis de agresión o suicidio.

## Clonazepam

· Falta de libido

Disfunción sexual

El clonazepam es una benzodiazepina que, desde su aparición, hace más de 20 años, fue habitualmente prescrita como anticonvulsivante e indicada en otras afecciones neurológicas.

En los últimos años, se ha extendido su uso a la práctica clínica en diferentes

trastornos psiquiátricos. Es considerada de alta potencia, debido a que su eficacia es mayor que la de otras BZD, a igual dosis (24).

Comparte las acciones farmacológicas específicas del grupo (sedativo, anticonvulsivante, miorrelajante, etc.) al incrementar la inhibición mediada por el GABA. Posee además otros mecanismos de acción que la diferencian:

- incrementa la concentración de serotonina en el espacio intersináptico;
- periféricamente actúa de forma similar a la glicina y
- produce, además, un bloqueo de tipo alfa-2 agonista del receptor noradrenérgico.

Se caracteriza por una prolongada vida media de eliminación (19-60 horas), lo que permite una administración en 1 o 2 tomas, en una dosis diaria usual de 0,5 a 4 mg.

Su tiempo máximo de absorción es de 2,5 horas, que puede variar en función de la presencia o ausencia de alimentos en el estómago.

Su potente acción sedativa resulta útil en combinación con los neurolépticos en casos de agitación psicomotriz. De este modo, se obtienen resultados satisfactorios, con menor incidencia de efectos adversos extrapiramidales al disminuir las dosis de los antipsicóticos.

Resulta especialmente efectiva para la tranquilización en pacientes añosos, en quienes el uso de neurolépticos provoca mayores efectos secundarios, pese a que tiene que ser vigilada su acción sobre los trastornos mnésicos y la ataxia, que en esta edad son más frecuentes.

Una de las principales indicaciones actuales del clonazepam es el tratamiento de los trastornos por pánico solo o en combinación con antidepresivos, dado que en comparación con el alprazolam generaría menor tolerancia al tener el clonazepam menor liposolubilidad y mayor vida media.

Asimismo, ha demostrado ser eficaz en el control o disminución de los síntomas de las crisis maníacas (6, 48).

Su utilización profiláctica en los períodos intercríticos de estos trastornos afectivos es muy controvertida.

Debido a sus características farmacocinéticas, a su afinidad por los receptores gabaérgicos y a su acción antiadrenérgica se la utiliza en el tratamiento de las adicciones a distintas sustancias o cuando se ha desarrollado tolerancia a otras benzodiazepinas, a fin de facilitar la deshabituación.

Se la ha utilizado, entre otros agonistas gabaérgicos, en pacientes que padecen disquinesia tardía con resultados positivos (51).

Los efectos adversos corresponden a los de este grupo de tranquilizantes, presentándose con mayor frecuencia sedación, mareo, ataxia y somnolencia.

El "efecto paradójico", al igual que con las demás BZD, es más habitual en los niños y los gerontes.

#### 2) NO BENZODIAZEPINICOS

# a) Imidazopiridinas

Constituyen una nueva clase química y terapéutica de fármacos, con efectos sobre el sueño y la ansiedad. Poseen selectividad para los subtipos de receptores omega del complejo receptor GABA-A. Las dos imidazopiridinas que existen actualmente para el uso clínico son el *alpidem* (Ananxyl, NR, Francia) y el zolpidem (véase capítulo de hipnóticos) (49).

El zolpidem es altamente selectivo para el subtipo receptor omega 1, por lo cual estaría indicado como hipnótico. Poseen este tipo de receptor la sustancia gris y el cerebelo. En cambio, el omega 2 tendría una distribución mayor en la médula espinal.

El alpidem, en cambio, tiene una afinidad para los subtipos omega 1 y 3, y no para el omega 2. Su selectividad por el receptor omega 1, con una muy baja actividad intrínseca, parece asociarse con su acción ansiolítica selectiva. Tiene una gran afinidad por el receptor omega 3, pero el rol de éste permanece aún desconocido (cuadro 23).

Desde el punto de vista farmacocinético, tiene una amplia distribución en los tejidos ricos en lípidos, incluyendo el SNC. Después de una dosis de 3 mg/kg por vía oral o intravenosa, más del 80 % es excretado por las heces, en un período que supera los 6 días. El 74 % se excreta por vía biliar a las 7 horas de su administración.

Se encontraron tres metabolitos activos, con acción farmacológica similar a la de la droga madre, que se eliminan con vida media similar.

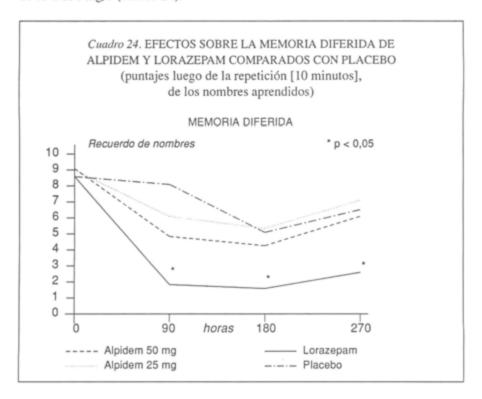
Los niveles cerebrales, una vez que atraviesa la barrera hematoencefálica, son 2,5 a 4 veces mayores que los hallados en el plasma.

La dosis diaria habitual oscila entre 25 y 150 mg.

Algunos autores encontraron que su efecto ansiolítico es superior al de la buspirona y comparable al del diazepam, el lorazepam, el alprazolam y el clordiazepóxido. Sin embargo, otros autores demostraron que posee un perfil ansiolítico similar al del diazepam y el lorazepam.

Comparándolo con el lorazepam, no se observó taquifilaxia luego de 12 meses de tratamiento, ni tampoco ansiedad rebote luego de suspenderlo, después de 6 meses de tratamiento.

Tendría una especial indicación en gerontología por sus escasos efectos nocivos sobre el desempeño psicomotor, cognitivo y de la memoria. Los estudios efectuados sobre la memoria inmediata y diferida se han visto poco alterados en dosis de 75 a 150 mg/d (cuadro 24).



La afinidad del alpidem por los receptores de tipo omega 3 es mayor en los hombres que en las mujeres. Por esta razón, se cree que tendrían una modulación de tipo estrogénico.

### b) Azapironas

Comprende un grupo de moléculas entre las que se encuentra la buspirona, gepirona, isapirona y tandospirona.

Ejercen su efecto sobre las vías serotoninérgicas actuando fundamentalmente en tres niveles:

- a) sobre los autorreceptores presinápticos somatodendríticos 5-HT1A, con acciones de agonistas completos (en el rafe dorsal);
- b) por regulación descendente, luego de dos semanas de latencia y
- sobre los receptores postsinápticos 5-HT1A, localizados (fundamentalmente en hipocampo) por un mecanismo adenilciclasa dependiente (19, 23, 55).

Con dosis de 20 mg/día se observa una vida media de 5-7 horas.

Los efectos ansiolíticos son similares a los de las BZD, pero no comparten ninguno de los demás efectos de éstas. Requieren un período de latencia variable para ejercer su acción, que puede extenderse más allá de las 2 semanas (3).

En animales de experimentación, poseen una potente acción antiagresiva y desinhibidora de las conductas estresantes (35).

Los efectos adversos más comunes son vértigos, náuseas y cefaleas; pueden presentarse más raramente efectos neuroendocrinos: aumento del cortisol plasmático y de la ACTH, hiperprolactinemia, aumento de somatotrofina y descenso de la temperatura corporal (12).

No se han descrito casos de dependencia a la buspirona, experimentales ni en humanos. En especial, se la comparó, en pacientes adictos, con otros fármacos a través de una escala que valora 102 ítemes de adicción (ARCI, Addiction Research Center Inventory), demostrando tener el menor índice adictivo, incluso en dosis altas (40 mg/d) (cuadro 25).

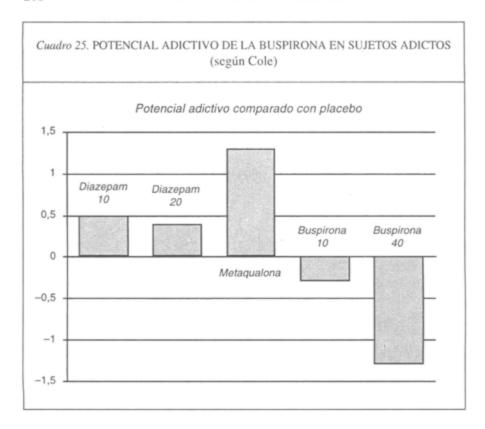
Podría ser particularmente útil en ansiedades en las que se requiera un uso prolongado. Algunos autores indican su empleo en la depresión mayor (por su efecto antidepresivo) en combinación con IRSS (45).

# c) Serenics

Relaciones entre la agresividad y la serotonina

En el hombre, de forma similar a lo que sucede en los animales, el sistema serotoninérgico desempeña un papel muy significativo en la regulación de la agresividad y el comportamiento violento.

Alteraciones en las funciones serotoninérgicas centrales fueron, de manera frecuente, asociadas a comportamiento suicida o impulsividad compulsiva.



Se pudo comprobar, en el tejido cerebral posmortem de pacientes que se habían suicidado, que los índices de 5-hidroxiindolacético (5-HIA) y serotonina (5-HT) —como expresión de la función presináptica serotoninérgica— estaban francamente disminuidos, sobre todo cuanto más agresiva había sido la conducta autodestructiva.

Por otro lado, en la mayor parte de los individuos con concentraciones bajas de 5-HIA en el LCR, el carácter del suicidio había sido no premeditado y brutal.

Se pudieron comprobar tasas extremadamente bajas de 5-HIA en el líquido cefalorraquídeo de personas que habían cometido crímenes fuertemente asociados al suicidio, como padres que mataron a sus hijos, en quienes no se pudo concretar la tentativa autolítica.

Una baja actividad de la MAO está fuertemente ligada a características de tipo impulsivo [sensation seeking].

Estudios epidemiológicos de prevalencia de comportamiento agresivo en Estados Unidos indicaron que entre el 5 y el 40 % de los pacientes psiquiátricos manifiestan comportamiento agresivo, ya sea hacia otros o hacia sí mismos.

Tratamiento del comportamiento agresivo

Desde hace tiempo, las terapias más usadas están divididas en conductuales y sociales, con o sin intervenciones farmacológicas. La mayoría de las veces de forma combinada.

Los fármacos empleados hasta la fecha han recorrido todo el espectro psicofarmacológico: neurolépticos, anticonvulsivantes, antidepresivos (incluido el litio), BZD, betabloqueantes, hormonas, dieta, etc. Ninguna farmacoterapia ha resultado halagüeña hasta el día de hoy.

Algunos de ellos presentan desde dudable eficacia hasta respuestas paradójicas, efectos no buscados o bien peligrosos.

Serenics constituye una nueva clase de derivados análogos sustituidos fenilpiperazínicos, que poseen una marcada acción antiagresiva, en numerosos paradigmas etofarmacológicos; en la actualidad se encuentran en la fase de experimentación clínica humana.

Reducen el comportamiento ofensivo sin causar sedación, relajación muscular ni efectos paradójicos de psicoestimulación.

Presentan un particular mecanismo de acción sobre los núcleos del rafe. Después de una inyección experimental directa de, por ejemplo, 8 OH-DPAT, se comprueba una reducción no específica de la agresividad, con aumentos de la inactividad y disminución del interés social.

La administración de *eltoprazine* (agonista 5-HT1B) produce en los núcleos del rafe una selectiva disminución de la agresividad, sin alteración de otras categorías del comportamiento.

Con más de 30 microgramos, la inhibición es inespecífica. El TFMPP (otro agonista 5-HT1C) no afecta la agresión en dosis testeadas de 1-10 microgramos. Esto sugiere que la activación postsináptica de 5-HT1B es responsable de la reducción de la agresión después de administrar una mezcla de eltoprazine y TFMPP.

La activación postsináptica de los 5-HT1A (por el agonista específico 8-OH-DPAT) no desempeña papel alguno en la reducción específica de la agresividad.

La activación del autorreceptor somatodendrítico, el cual reduce el *turn-over* de serotonina, disminuye la agresión con un mecanismo no específico, pero sólo con aumento de eltoprazine y 8-OH-DPAT.

Esto indica que la activación del 5-HT1A somatodendrítico produce una reducción no específica de la agresividad, mientras que la activación de los postsinápticos 5-HT1B resulta en una específica reducción de la agresividad.

El eltoprazine tiene una vida media de 3 horas, después de la administración oral de 5 a 30 mg o intravenosa de 3 a 8 mg.

Alcanza la concentración máxima entre la primera y quinta hora, luego de la cual desaparece. Se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal y se elimina por vía renal por un mecanismo de transporte activo.

Presenta efectos adversos como náuseas, vértigo, somnolencia, parestesias e hipo. Combinado con neurolépticos no ha producido trastornos neurológicos.

La suspensión aguda puede ocasionar pesadillas y síndromes sensitivo-motores.

Tendría las siguientes indicaciones:

- Demencia precoz con comportamiento agresivo.
- Discapacitados mentales con comportamiento agresivo y desórdenes de la personalidad.
- Pacientes psicóticos con comportamiento agresivo.

#### CARACTERISTICAS DEL TRATAMIENTO CON BENZODIAZEPINAS

Médicos y pacientes tienden a utilizar las benzodiazepinas como sustitutos, cuando "no es posible" realizar un tratamiento psicoterapéutico, en situaciones vitales o estresantes que producen ansiedad, o ante la incapacidad para adecuarse a circunstancias que hasta ese momento aparecían como normales o "sanas" y que ahora se consideran anormales o "enfermas".

Esta indicación o uso debe discutirse con el paciente, a quien hay que advertir sobre los probables efectos adversos del fármaco, como somnolencia, efecto residual al día siguiente [hangover], la potencialización con el consumo de bebidas alcohólicas y el peligro de la sobre o subdosificación por interacciones medicamentosas (especialmente antihistamínicos como la cimetidina y anticoagulantes orales). Se ha de comunicar a los pacientes sobre los efectos paradójicos, y la posibilidad de que, en algunos casos, se produzcan amnesias anterógradas, debiéndose evaluar las expectativas puestas por cada enfermo en el tratamiento.

Se deberá realizar una prueba de tratamiento durante 1-2 meses como metodología para valorar la eficacia del medicamento indicado en el período agudo de la enfermedad y otra prueba de administración intermitente del fármaco (con períodos libres de medicación) durante el período crónico.

Es función del médico administrador diferenciar a los pacientes que no cumplen con las directivas impartidas para el tratamiento de aquellos otros que no lo hacen por características de personalidad (riesgo adictivo). En estos últimos se deben aumentar los controles y disminuir la cantidad de medicación que se prescribe por receta. De cualquier forma, siempre se medirán las relaciones entre riesgos y beneficios, ya que por ejemplo la "dependencia" a las benzodiazepinas será de menores riesgos frente a otras sustancias adictivas (alcohol, cocaína, opiáceos, etc.).

Las benzodiazepinas de acción prolongada (en general con metabolitos activos producidos por la biotransformación en dos fases de excreción: oxidación y glucuronización) alcanzan la estabilización de sus niveles plasmáticos luego de 1 a 2 semanas. Durante este lapso pueden producirse períodos de mayor o menor concentración plasmática. En el primer caso aparecerán síntomas de sobredosificación

(somnolencia, ataxia) y, en el segundo caso, de inefectividad terapéutica. Si no se controla con cuidado esta situación, el paciente desechará la medicación por inútil. Esta alternativa se puede evitar modificando adecuadamente las dosis e investigando las interacciones farmacológicas durante las primeras semanas. Las benzodiazepinas de acción intermedia o corta (en general con pocos metabolitos activos producidos por la biotransformación en una fase única de excreción por glucuronización) tienen efectos menos duraderos y alcanzan niveles plasmáticos rápidamente, por lo cual se administran varias veces al día.

La discontinuación en la administración de ambos tipos de benzodiazepinas debe hacerse muy lentamente, en especial con las de acción corta por la posibilidad de generar fenómenos de rebote, ya sea de ansiedad o de insomnio, como se ha observado con el triazolam, con el agravante de producir alteraciones de la amnesia de retención y/o anterógrada.

Las principales diferencias diagnósticas que deben establecerse para utilizar benzodiazepinas y/o antidepresivos es si existen crisis de ansiedad generalizada (ataques de pánico) acompañadas o no de alteraciones fóbicas y síndromes obsesivo-compulsivos (véanse capítulos del tratamiento psicofarmacológico de la crisis de pánico, y del trastorno obsesivo-compulsivo).

Estas diferencias permitirán indicar medicaciones adecuadas que en un 50-80 por ciento resultan efectivas en estos trastornos neuróticos.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- American Psychiatric Association.: DSM-IV Draft criteria, American Psychiatric Association, Washington, 1993.
- Ayd, F. J.: "Characteristics of long-term benzodiazepine users", *International Drug Therapy*, News Letter, 26: 1-4. 1991.
- 3. Baugham, O.: "Diagnosis and management of anxiety in the older patient: the role of azapirones", *Advances in Therapy*, 6: 269-282, 1989.
- Beaumont, G.: "The use of benzodiazepines in general practice. Benzodiazepines: Current Concepts", en Hindmarch, I.; Beaumont, G.; Brandon, S. y Leonard, B E., Benzodiazepine: Current Concepts, Londres, Wiley and Sons, 1990.
- Beastrup, C.; Nielsen, M. y Olsen, C.: "Urinary and brain β-BCC as potent inhibitors of brain BZD receptors", *Proc. Acad. Sci.* (EE.UU.), 77: 2288-2292, 1980.
- Bradwejn, J.; Shriqui, Ch.; Koszycki, D., y Meterissian, G.: "Double blind comparison of the effects of clonazepam and lorazepam in acute mania", J. Cl. Psychopharmacology, 10: 403-408, 1990.
- 7. Brandon, S.: "Clinical use of benzodiazepines in anxiety and panic disorders",

- en Hindmarch, I.; Beaumont, G.; Brandon, S., y Leonard, B. E., *Benzodiaze-pine: Current Concepts*, Londres, Wiley and Sons, 1990.
- 8. Breier, A.; Charney, D., y Craig, Nelson J.: "Seizures induced by abrupt discontinuation of alprazolam", *American J. Psychiatry*, 141: 1606-1607, 1984.
- Brown, S., y Dundee, J.: "Clinical studies of induction agents, XXV: diazepam", Br. J. Anaesth., 40: 108-112, 1968.
- Ciraulo, D.; Antal, E.; Smith, R.; Olson, D.; Goldberg, D.; Rand, E.; Raskin, R.; Philips, J. P.; Shader, R. y Greenblatt, D.: "The relationship of alprazolam dose to steady-state plasma concentrations", J. Cl. Psychopharmacology, 10: 27-32, 1990.
- Cole, J. O.; Orzack, M. H.; Beake, B. y otros: "Assessment of the abuse liability of buspirone in recreational sedative users", J. Cl. Psychopharmacology, 43: 69-74, 1982.
- De Robertis, E.; Peña, C.; Paladini, A., y Medina, J.: "New developments on the search for the endogenous ligand (s) of central BZD receptor", *Neuro-chem.*, 13: 1-4, 1988.
- 13. Dorado, G.: "Benzodiazepinas", Vértex, Rev. Argentina de Psiquiatría, 2: (supl.) 4-7, 1991.
- Douyon, R.; Angrist, B.; Peselow, E.; Cooper, T., y Rotrosen, J.: "Neuroleptic augmentation with alprazolam: clinical effects and pharmacokinetic correlates", American J. Psychiatry, 146: 2231-2234, 1989.
- 15. Easton, M. y Janicak, P.: "The use of benzodiazepines in psychotic disorders: a review of the literature", *Psychiatric Annals*, 20: 535-544, 1990.
- 16. Eison, M.: "Serotonin: A common neurobiologic substrate in anxiety and depression", J. Cl. Psychopharmacology, 10: 265-305, 1990.
- Feely, M. y Pullar, T.: "Pharmacokinetic differences between benzodiazepines", en Hindmarch, I.; Beaumont, G.; Brandon, S. y Leonard, B. E., Benzodiazepine: Current Concepts, Londres, Wiley and Sons, 1990.
- 18. Fouks, L.; Pinalie, B.; Porcheron, J., y Cardon, A.: "The clinical activity of oxazepam", *Acta Psych. Scandinavica*, 274: 99-104, 1978.
- Freighner, J., y Cohn, J.: "Analysis of individual symptoms in generalized anxiety. A Pooled multistudy double blind evaluation of buspirone", *Pharma-copsychiatry*, 21: 124-130, 1989.
- Greenblatt, D. J.; Von Moltke, L.L.; Harmatz, J. S. S.; Ciraulo, D. A., y Shader, R. I.: "Alprazolam Pharmacokinetics, Metabolism, and Plasma Levels: Clinical Implications", J. Clin. Psychiatry, 54: 10 (supl.) 4-11, 1993.
- 21. Haefely, W.: "Benzodiazepine receptor and ligands: structural and functional differences", en Hindmarch, I.; Beaumont, G.; Brandon, S. y Leonard, B. E., *Benzodiazepine: Current Concepts*, Londres, Wiley and Sons, 1990.
- 22. Hall, R., y Zisook, S.: "Paradoxical reactions to benzodiazepines", Br. J. Clin. Pharmac., 11: 99S-104S, 1981.
- 23. Hart, R.; Colenda, Ch. y Hamer, R.: "Effects of buspirone and alprazolam on

- the cognitive performance of normal elderly subjects", American J. Psychiatry, 148: 73-77, 1991.
- Hollister, L. E.; Muller-Oerlinghausen, B.; Rickerl, K. y Shader, R. I.: "Clinical Uses of benzodiazepines", J. Cl. Psychopharmacology, 13: 1S-169S, 1993.
- Hyman, B.; Van Hoesen, G. y Damasion, A.: "Memory-related neural systems in Alzheimer's disease. An anatomic study", Neurology, 40: 1721-1724, 1990.
- Izquierdo, I.; Cunha, C.; y Medina, J.: "Endogenous benzodiazepine modulation of memory process", Neuroscience and Behavioral Review, 14: 419-423, 1990.
- Izquierdo, I. y Medina, J.: "GABA A receptor modulation of memory: the role of endogenous benzodiazepines", *Tips*, 12: 260-264, 1991.
- Jackson, H. y Sewell, R.: "Involvement of endogenous opioids in the feeding response to diazepam", Eur. J. Pharmacol., 107: 389, 1985.
- Kahn, R., y Moore, C.: "Serotonin in the pathogenesis of anxiety", en Hoehn-Saric, R. y Mc Leod, D.: *Biology of Anxiety Disorders*, Washington, American Psychiatric Press, 1993.
- Leonard, B.: "Neurochemistry: Modulation of GABAergic function by benzodiazepines", en Hindmarch, I.; Beaumont, G.; Brandon, S., y Leonard, B. E.: Benzodiazepine: Current Concepts, Londres, Wiley and Sons, 1990.
- Lesser, M. I.; Lydiard, R. B.; Antal, E.; Rubin, R. T.; Ballenger, J. C., y DuPont, R.: "Alprazolam Plasma Concentrations and Treatment Response in Panic Disorder and Agoraphobia", *American J. Psychiatry*, 149: 156-162, 1992.
- 32. Little, H. J.: "The benzodiazepine: anxiolytic and withdrawal effects", *Neuropeptids*, 19: 11-14, 1991.
- Little, H.; Gale, R.; Sellars, N., y Nutt, D.: "Chronic BZD treatment increases the effects of the inverse agonist FG 7142", Neuropharmacology, 27: 383, 1988.
- Moizeszowicz, J.: Psicofarmacología psicodinámica II. Aspectos neuroquímicos, neuropsiquiátricos y psicológicos, Buenos Aires, Paidós, 1988.
- Moizeszowicz, J.: "Actualización psicofarmacológica de antidepresivos y benzodiazepinas, 2da. parte", Revista Argentina de Psicopatología, 2: 18-27, 1991.
- Munjack, D.; Crocker, B.; Cabe, D.; Brown, R.; Usigli, R.; Zulueta, A.; Mc Manus, M.; Mc Dowell, D.; Palmer, R., y Leonard, M.: "Alprazolam, propranolol and placebo in the treatment of Panic Disorder and Agoraphobia with panic attacks", J. Cl. Psychopharmacology, 9: 22-27, 1989.
- 37. Nutt, D., y Costello, M.: "Rapid induction of lorazepam dependence and its reversal with flumazenil", *Life Sci.*, 43: 1045-1050, 1988.
- 38. Perfil, E.: "Psicofármacos", Revista Noticias, 14: nº 774, 1991.

- Petersen, E.; Jensen, L.; Orejer, L. y Honore, J.: "New perspectives in BZD receptor pharmacology", *Pharmacopsychiatry*, 19: 4-6, 1986.
- Pihoker, C. y Nemeroff, Ch.: "The role of corticotropin-releasing factor in the pathophysiology of anxiety disorders", en Hoehn-Saric, R., y Mc Leod, D., Biology of Anxiety Disorders, Washington, American Psychiatric Press, 1993.
- Post, R.; Weiss, S. R. B.; Uhde, T.; Clark, M. y Rosen, J. B.: "Implications of cocaine kingling, induction of Protooncogene c-fos and contingent tolerance", en Hoehn-Saric, R.; y Mc Leod, D., Biology of Anxiety Disorders, Washington, American Psychiatric Press, 1993.
- 42. Rickels, K.; Case, W. G. y Schweizer, E.: "Withdrawal from Benzodiazepines. Benzodiazepines: current concepts", en Hindmarch, I.; Beaumont, G.; Brandon, S., y Leonard, B. E., *Benzodiazepine: Current Concepts*, Londres, Wiley and Sons, 1990.
- Rickels, K.; Case, W.; Schweizer, E.; García-Espana, F.; y Fridman, R.: "Long term benzodiazepine users 3 years after participation in a discontinuation program", *American J. Psychiatry*, 148: 757-761, 1991.
- Rinaldi, R.; Steindler, E. y Wilford, B.: "Clarification and standardization of substance abuse terminology", JAMA, 259: 555-557, 1988.
- Robinson, D.; Rickels, K. y otros: "Clinical effect of the 5-HT1A partial agonist in depression: a composite analysis of Buspirone in the treatment of depression", J. Clin. Psych., 10: 67S-76S, 1990.
   Romach, M.; Somer, G.; Sobell, L.; Sobell, M.; Kaplan, H., y Sellers, E.:
- Romach, M.; Somer, G.; Sobell, L.; Sobell, M.; Kaplan, H., y Sellers, E.: "Characteristics of Long term alprazolam users in the community", J. Cl. Psychopharmacology, 12: 31S-32S, 1992.
- 47. Roth, R.; Wolf, M. y Deuthc, A.: "Neurochemistry of midbrain dopamine systems", en Meltzer, H.: *Psychopharmacology: a Third Generation of Progress*, Nueva York, Raven Press, 1987.
- 48. Santos, A.; y Morton, A.: "Use of benzodiazepines to improve management of manic agitation", *Hospital and Community Psychiatry*, 40: 1069-1071, 1989.
- 49. Shaw, C.; Sellers, E.; Sullivan, J. y Kaplan, H.: "Comparative neurologic effects of diazepam and suriclone, acyclopyrrolone anxiolytic", *J. Cl. Psychopharmacology*, 8: 763-764, 1988.
- Takada, K.; Susuki, T.; Hagern, T.; Cook, J., y Katz, R.: "Behavioural effects of BZD antagonists in chlordiazepoxide tolerant and non-tolerant rats", *Life* Sci., 44: 289-299, 1989.
- Thaker, G.; Nguyen, J.; Strauss, M.; Jacobson, R.; Kaup, B.; y Tamming, C.: "Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: a practical Gabamimetic strategy", *American J. Psychiatry*, 147: 445-451, 1990.
- 52. Uhlenhuth, E.; Haariet, D.; Balter, M. Johanson, Ch., y Mellinger, D.: "Risks and benefits of long term benzodiazepine use", *J. Cl. Psychopharmacology*, 8: 161-167, 1988.
- 53. Waltman, C.; Da Cunha, C.; Izquierdo, I., y Medina, J. H.: "Habituation and

- inhibitory avoidance training after brain regional levels of BZD-like molecules are affected by intracerebral flumazenil microinjection", *Brain Research*, 548: 74-80, 1991.
- Wolkkowitz, O., y Pickar, D.: "Benzodiazepine in the treatment of Schizophrenia: a review and reappraisal", American J. Psychiatry, 148: 714-716, 1991.
- Yocca, F.: "Neurochemistry and neurophysiology of buspirone and gepirone: interactions at presynaptic and postsynaptic 5-HT1A receptors", J. Cl. Psychopharmacology, 10: 6S-12S, 1990.
- Yu, O.; Chiu, T., y Rosenberg, H.: "Modulation of GABA-gated chloride ion flux in rat brain by acute and chronic BZD administration", J. Pharmacol. Exp. Ther., 246: 107-110, 1988.
- Zorumski, Ch., e Isenberg, K.: "Insights into the structure and function of GABA-benzodiazepine receptors: Ion Channels and psychiatry", *American J. Psychiatry*, 148: 162-173, 1991.

### Capítulo 4

#### PSICOFARMACOS HIPNOTICOS

### PSICOFARMACOLOGIA DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO

El dormir es un proceso reparador y activo, tanto desde el punto de vista neuroquímico como psicológico. En cambio, el soñar está considerado como simbólico y distorsionado.

Según Freud, el soñar es un deseo inconsciente reprimido que ha logrado hacerse representar por un resto diurno.

Desde la Antigüedad, el hombre ha intentado encontrar sustancias que le permitiesen dormir. En Europa, en el siglo XIX, la cannabis se utilizó por sus propiedades sedativas e hipnóticas; en Francia, Moreau de Tours la recomendaba como hipnótico y calmante en patologías psiquiátricas; en Gran Bretaña fue prescrita por largo tiempo como somnífero, y uno de los médicos de la reina Victoria refirió haberla recetado durante más de 30 años a pacientes insomnes.

Numerosas sustancias vegetales sedativas fueron utilizadas como hipnóticos (belladona, adormidera, valeriana, pasionaria).

La adormidera (siglo IV a. C.) fue la preferida de Hipócrates y de Celso (siglo I a. C., médico del emperador Augusto). Aristóteles utilizaba las propiedades hipnóticas del alcohol. Galeno (siglo II) fue el primero en hablar de la higiene del sueño y en considerar que los hipnóticos no eran suficientes para el tratamiento de los trastornos del dormir.

A partir de 1804, con el desenvolvimiento de la industria, se aislaron alcaloides de las sustancias vegetales sedativas. El alcaloide extraído de la adormidera por Seturner, en 1817, fue bautizado por Gay Lussac "morfine", en alusión al dios del sueño. Desde esa época se describen, también, los riesgos de la dependencia de los alcaloides.

En 1826 se comienzan a utilizar las propiedades sedativas de los bromuros y, al mismo tiempo, se descubren los trastornos diurnos por su acumulación.

A mediados del siglo XIX, Von Bascyer, al lograr la síntesis del ácido barbitúrico, abre una era trascendental en la historia de los hipnóticos: el reinado de los hipnóticos barbitúricos comienza en 1903, cuando Fischer sintetiza el barbital

(Veronal). Esta molécula, largo tiempo considerada como un excelente somnífero, fue poco a poco suplantada por nuevos derivados de acción más corta, a fin de evitar sus efectos negativos sobre la vigilia.

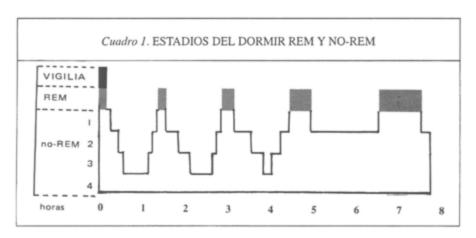
Así, durante la primera mitad del siglo XX, la gran mayoría de los hipnóticos eran barbitúricos. Entre 1950 y 1960 comienza a darse a conocer y a difundirse ampliamente en Estados Unidos el efecto nocivo de los barbitúricos, y aparecen otros agentes que son utilizados como hipnóticos. Surgen así los neurolépticos sedativos (prometazina, 1948; clorpromazina, 1952; antihistamínicos, 1952; meprobamato, 1956; talidomida, 1956; metaqualone, 1964).

Algunos de estos fármacos siguen aún en uso, como el meprobamato y los neurolépticos sedativos (prometazina, clorpromazina y levomepromazina).

En 1957, Leo Sternbach sintetiza el clordiazepóxido (Librium), inaugurando el nuevo reinado de las benzodiazepinas, que perdura hasta el día de hoy, ya que los descubrimientos del grupo imidazopiridinas y las ciclopirrolonas son muy recientes.

#### NEUROFISIOLOGIA DEL SUEÑO

Basándose en la información aportada por el electroencefalograma (ECG) de las distintas zonas de la corteza cerebral, por el electrooculograma (EOG) y el electromiograma (EMG) de los músculos antigravitacionales (habitualmente los mentonianos), es posible diferenciar de la vigilia los siguientes tipos de sueños (cuadro 1):



 El sueño ortodoxo, sincronizado (S) o no-REM [non-Rapid Eye Movements: sin movimientos oculares].

Se caracteriza por ondas lentas y amplias. En el EOG no hay movilidad ocu-

lar, la circulación cerebral es similar a la de la vigilia y el ritmo cardíaco es regular. Tiene cuatro etapas de profundización:

- La *etapa 1* es de transición entre la vigilia y el sueño. El ritmo alfa de la vigilia en el EEG es sustituido por un ritmo theta.
- La etapa 2 está definida por la presencia de usos de sueño y complejo K. El complejo K está constituido por una onda negativa de gran amplitud seguida de forma inmediata por una onda positiva. Es típica la desaparición de estos complejos en la enfermedad de Alzheimer.
- Las *etapas 3 y 4*, dominadas por ondas lentas [*slow waves sleep*; SWS] aparecen rápidamente al comenzar el proceso de dormir en las personas que se han cansado intensamente durante el día.

Estos estadios están vinculados a la síntesis de proteínas y del ácido ribonucleico (ARN). Durante este período se pueden registrar valores elevados de hormona del crecimiento, prolactina y hormona luteinizante.

La hormona del crecimiento acelera los procesos de regeneración y crecimiento en todos los tejidos.

Estas etapas se prolongan si durante el día se realizaron ejercicios físicos intensos, se sintió hambre o se ingirieron anfetaminas u otros anorexígenos. El incremento de la secreción de la hormona tiroidea produce iguales efectos.

2) El *sueño paradójico*, desincronizado (D) o REM [*Rapid Eye Movements*: movimientos oculares rápidos, con actividad onírica].

Se caracteriza por presentar en el EEG ondas de bajo voltaje similares a las de la vigilia. La movilidad ocular es la característica del oculograma; hay aumento de presión arterial y de la frecuencia respiratoria, relajación muscular y erección del pene.

El 80 % de las personas que son despertadas durante este período pueden evocar un ensueño creado a partir de las fantasías y pensamientos del sujeto que está soñando. Su contenido se vincula a deseos, temores y actividades de su pasado inmediato.

La movilidad ocular es característica en el oculograma. Se observa aumento de la presión arterial y de la frecuencia respiratoria, relajación muscular, erección del pene y sueños. Cada fase dura alrededor de 20 minutos, presentándose alrededor de cinco veces durante la noche. En el recién nacido, el sueño paradójico ocupa el 50 % del tiempo que pasa durmiendo, en tanto que en el geronte esta proporción disminuye a valores inferiores al 15 %.

La circulación cerebral se encuentra aumentada en comparación con la de la vigilia, lo cual indica su intenso metabolismo cerebral.

La duración del sueño se prolonga de forma compensatoria durante varios días, cuando previamente se ha impedido esta fase. En pacientes que han tomado barbitúricos o anfetaminas este período compensatorio, con mayor cantidad de fases REM, puede extenderse a ocho semanas. Esta compensación posterior podría indicar la necesidad del cerebro de sintetizar durante esta etapa determinadas proteínas vinculadas al aprendizaje y a la memoria, sin las cuales no puede seguir funcionando adecuadamente.

La sustancia reticular, que se extiende desde el bulbo hasta los núcleos talámicos pasando por el hipotálamo, recibe impulsos de vías somatosensoriales, los que son transmitidos al cerebro, que pasa así al "estado de vigilia". Si se destruye la formación reticular, los animales de experimentación duermen de forma permanente.

Normalmente una persona se duerme a los quince minutos de haber apagado la luz, y entre siete y ocho horas diarias; el 20-25 % de este tiempo corresponde a la fase REM (cuadro 1).

Un adulto joven pasa en una noche por las siguientes etapas (cuadro 1):

- 1) 4 y 5 % (20'-25') en etapa 1;
- 2) 46-50 % (220'-240') en etapa 2;
- 3) 6-8 % (30'-38') en etapa 3;
- 4) 10 al 16 % (48'-77') en etapa 4 y
- 20 al 28 % (95'-135') en la etapa REM.

Cuando un adulto joven concilia el sueño, éste transcurre sucesivamente por las etapas 1, 2 y 3 hasta la etapa 4. El primer período de sueño REM tiene una duración de 5 minutos; el ciclo se repite 3 o 4 veces y en cada repetición la duración del REM se va prolongando.

Cada ciclo de alternancia sueño REM/no-REM dura 90 minutos.

La profundidad del sueño aumenta progresivamente a medida que transcurren las etapas. El sueño es más profundo cuanto mayor es el estímulo necesario para despertar a un individuo.

Durante las etapas de sueño profundo 3 y 4 se producirán la restauración tisular y la síntesis de proteínas, asociadas a la sensación de un sueño más reparador.

El tiempo total del sueño alcanza sus valores elevados (14-16 horas diarias) en el recién nacido y en el lactante, luego disminuye hasta 10 horas a los 8 años y 7-8 horas diarias a los 10 años.

El sueño comienza con el período de no-REM, progresa desde los estadios más superficiales hasta los más profundos, interrumpido cada 90 minutos, aproximadamente, por períodos REM. El período no-REM es más común al comienzo de la noche, en tanto que el REM es más prolongado al final de la noche.

### NEUROTRANSMISION Y SUEÑO

La membrana celular es un mosaico de diferentes receptores sobre los que actúan distintos neurotransmisores. El receptor se modifica por la acción de los ligandos endógenos (sustancias naturales productoras de sueño [SPS]), sustancia delta o exógenos (fármacos hipnóticos), que cambia la interrelación de éstos con otros neurotransmisores (cuadro 2).

Cuadro 2. NEUROTRANSMISORES Y PÉPTIDOS FACILITADORES E INHIBIDORES DEL DORMIR				
Facilitadores	Inhibidores			
<ul> <li>Serotonina</li> <li>Noradrenalina</li> <li>Gabaaminobutírico</li> <li>Endorfinas</li> <li>Melatonina</li> <li>Adenina</li> <li>Sustancia productora de sueño</li> <li>Inmunológicos  —Interleukina1</li> <li>—Interferón</li> </ul>	<ul> <li>Acetilcolina</li> <li>Dopamina</li> <li>Histamina</li> <li>Corticoides</li> <li>CRF</li> <li>ACTH</li> <li>MSTH</li> <li>STH</li> <li>PGE2</li> <li>Inmunológicos</li> </ul>			

Los neurotransmisores que están relacionados con el proceso del sueño son varios:

Durante el sueño REM hay una descarga tónica de las neuronas colinérgicas del SARA, subsistema del sueño paradójico ON, mientras se suspende la descarga de las neuronas NA y serotoninérgicas, subsistema del sueño paradójico OFF.

La serotonina (5-HT), localizada a nivel de los núcleos del rafe, es prohipnótica e interviene en la formación de un péptido endógeno inductor del sueño —por lo tanto, es hipnótica por sí misma y por su contribución a la síntesis de este ligando endógeno— e inhibe la acción postsináptica de la dopamina.

El GABA facilita la acción presináptica de la serotonina.

La noradrenalina, por su acción sobre los receptores alfa-1, alfa-2 y beta-2, es prohipnótica.

La *dopamina* tiene una actividad provigilia, lo que explica en parte el efecto hipnoinductor de algunos antipsicóticos (bloqueantes dopaminérgicos).

La histamina es provigilia (los antihistamínicos, al bloquear los receptores H1, producen somnolencia).

El gabaaminobutírico (GABA), inhibidor del SNC, actúa sobre el receptor gabaérgico A o B.

En la actualidad, se conocen subtipos de receptores GABA-A (ligados al ionóforo de cloro), que son fracciones alostéricas ligadas al receptor; una de ellas denominada omega 1 es la que se define como hipnoselectiva (véase capítulo de "Psicofármacos ansiolíticos").

El subtipo de receptor omega 1 está anatómicamente, en un mayor porcentaje, en la corteza cerebral y el cerebelo.

Los hipnóticos que actúan a través del receptor gabaérgico lo afectan, y producen un mayor número de aperturas del canal de cloro en la unidad de tiempo. Los barbitúricos, en cambio, producen una apertura persistente del canal del cloro, lo que explica sus efectos de alta tolerancia y toxicidad.

Los péptidos opioides son prohipnóticos, mientras que se cree que la colescistoquinina, al ser ansiogénica-panicogénica, es provigilia.

La *melatonina* tiene mayor liberación nocturna, es prohipnótica y capaz de revertir el efecto *jet-lag* (insomnio producido por una alteración cronobiológica en aquellas personas que efectúan viajes intercontinentales).

Los neurotransmisores purinérgicos, que interactúan sobre los receptores A1 y A2, generan interacción con el sistema dopaminérgico. El estímulo de los receptores A1 produce una inhibición presináptica de la DA (efecto similneuroléptico). La cafeína bloquea los receptores A1.

El SPS (sustancia productora de sueño) es una sustancia natural, endohipnótica; se cree que se sintetizaría en la glia, la cual fue considerada, hasta ahora, una partenaire silenciosa de la neurona.

El sistema inmunológico también participa de algunas relaciones con el sueño. Los liposacáridos y el muramilpéptido, presentes en las paredes bacterianas, inducen un aumento del sueño no-REM y un descenso del sueño REM. Las citokinas, como el factor de necrosis tumoral (FNT), la interleukina (IL1) y los interferones aumentan el sueño no-REM y disminuyen o no afectan el sueño REM.

Las prostaglandinas modifican el sueño, y su bloqueo, producido por la cafeína, sería otro de los factores por los cuales tiene su efecto provigilia.

#### CLASIFICACION

Los fármacos hipnóticos pueden clasificarse de la siguiente forma:

- 1) Hipnóticos benzodiazepínicos
  - a) de acción prolongada
  - b) de acción intermedia
- c) de acción corta
- d) de acción ultracorta

- 2) Hipnóticos no benzodiazepínicos
  - a) ciclopirrolonas
  - b) imidazopiridinas
  - c) L-triptófano
  - d) antidepresivos sedativos
- e) neurolépticos sedativos
- f) barbitúricos
- g) antihistamínicos
- h) hidrato de cloral
- 3) Medidas inespecíficas facilitadoras del sueño
- 4) Combinaciones

# 1) Hipnóticos benzodiazepínicos

Las características de la absorción de una benzodiazepina (BZD) determinan la rapidez del comienzo de su acción.

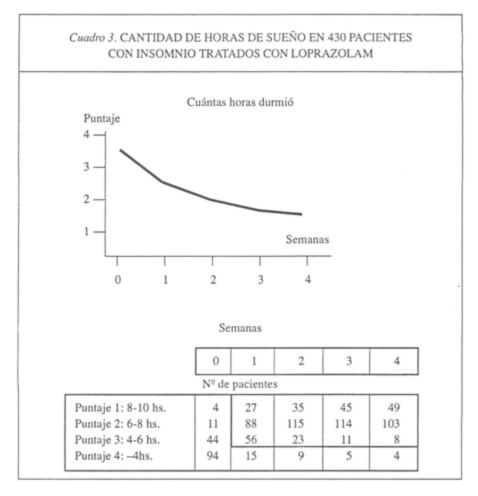
En los hipnóticos, se considera rápida la absorción que se lleva a cabo dentro de los 30 minutos de ingerida la droga. Aquellas que tardan alrededor de una hora se las considera adecuadas. Las que presentan un rango de absorción más prolongado (hasta 2 horas) son consideradas inefectivas como hipnóticos, pero útiles como ansiolíticos (7, 14, 15).

Sin embargo, cuando se trata de evaluar un hipnótico, no sólo sus características de absorción son importantes. La distribución de una BZD puede determinar que, a pesar de una vida media de eliminación prolongada, su duración de acción sea breve. Una dosis única de diazepam es efectiva y sin producir efectos adversos, cuando es utilizada ocasionalmente, pese a que su vida media de eliminación es de aproximadamente 30 horas. Pero cuando se la administra diariamente a lo largo del tiempo, pueden producirse fenómenos de acumulación, como con cualquier otra BZD de acción prolongada.

Por lo tanto, es aconsejable que al prescribir BZD hipnóticas, éstas posean una distribución y eliminación continua. Aqueilas cuya eliminación sea ultrarrápida (menor de 3 horas) serán muy efectivas para la inducción del sueño, mientras que las que se eliminen de forma rápida (menor de 5 horas) favorecerán su mantenimiento (triazolam, midazolam).

El loprazolam, que posee una vida media corta (6-8 horas), se absorbe en menos de 60 minutos. En los rendimientos cognitivos e intelectuales no mostró alteraciones significativas en dosis de 1-2 mg/noche. En un estudio multicéntrico, que abarcó a 430 pacientes con una edad promedio de 55 años, se pudo comprobar que la mayoría de los pacientes se durmieron por espacio de 4-8 horas, sin que apareciesen efectos residuales [hang-over] por la mañana (cuadros 3 y 4) (18, 19, 20).

Las BZD diazepam, flunitrazepam, flurazepam y otras tienen un rápido comienzo de acción, una amplia distribución y una vida media de eliminación más

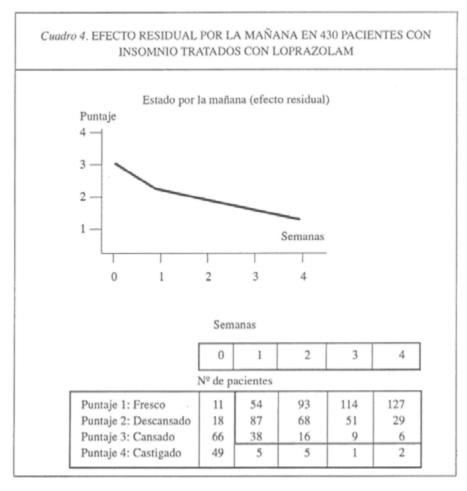


prolongada; provocarán, al ser ingeridas crónicamente, fenómenos de acumulación.

Las diferencias farmacocinéticas pueden no ser tan notables entre distintos individuos sanos y/o jóvenes. Pero en pacientes de edad o en aquellos que presentan daño o alteración del metabolismo hepático, los efectos adversos pueden adquirir importancia durante el día (7).

Las BZD de acción ultracorta, como el triazolam, pueden ser una buena alternativa como inductores del sueño, pero se necesitan dosis más altas para mantenerlo, incrementándose las posibilidades de desarrollar efectos adversos a la mañana siguiente, incluyendo amnesia anterógrada, ansiedad diurna y fenómenos de rebote (3, 9).

Las de acción intermedia y prolongada (lorazepam, diazepam, clonazepam,



flunitrazepam) pueden resultar más útiles a los efectos de sostener el sueño durante la noche y más aún en los casos en que se requiera una acción sedante diurna adicional. Este posible beneficio debe ser evaluado en función de la probabilidad de que se transforme en una mayor incidencia de efectos adversos y fenómenos de acumulación (21, 30).

El desarrollo de la tolerancia dependerá, entonces, de las características de la farmacocinética (absorción, distribución, eliminación) y de la acción que cada BZD desarrolle en el nivel de los receptores.

# 2) Hipnóticos no-benzodiazepínicos

# a) Ciclopirrolonas

Las ciclopirrolonas son una nueva clase de drogas con acción hipnosedativa. La primera de ellas que está disponible para uso clínico es la zopiclona.

Químicamente, tiene una estructura diferente de la de las benzodiazepinas; sin embargo, también tiene actividad hipnótica, ansiolítica, anticonvulsivante y miorrelajante (cuadro 5) (1, 12).

Su sitio de acción es el complejo receptor benzodiazepínico. Actúa sobre la neurotransmisión gabaérgica y el ionóforo de cloro, pero en un lugar diferente del de las benzodiazepinas. También se diferencia de estas últimas por la localización de los receptores, donde ocurre la unión. La zopiclona actúa sobre los localizados en el cerebro, principalmente en la corteza, el cerebelo y el hipocampo, y no sobre los periféricos.

Su efecto clínico más útil e importante es el hipnótico: acorta el tiempo de latencia del sueño, aumenta su duración, mejora su calidad y disminuye el número de despertares nocturnos.

En estudios comparativos, la eficacia clínica es similar a la del nitrazepam (5 mg), flurazepam (15-30 mg), triazolam (0,5 mg), ligeramente inferior a la del flunitrazepam (2 mg) aunque superior a 1 mg de este último (3, 8, 9, 33).

En cuanto a la arquitectura del sueño, la zopiclona acorta el estadio 1 y alarga la duración de los estadios 2, 3 y 4.

El sueño REM no se ve afectado significativamente en su duración, si bien está retrasada la aparición del estadio 1 del período REM. Dosis mayores que la habitual de 7,5 mg pueden disimular el número total de períodos REM. En este punto, hay diferencias con respecto a los barbitúricos y las benzodiazepinas, en particular sobre las fases 3-4 y el sueño REM (cuadro 6).

Cuadro 6. EFECTOS DE BARBITURICOS,	BENZODIAZEPINAS
Y CICLOPIRROLONAS SOBRE LA AROUT	TECTURA DEL SUEÑO

Estadios del sueño	Barbitúricos	Benzo dia zepinas	Zopiclona
Tiempo de latencia	1	<b>\</b>	1
N-REM Estadio 1	1	$\downarrow$	$\downarrow$
N-REM (leve) Estadio 2	<b>↑</b>	$\uparrow$	$\to \uparrow$
N-REM (profundo) Estadios 2 y 3	$\downarrow$	$\downarrow$	1
REM	$\downarrow$	$\rightarrow \downarrow$	$\rightarrow$

El fenómeno del insomnio rebote, frecuente al abandonar la medicación hipnótica, fue menor que con benzodiazepinas. En un estudio con voluntarios, al segundo día de suspender la zopiclona se comprobó incremento de ansiedad, aumento del tiempo de latencia del sueño y disconformidad matinal, que disminuyeron espontáneamente al cuarto día.

Mediante ensayos terapéuticos realizados con distintas dosis de zopiclona se llegó a la conclusión de que la dosis hipnótica óptima es de 7,5 mg, ya que los efectos beneficiosos sobre el sueño en cuanto a la latencia, la cantidad de despertares nocturnos, la duración y la calidad se mantienen prácticamente constantes con dosis entre 6 y 9 mg por noche (11).

Por encima de estos valores, no es tan marcado el aumento de su eficacia como el de los efectos adversos, con excepción de los resultados obtenidos en pacientes psiquiátricos internados que requirieron dosis mayores (10-15 mg/noche).

En relación con los efectos mencionados sobre las funciones psicomotoras, se detectó un mínimo deterioro de los tests experimentales con dosis de 7,5 mg, siendo más significativo con dosis mayores de 10 mg. Comparativamente, la disminución del rendimiento psicomotor fue menor que con dosis habituales de flurazepam y flunitrazepam, y similar al producido por nitrazepam.

El deterioro de la memoria, tanto inmediata (una hora después de la ingesta del hipnótico) como a la mañana siguiente, es un efecto indeseable del tratamiento del insomnio.

A la hora de haberla ingerido, la zopiclona afecta a los procesos de la memo-

ria del mismo modo que las benzodiazepinas. Los resultados de los tests efectuados al día siguiente, transcurridas diez horas a partir de la toma, fueron significativamente menores o no se detectó amnesia.

El efecto ansiolítico de la zopiclona es mucho menor que el producido por el diazepam. En trabajos comparativos, con pacientes prequirúrgicos, este último demostró ser mucho más eficaz en la ansiedad preoperatoria.

Como anticonvulsivante, los estudios en animales demostraron una menor actividad que las benzodiazepinas, al igual que el efecto miorrelajante, que resultó similar al del clordiazepóxido, pero menos potente que el del nitrazepam.

Se han realizado estudios con zopiclona en voluntarios sanos y en pacientes cirróticos y con insuficiencia renal. Una dosis oral de 7,5 mg se absorbe rápidamente; en el 95 % de los casos la absorción se lleva a cabo una hora después de la ingestión. El pico de concentración plasmática se alcanza entre media y una hora y media. Existe una relación lineal entre la concentración plasmática y la dosis de 5 a 15 mg.

La biodisponibilidad en seres humanos es del 80 %, lo que sugiere un poco significativo efecto "primer paso", independientemente de la dosis administrada. Su distribución es rápida y generalizada en los tejidos, incluidos el cerebro, la placenta, la leche materna y la saliva. La alta concentración hallada en esta última explicaría uno de sus efectos adversos más frecuentes: el sabor amargo. Su rápida distribución está relacionada con el bajo grado de unión a proteínas séricas (en el 45 % de los adultos).

La zopiclona se metaboliza por tres vías principales: decarboxilación (la más importante), demetilación y oxidación. Esta última vía es la única que presenta un metabolito activo (aunque menor que la droga original); todos los demás son inactivos y se excretan por vía renal. La decarboxilación produce metabolitos inactivos que son eliminados en parte por el pulmón, como el dióxido de carbono.

El 4-5 % de la dosis se excreta sin cambios. Dentro de las 24-48 horas, el ciento por ciento de lo ingerido.

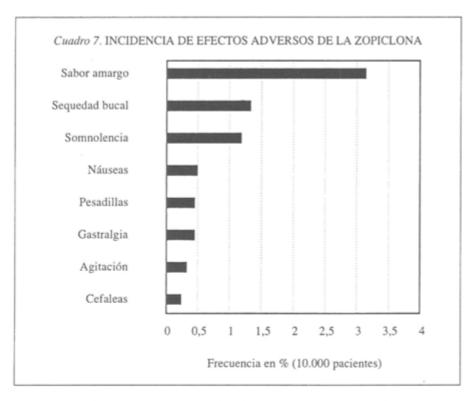
La vida media promedio de eliminación es de 5 horas; en ancianos con fallas hepáticas se extiende hasta 8 horas. Esto estaría relacionado con el descenso de los niveles séricos de la albúmina. En pacientes con fallas renales leves, no se requiere una modificación de la dosis (11, 12).

En cuanto a los *efectos adversos*, los más frecuentes son el sabor amargo y la sequedad bucal, que son dosis-dependientes.

En los estudios clínicos se halló una baja incidencia de somnolencia, embotamiento intelectual y consancio matinal, correlacionados con la rápida eliminación del fármaco. No se detectaron alteraciones de parámetros respiratorios ni cardiovasculares, si bien en un estudio con pacientes añosos el 24 % de los sujetos se quejaron de palpitaciones.

Se emprendió un estudio de farmacovigilancia que incluyó a 10.000 pacientes con edad promedio de 52 años (63 % mujeres y 37 % hombres). El 93 % comple-

taron el estudio, un 8,2 % presentó efectos adversos, que provocaron la discontinuidad del tratamiento en el 2,8 % de ellos. En la evaluación global, el fármaco resultó eficaz para más del 80 % de los pacientes (cuadro 7) (4).



Otro problema respecto del uso de hipnóticos es el desarrollo de *tolerancia*. En este test de evaluación de hasta 17 semanas no se registró tendencia al aumento de dosis de la zopiclona.

Se realizó un trabajo de investigación para estudiar el desarrollo de dependencia física. En este estudio, se suministró a distintos grupos de ratas benzodiazepinas, zopiclona y zuriclone (otra ciclopirrolona). Al interrumpir el tratamiento, se estudió en cada grupo la sensibilidad de los receptores mediante un agonista inverso parcial, no habiéndose encontrado modificaciones en las ratas tratadas con ciclopirrolonas. Los autores sugieren, basados en estos datos, que este nuevo grupo de drogas no inducirían dependencia física en las ratas.

En trabajos destinados a evaluar el potencial abusivo de la zopiclona en pacientes alcohólicos y adictos a sustancias psicoactivas, éstos se mostraron "insatisfechos" con la droga y poco interesados en su consumo.

En otros estudios, para evaluar su interacción con el alcohol se les suministró a los pacientes una sustancia a la mañana siguiente de haber ingerido zopiclona. Las evaluaciones psicomotoras no arrojaron resultados significativamente distintos de los obtenidos cuando tomaban alcohol solamente.

Las drogas que afectan el vaciamiento gástrico pueden influir sobre la actividad hipnótica de la zopiclona.

Con respecto a las dosis y a su administración, lo habitual es un comprimido de 7,5 mg de zopiclona, 30-60 minutos antes de acostarse. Dosis mayores que 10 mg incrementan los efectos adversos sin aumentar significativamente la eficacia.

Los pacientes psiquiátricos internados pueden requerir dosis mayores.

Debe reducirse la dosis en caso de daño hepático, mientras que no sería necesario disminuirla en pacientes con fallas renales moderadas o leves. Si bien los efectos de *hang-over* son mínimos, se ha de advertir a los pacientes sobre posibles fallas en su alerta y su rendimiento psicomotor.

### b) Imidazopiridinas

Las imidazopiridinas constituyen una nueva clase química y terapéutica de fármacos, con efectos sobre el sueño y la ansiedad. Poseen selectividad para los subtipos de receptores omega del complejo receptor GABA-A. Las dos imidazopiridinas que se utilizan actualmente en la clínica son el zolpidem y el alpidem.

El zolpidem es altamente selectivo para el subtipo receptor omega 1. Poseen este tipo de receptor la sustancia gris y el cerebelo. En cambio, el omega 2 tendría una distribución mayor en la médula espinal (cuadro 8).

Este tipo de acción sobre los receptores omega determina el perfil farmacológico del zolpidem. Tiene acciones predominantemente hipnóticas y sedantes, más que miorrelajantes y anticonvulsivantes.

La selectividad del zolpidem para el subtipo de receptor omega 1, junto con

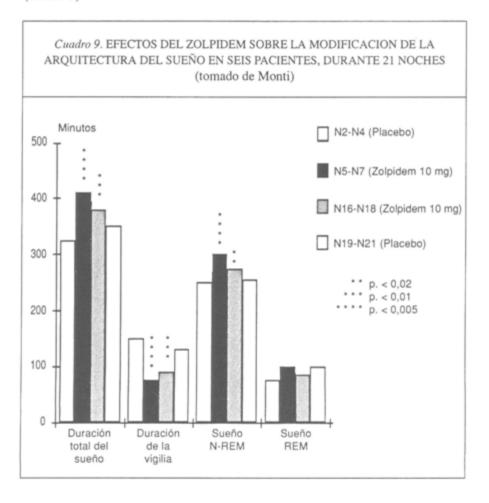
una actividad altamente intrínseca, sugieren que la activación de este tipo de receptores puede ser importante para la actividad de las drogas hipnóticas.

El alpidem, en cambio, tiene una afinidad para los subtipos omega 1 y 3, y no para el omega 2. La selectividad por el receptor omega 1, con una muy baja actividad intrínseca, parece asociarse a su acción ansiolítica selectiva. Tiene una gran afinidad por el receptor omega 3, pero el rol de éste permanece aún desconocido.

Se diferencia de las BZD hipnóticas por sus propiedades hipnoselectivas específicas. El efecto sedativo no se asocia a una actividad miorrelajante o atáxica (1, 16).

No se produce taquifilaxia con la administración prolongada.

El zolpidem reduce el tiempo de latencia y aumenta la duración total del sueño. Prolonga el estadio 2 (de sueño leve), el 3 y 4 (profundo) de la fase N-REM (cuadro 9).



En comparación con otras BZD, prolonga la duración de los estadios 3-4 del N-REM y no influye sobre el estadio 1 (22).

En un estudio efectuado en pacientes psiquiátricos internados, se observó que no modifica la cantidad de despertares nocturnos, en comparación con el placebo administrado.

Desde el punto de vista farmacocinético, presenta una biodisponibilidad del 70 %, y su concentración plasmática máxima varía entre media y tres horas. Su vida media es de 2.4 horas.

La fijación a las proteínas plasmáticas es del 92 %. Es excretado, como metabolito inactivo, en un 53 % por orina y en un 37 % por las heces.

En los ancianos con reducción del clearance, se recomienda utilizar la mitad de la dosis.

Los efectos colaterales son dosis-dependientes y predominan principalmente los síntomas de astenia, náuseas, vómitos, cefaleas, temblores y sensación de ebriedad. Pasa a la leche materna (17, 22).

Comparando los efectos de 10 mg de zolpidem con 0,5 mg de triazolam, se ha demostrado que son efectivamente seguros y que ambos aumentan la duración del sueño durante el período de tratamiento, sin disminuir su eficacia hasta los 90 días.

Los hipnóticos de corta duración zolpidem y triazolam no tienen efectos importantes sobre los gases en la sangre arterial, ni tampoco influyen sobre el control de la respiración de los pacientes conscientes con severo EPOC, en comparación con los hipnóticos de vida media larga que llevan, generalmente, a un deterioro de la función respiratoria.

La dosis de 5 mg de zolpidem para los gerontes ha demostrado ser eficaz en comparación con la de 0,25 mg de triazolam.

#### CLASIFICACION DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO

El Comité de Clasificación de la Asociación de Trastornos del Sueño (Apéndice E, DSM-III) ha efectuado la siguiente agrupación clínica:

- A. Trastornos del inicio y mantenimiento del sueño (TIMS)
  - Psicofisiológico
    - a. Transitorio y situacional
    - b. Persistente
  - Asociado a
    - -Desórdenes psiquiátricos
      - a. Trastornos de la personalidad
      - b. Trastornos afectivos
      - c. Psicosis funcionales

- 3. Asociado a:
  - -Uso de drogas y alcohol
    - a. Tolerancia a (o abstinencia de) depresores del SNC
    - b. Uso sostenido de estimulantes del SNC
    - c. Abstinencia sostenida de otras drogas
    - d. Alcoholismo crónico
- 4. Asociado a
  - —Alteraciones de la respiración
    - a. Apnea del sueño
    - b. Síndrome de hipoventilación alveolar
- 5. Asociado a
  - -Mioclonías y síndrome de piernas inquietas
    - a. Mioclonías nocturnas
    - b. Síndrome de piernas inquietas
- 6. Asociado a
  - -Otros medicamentos, tóxicos y cambios en las condiciones ambientales
- 7. TIMS de la infancia
- 8. Asociados a
  - —Otras condiciones de TIMS
    - a. Interrupción repetida del sueño REM
    - b. Trazado polisomnográfico atípico
    - c. No especificados en otro lugar
- Sin anormalidades de los TIMS
  - a. Que duermen poco (short sleepers)
  - b. TIMS especificados de otra forma

# B. Trastornos por somnolencia diurna excesiva (SDE)

(Clasificados de forma similar a los TIMS)

- 6. Narcolepsia
- 7. Hipersomnia idiopática del SNC
- Asociado a
  - -Otras condiciones médicas, tóxicas y ambientales
- 9. Asociado a
  - —Otras condiciones de SDE
    - a. Síndrome de SDE intermitente
      - i. Síndrome de Klein-Levin
      - ii. Síndrome asociado a trastorno premenstrual
    - b. Sueño insuficiente
    - c. Sueño de la embriaguez
    - d. No especificado en otros apartados
- 10. SDE sin anormalidades
  - a. Dormilones (long sleepers)

- b. SDE subjetivo sin hallazgos objetivos
- c. No especificado en otros apartados
- C. Parasomnias. Disfunciones asociadas al sueño, estados de sueño o despertares parciales
  - 1. Sonambulismo
  - Terrores nocturnos
  - Enuresis
  - Otras disfunciones
    - a. Ataques de ansiedad
    - b. Convulsiones epilépticas durante el sueño
    - c. Bruxismo durante el sueño
    - d. Jactatio Capitis Nocturnus
    - e. Parálisis familiar del sueño
    - f. Tumescencia peniana durante el sueño
    - g. Erección dolorosa durante el sueño
    - h. Hemicrania crónica paroxística
    - i. Síndrome de deglución anormal nocturna
    - i. Asma durante el sueño
    - k. Síntomas cardiovasculares durante el sueño
    - Reflujo gastroesofágico durante el sueño
    - m. Hemoglobulina paroxística nocturna
    - n. Hallazgos polisomnográficos atípicos
    - o. No especificados en otros apartados.

Dentro de los TIMS, en el insomnio psicofisiológico existe un estado de alerta interno sin psicopatología concomitante. Difiere, por lo tanto, del vinculado a la ansiedad generalizada, la fobia, el síndrome obsesivo-compulsivo, los ataques de pánico, la depresión mayor o las distimias.

El paciente reacciona al estrés con aumento de alerta que se traduce en agitación, tensión muscular y vasoconstricción cutánea. Hipervalora su capacidad para dormir.

Se establece un círculo vicioso, donde la incapacidad para conciliar el sueño incrementa la agitación y el alerta fisiológico.

Se observa en el 15 % de los pacientes que consultan por dificultad para conciliar o mantener el sueño. Cuando no es tratado, puede persistir y hacerse crónico.

En el insomnio de la niñez, el trastorno se vincula a una alteración del control neurológico del sueño y la viglia. No hay, inicialmente, alteración psicológica ni psiquiátrica. Con frecuencia, se halla asociado a dislexia e hiperquinesia durante la infancia y/o adolescencia.

Esta forma de insomnio persiste durante toda la vida y se acompaña por alteraciones del humor, de la concentración y de la atención. Puede haber fatiga duran-

te las horas del día. Estos pacientes suelen usar cantidades excesivas de hipnóticos y alcohol para conciliar el sueño.

Los insomnios asociados a afecciones psiquiátricas pueden a veces presentar asociada una somnolencia diurna excesiva. En general, existe una marcada dificultad para conciliar el sueño, especialmente en la psicosis. Suelen observarse inversiones en el ciclo día-noche.

En la depresión mayor, la distimia depresiva y el síndrome maníaco-depresivo tiende a predominar el insomnio.

En la depresión atípica hay hipersomnia.

La depresión mayor y la distimia depresiva se caracterizan polisomnográficamente por un acortamiento de la latencia del sueño REM y un aumento de la densidad de los movimientos oculares. Hay disminución del sueño de ondas lentas, aumento de latencia para el comienzo del sueño no-REM y aumento del número de despertares nocturnos.

En la ansiedad generalizada, la fobia simple, la fobia social, el síndrome obsesivo-compulsivo y el síndrome de estrés postraumático el paciente presenta insomnio junto con su restante sintomatología y, con menos frecuencia, somnolencia diurna excesiva. El trastorno del sueño tiene una evolución temporal paralela a la de la afección psiquiátrica.

Desde el punto de vista polisomnográfico se observa aumento del sueño y de la frecuencia y duración de los despertares. Clínicamente, no existe evidencia de coexistencia de una afección somática o de otros trastornos psiquiátricos que los ya señalados.

Los ataques de pánico pueden acompañarse por despertares bruscos durante el sueño, o de insomnio.

El trastorno del sueño vinculado al uso crónico de hipnóticos se caracteriza por la presencia de insomnio y de somnolencia diurna excesiva. Se observa en pacientes que han utilizado hipnóticos durante períodos relativamente prolongados, y se vincula al desarrollo de tolerancia a su efecto terapéutico. La tolerancia se debe a un cambio en el receptor, que aumenta su afinidad por las sustancias agonistas parciales y la disminuye por los agonistas totales, haciendo necesarias dosis más altas para lograr un mismo efecto terapéutico. Ese cambio en el receptor comenzaría a los 21 días de iniciado el tratamiento con hipnóticos de tipo benzo-diazepínico.

También puede deberse a la suspensión brusca de un hipnótico (síndrome de abstinencia), especialmente con las BZD.

El insomnio vinculado al alcoholismo crónico se caracteriza por aumento de la duración y del número de despertares nocturnos, los cuales se inician especialmente durante los períodos de sueño REM.

El insomnio relacionado con el uso de psicoestimulantes se observa en pacientes adictos a las anfetaminas, la cocaína y los anorexígenos. Es de índole severa y se puede acompañar de somnolencia diurna excesiva.

El insomnio por apnea obstructiva del sueño se caracteriza por episodios frecuentes de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño, asociado a una disminución de la oxigenación de la sangre. Son frecuentes los ronquidos y la cefalea matinal. Su incidencia es mayor en hombres adultos (40-60 años) con sobrepeso. En la mujer se observa habitualmente durante el climaterio.

El registro polisomnográfico nocturno (variables del sueño + respiración toraco-abdominal + flujo aéreo nasal + grado de saturación del oxígeno arterial) pone en evidencia la presencia de por lo menos 5 apneas de 10 o más segundos de duración por hora, y de despertares frecuentes vinculados a ellas (10).

En el niño, la presencia de apneas del sueño están frecuentemente vinculadas a patologías orofaríngeas.

El insomnio por movimientos periódicos de los miembros durante el sueño es provocado por sacudimientos repetitivos y estereotipados de los miembros inferiores, que pueden persistir durante horas y se acompañan de despertares frecuentes. El motivo de consulta habitual de estos pacientes es la somnolencia diurna excesiva.

La narcolepsia es una afección que se caracteriza por somnolencia diurna excesiva o catalepsia, y otros síntomas vinculados al sueño REM, como atonía y alucinaciones hipnagógicas. Tiene una latencia de comienzo de sueño disminuida, siempre menor que 20 minutos.

Los últimos hallazgos indican que su etiología podría estar vinculada a una disminución en el número de receptores noradrenérgicos alfa-1 en la corteza frontal y en la amígdala. Sería una afección por alteración genética, donde estaría implicado el MHC-Clase II gen (18).

La hipersomnia recurrente se caracteriza por episodios de hipersomnia, separados por períodos de semanas o meses. La forma más conocida es el síndrome de Klein-Levin, donde los episodios de hipersomnia se acompañan por consumos compulsivos de grandes cantidades de alimentos, hipersexualidad, agresividad, desorientación, confusión y alucinaciones.

Los TIMS y los síndromes por somnolencia diurna excesiva constituyen las disomnias que pueden presentarse clínicamente como insomnio o somnolencia. Es frecuente que el paciente con insomnio crónico acuse también cierto grado de somnolencia diurna excesiva.

Esta diferenciación es importante para determinar el tratamiento, ya que los hipnóticos estarán indicados en el insomnio psicofisiológico y en el idiopático, pero contraindicados en la narcolepsia, en la hipersomnia de origen postraumático o vinculada a una apnea del sueño.

Los trastornos del sueño vinculados a su inadecuada higiene se caracterizan por aumento de la latencia para el comienzo del sueño y aumento de despertares.

Se los vincula frecuentemente al uso de bebidas con cafeína (café, mate, té, bebidas tipo cola) y tabaco poco antes de ir a la cama. El ejercicio físico intenso en

las últimas horas de la noche puede producir insomnio, no así la actividad sexual, que es un buen inductor del sueño.

El dormir en un ambiente poco confortable (colchón inadecuado, temperatura alejada de la franja de confort térmico, ruido, luz excesiva, mudanzas recientes) suele dar origen a los trastornos del inicio y mantenimiento del sueño transitorio.

Otra clasificación útil es la que ordena los trastornos del sueño según su duración:

- a) El insomnio transitorio en personas con sueño normal. No persiste más de tres días, vinculado a situaciones como jet lag y a dormir en un ambiente extraño.
- b) El *insomnio de corta duración*. No se extiende más allá de tres semanas. Relacionado por lo general con dolencias de tipo somático, situaciones recientes de estrés, duelo o cambios de trabajo.
- c) El insomnio de larga duración o crónico. Se mantiene durante meses o años. Es el que se vincula a las afecciones psiquiátricas, la dependencia al uso de psicofármacos o al alcohol, y a las afecciones médicas como la diabetes, el hipertiroidismo y la fibromiositis.

# TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL INICIO Y MANTENIMIENTO DEL SUEÑO (TIMS)

Ante un paciente con quejas subjetivas de TIMS, la entrevista es el instrumento idóneo para efectuar el diagnóstico. La entrevista deberá completarse siempre con información de la pareja, si es posible. Debe incluir:

- a. Diferenciación entre insomnio de conciliación, de mantenimiento, despertar precoz o combinación de ellos.
- b. Circunstancias en que comenzó el trastorno.
- c. Duración, progresión y frecuencia de los síntomas.
- d. Factores que agravan o mejoran el cuadro.
- e. Síntomas diurnos (fatiga, somnolencia, disminución del rendimiento).
- Características de la higiene del sueño.
- Repercusión del trastorno en la vida del sujeto, intentos terapéuticos y respuestas a ellos.

Si todos estos síntomas han aparecido tres semanas antes de la evaluación como máximo se estará frente a un TIMS transitorio; si tienen más de tres semanas de evolución será un TIMS persistente.

Dentro de éstos encontramos los pseudoinsomnios, que constituyen entre el 5 y 10 % de las unidades intensivas. La confirmación de un TIMS debe ir seguida de la determinación de sus factores causales.

Si se trata de un TIMS con causa determinada (uso o abuso de sustancias, afecciones médicas, mala higiene del sueño) el tratamiento será causal.

De lo contrario, si no existiera causa se procederá a la administración de un hipnótico benzodiazepínico (imidazopiridina o ciclopirrolona de forma indistinta), elegido de acuerdo con su vida media, efectos colaterales y afecciones acompañantes del trastorno.

Se debe reevaluar al paciente a los 15 días, y se aconseja un tratamiento de alrededor de tres semanas, evitando exceder los tres meses, por los fenómenos de tolerancia (véase cuadro 6 del capítulo "Psicofármacos ansiolíticos").

Lo importante es dejar que el hipnótico siga siendo hipnótico. Una forma de evitar la dosis plena cada noche es sostener un esquema de posología variable. Por ejemplo, primera y segunda noche, un comprimido; tercera noche, medio comprimido; cuarta noche, un cuarto de comprimido; quinta y sexta noche, sin medicación.

Después se repite la secuencia. Lo importante es evitar el aumento de la dosis y la asociación de somníferos.

Si las dosis son excesivas, prescritas por largo tiempo y se emplean varios tipos de hipnóticos, el tratamiento debe hacerse con *wash out* y antidepresivos sedativos (mianserina, amitriptilina).

La suspensión debe ser siempre gradual, cambiando en primera instancia los hipnóticos benzodiazepínicos por benzodiazepinas de alta potencia, como el clonazepam. El objetivo será llegar, gradualmente, a la suspensión de la asociación de hipnóticos.

En el insomnio crónico, ya tratado y resistente, es útil recurrir a los antidepresivos sedantes, como la mianserina y el trazodone.

En los ancianos, una dosis baja de neurolépticos sedativos (prometazina, levomepromazina) suele ser útil y previene los efectos paradójicos de las benzodiazepinas, frecuentes a esa edad.

En el insomnio agudo reaccional conviene utilizar los hipnóticos más nuevos.

# TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS POR SOMNOLENCIA DIURNA EXCESIVA (SDE)

La SDE es la presencia de sueño que interfiere en horas no deseadas. En primera instancia es necesario discriminar si se trata de una auténtica hipersomnia, comprobando cuál es el tipo de ciclo que presenta el paciente.

El ciclo es la duración de los episodios sómnicos patológicos y el intervalo entre ataques sucesivos.

Así la SDE puede presentarse:

- con ciclo corto (crisis desde minutos hasta pocas horas e intervalo libre no más largo de 24 horas), y
- con ciclo largo (los episodios de hipersomnia duran desde un día hasta varias semanas, y el intervalo libre desde varias semanas hasta varios años).

En el diagnóstico de una SDE de ciclo largo es primordial establecer la etiología orgánica o funcional.

Es típica la patología cerebral orgánica, por lo cual se deben practicar estudios por radioimágenes (tumores del tercer ventrículo, antiguos traumatismos craneo-encefálicos, procesos meningoencefalíticos antiguos, alteraciones cerebrovasculares). Todas ellas son de tratamiento etiológico y, por lo tanto, de interconsulta neurológica.

Las SDE de ciclo largo, sin organicidad, deben estudiarse psicopatológicamente. En el hombre debe descartarse el síndrome de Klein-Levin. Son síntomas clave para el diagnóstico el inicio en la segunda década de la vida, bulimia, polidipsia, deshinibición sexual compulsiva. Suele evolucionar hacia la remisión espontánea en la tercera década.

El tratamiento psicofarmacológico de la hipersomnia es sintomático con antidepresivos IMAO (véase capítulo de "Psicofármacos antidepresivos").

En la mujer, un cuadro de hipersomnia periódica y bulimia ligado a la menstruación es el equivalente femenino del síndrome de Klein-Levin. Se puede intentar su tratamiento psicoterapéutico, por su estructura conversiva, combinado con anovulatorios.

Si la SDE es de ciclo corto es necesario diferenciar una auténtica narcolepsia de una hipersomnia no narcoléptica. En la narcolepsia, las crisis hipersómnicas son incoercibles, de poca duración, con antecedentes familiares y presencia de síntomas de disociación REM (catalepsia, parálisis de sueño, alucinaciones hipnagógicas e hipnopómpicas).

Se puede efectuar un test de latencia múltiple del sueño, que en los casos de narcolepsia presenta una latencia media de sueño de 4 minutos o menos, y como mínimo dos episodios de inicio de sueño en fase REM.

La determinación del HLA-DR2 es positiva en el 100 % de los casos.

La hipersomnia se trata con antidepresivos IMAO y la catalepsia, con tricíclicos.

#### MEDIDAS INESPECIFICAS FACILITADORAS DEL SUEÑO

Muchas de las medidas de uso popular facilitadoras del sueño no tienen una adecuada explicación fisiopatológica. Sin embargo, todas ellas tienden a producir un estado de sedación y relajación que ayuda a conciliarlo. Así se describen:

1. Vaso de leche tibia antes de acostarse

Se recomienda cenar con frugalidad a la hora habitual y llevar un vaso de leche tibia a la cama para tomarlo antes de dormir.

# 2. Posición de relajación en la cama

Un día cargado de situaciones psicológicamente "no resueltas" puede dar origen a contracciones musculares, localizadas o generalizadas.

La posición habitual será suficiente si no impide la relajación: de lo contrario se recomendará la posición de espalda. La música suave, la luz tenue y la lectura de un libro no ansiógeno contribuirán a aumentar la relajación.

 No se deberán tomar sustancias o medicamentos estimulantes por la noche

El café o el té después de la cena, si bien constituyen una necesidad para muchos pacientes, deberán eliminarse y cambiarse por infusiones digestivas o sedantes (por ejemplo, té de tilo).

Los medicamentos psicoestimulantes, como los antidepresivos desinhibidores, las gotas nasales con efedrina o sustancias similares, los antiasmáticos o antigripales que contengan vasoconstrictores, se administrarán con la merienda como última toma.

Copa de alcohol preferida (vino, whisky, coñac)

Si bien el alcohol ingerido en un ambiente tranquilo es inductor del sueño, en un medio de excitación induce una estimulación por desinhibición. Se ha podido comprobar que su ingestión provoca un insomnio medio (despertar durante la noche).

- 5. El ejercicio físico es conocido vulgarmente como un buen inductor del sueño. Se lo puede cuantificar de acuerdo con respuestas ergométricas. Se denomina equivalente metabólico (EMT) al consumo basal de un individuo en estado inactivo y sentado, que es de 3,5 ml de oxígeno/kg/minuto.
  - Posición sentada inactiva: 1 EMT
  - Actividad sexual: 5 EMT
  - Tenis no profesional: 7 EMT
  - Nadar 120 metros en 3 minutos: 9 EMT
  - Competencia de fútbol: 12 EMT

A diferencia de las actividades deportivas que son estimulantes, la actividad sexual no sólo sería un esfuerzo físico moderado sino que actuaría por otros mecanismos de descarga energética que provocarían relajación y necesidad de restaurar la energía a través de un sueño reparador.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Barthouil, P.: Insomnic et Imidazopyridenes, Amsterdam, Excerpta Medica, 1990.
- Chaudoir, P. J.; Bodkin, N. L.; O'Donnell, J.; Anderson, A. y Holland, R. L.: "A comparative study of zopiclone and triazolam in patients with insomnia", Int. Clin. Psychopharmacology, 5: (supl.) 21-27, 1990.
- Cook, P. J.: "Benzodiazepine hypnotics in the elderly", Acta Psychiatr. Scandinavica, 74: 149-158, 1986.
- Delahaye, C.; Ferrand, B.; Pieddeloup, C. y otros: "Marketing surveillance of zopiclone: interim analysis on the first 10.000 cases in a clinical study in general practice", *Int. Clin. Psychopharm.*, 5: (supl.) 131-138, 1990.
- Dement, W. C.: "Normal sleep, disturbed sleep, transient and persistent insomnia", Acta Psychiatr. Scandinavica, 74: (supl.) 41-46, 1986.
- Dettli, L.: "Benzodiazepines in the treatment of sleep disorders: pharmacokinetic aspects", Acta Psychiatr. Scandinavica, 74: (supl.) 9-19, 1986.
- Elie, R.; Lavoie, G.; Bourgouin, J. y Le Morvan, P.: "Zopiclone versus flurazepam in insomnia: prolonged administration and withdrawal", *Int. Clin. Psychopharmacology*, 5: 279-286, 1990.
- Elie, R.; Frenay, M.; Le Morvan, P. y Bourgouin, J.: "Efficacy and safety of zopiclone and triazolam in the treatment of geriatric insomniacs", *Int. Clin.* Psychopharmacology, 5: 39-46, 1990.
- Ferber, C.; Taillard, J. y Dealberto, M. J.: "Syndrôme d'apnées du sommeil. Aspects psychiatriques", L'Encéphale, 13: 361-367, 1992.
- Goa, K. y Heel, R.: "Zopiclone: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as an hypnotic", *Drugs*, 32: 48-65, 1986.
- 11. Hindmarch, I.: Zopiclone: Monograph, Manchester, ADIS International, 1990.
- Judd, L.; Ellinwood, E. y McAdams, L.: "Cognitive performance and mood in patients with chronic insomnia during 14 day use of flurazepam and midazolam", J. Clin. Psychopharmacology, 10: 565-665, 1990.
- 13. Krieger, J.; Perianu, M.; Bertagna, C.; Mangin, P. y Kurtz, D.: "Hypnotic Benzodiazepines: Relationship between sleep parameters and pharmacokinetics of loprazolam", *Drugs*, 3: 143-152, 1983.
- Kripke, D.; Hauri, P.; Ancoli-Israel, S. y Roth, T.: "Sleep evaluation in chronic insomniacs during 14 day use of flurazepam and midazolam", J. Clin. Psychopharmacology, 10: 32S-43S, 1990.
- Lader, M.: "Les effets psychologiques du alpidem", Symposium Ananxyl, Estrasburgo, octubre de 1990.
- Lavoisy, J.; Zivkovic, B.; Benavides, J.; Perrault, G. H. y Robert, P.: "Apport du zolpidem dans la prise en charge des troubles du sommeil", L'Encéphale, 13: 379-392, 1992.

- Mamelak, M.: "A perspective on narcolepsy", L'Encéphale, 13: 347-351, 1992.
- Moizeszowicz, J.; Cúneo, G. y Guitelman, A.: "Evaluación del insomnio por escalas de autoadministración. Efectividad de un nuevo hipnótico benzodiazepínico soluble", Semana Médica, 149: 116-120, 1976.
- Moizeszowicz, J.: "Evaluación de la fase IV eficacia y tolerancia de una BZD hipnótica (Loprazolam) en 429 pacientes con insomnio", Rev. Argentina de Psicopatología, 2: 21-26, 1991.
- 20. Moizeszowicz, J.: "Actualización psicofarmacológica de antidepresivos y benzodiazepinas", 2ª parte, Rev. Argentina de Psicopatología, 2: 18-27, 1991.
- Monti, J.: "Effects of Zolpidem on sleep in insomniac patients", Actas del V International Congress of Sleep Research, Copenhague, junio de 1987.
- 22. Monti, J.: "El insomnio y su tratamiento", Vértex, Rev. Argentina de Psiquiatría, 4: 2 (supl.) 17-21, 1993.
- 23. Moskowitz, H.; Linnoila, M. y Roehrs, T.: "Psychomotor performance in chronic insomniacs during 14 day use of flurazepam and midazolam", *J. Clin. Psychopharmacology*, 10: 445-545, 1989.
- 24. Nicholson, A., y Stone, B.: "Imidazobenzodiazepines: Sleep and performance studies in humans", *J. Clin. Psychopharmacology*, 3: 72-75, 1983.
- 25. O'Hanion, J. F. y Volkers, E.: "Hypnotics and actual driving performance", *Acta Psychiat. Scandinavica*, 74: 95-104, 1986.
- Oliver, B.; Tul, M.; Mos, J.: "Serotoninergic Receptors in anxiety and aggression. Evidence from animal Pharmacology", *Human Psychopharmacology*, 6: 573-575, 1991.
- 27. Perfil, E. D.: "Psicofármacos", Revista Noticias, 14: nº 774, 1991.
- 28. Roffwarg, H. y Erman, M.: "Evaluation and diagnosis of the sleep disorders; implications for psychiatry and other clinical specialties", *Annual Review*, 4: 294-297, 1990.
- Sateia, M.; Hauri, P.; Kirpke, D. y Roehrs, T.: "Clinical safety of flurazepam and midazolam during 14 day use in chronic insomniacs", J. Clin. Psychopharmacology, 10: 28S-31S, 1990.
- 30. Touchon, J.: "Induction du sommeil", L'Encéphale, 13: 369-377, 1992.
- 31. Wheatkley, D.: "Insomnia in general practice: the role of temazepam and a comparison with zopiclone", Acta Psych. Scandinavica, 74: 142-148, 1986.
- 32. World Psychiatric Association: "Task force on sedative-hypnotics", *Boletín 3*, junio de 1992.

#### Capitulo 5

#### PSICOFARMACOS ANTIDEPRESIVOS

#### INTRODUCCION

Hay un amplio uso del término "depresión", dentro y fuera del ámbito de la salud mental. En el lenguaje lego muchas veces se lo considera sinónimo de "tristeza"; en fisiología suele indicar disminución de una función dada (por ejemplo, depresión respiratoria); pero también se encuentran significados topográficos, económicos, etcétera.

En psiquiatría se lo puede entender como *síntoma* (trastorno afectivo orgánico o depresión en una esquizofrenia), como *síndrome* (conjunto de signos y síntomas que se supone evolucionan interrelacionadamente) o como *enfermedad* (interrelación de presupuestos etiológicos, patogénicos y evolutivos).

El síndrome depresivo se caracteriza por un humor triste o disfórico, por un cambio psicomotor —que oscila desde la inhibición de la iniciativa y de los pensamientos hasta la agitación o inquietud ansiosa—, y por sentimientos de autorreproche. Puede estar acompañado o no por síntomas somáticos (constipación, cefaleas, etc.) y, en ocasiones, por crisis psicóticas, con ideas delirantes y alucinaciones. A lo largo del tiempo, los estados depresivos han recibido diversas denominaciones: melancolía; depresión endógena, reactiva, psicógena, neurótica, psicótica; enfermedad maníaco-depresiva, unipolar, bipolar, etcétera.

#### DEPRESION

## Consideraciones etiológicas

Pese a la gran difusión de esta patología, se carece aún de un modelo etiológico que dé cuenta, de forma satisfactoria, de su multiplicidad clínica y evolutiva (cuadro 1).

Sigue siendo difícil saber por qué ciertos individuos, frente a determinadas pérdidas (duelos), reaccionan con una depresión persistente, que puede incluso llevarlos al suicidio, mientras que la mayoría de las personas, transcurrido un lapso, superan la crisis y continúan normalmente su vida, sin necesidad de tratamiento.

DE LOS T  Características clínicas y neuroquímicas	RASTO	RNOS AFECTIVOS  Tipo de respuestas a a pruebas psicofarmac	
Psicodinámica Factores desencadenantes	=-?	A los antidepresivos	+ (30 % switch)
Historia familiar Manía Suicidio	+ +	Al carbonato de litio  • étapa aguda  • etapa profiláctica  Al magnesio	+ +
Alcoholismo	+-	A la L-dopa	+ recimiento)↓
Genética Cromosoma Grupo sanguíneo Enzimas	+ + +	A la anfetamina o metilfenidato A la dexametasona (45 % no responde)	+ + (no inhibe)
Neuroquímica Feniletilamina Acido 5-hidroxiindolacético Metoxihidroxifeniletilglicol Acido homovanílico	↑↓ ↑↓ ↓↑ ↑?	A la TRH (25-35 % responde)  A la clonidina  • MOPEG  • H. de crecimiento	+ (TSH↓) ↓
Acido dihidroxifenilfenilacético MAO en plaquetas COMT en eritrocitos	↑? ↓ ↓	A la bromocriptina  • Prolactina	<b>1</b>
17-hidroxicorticoides	1	A la fisostigmina	↑ ↑ ↑
		A la electroconvulsoterapia  • En riesgo suicida  • En manía	++-

Además, la depresión severa que sucede a una pérdida a menudo no se diferencia —sintomatológicamente— de la depresión farmacológicamente inducida. Se sabe que se puede producir en los monos rhesus el mismo síndrome al separarlos de sus pares o al inyectarles sustancias que disminuyen las monoaminas límbicas (3).

La literatura psicológica sobre la depresión es muy abundante. En cambio, desde el punto de vista neuroquímico, recién a partir de 1960 se produce un gran auge en el estudio de las hipótesis biológicas, debido, fundamentalmente, al descubrimiento de posibles mecanismos de acción de los antidepresivos (8).

Así, se comenzó postulando que ciertos enfermos con depresión tenían niveles bajos de catecolaminas o de serotonina en el sistema nervioso central, lo que podía ser revertido justamente por los antidepresivos. Desde ya que aproximaciones

	OGENICOS DEL TRASTORNO DEPRESIVO lo de Akiskal, 1985)
Factores etiológicos	Ejemplos
Estrés biológico     Trastornos afectivos orgánicos     Factores que afectan     el biorritmo	Reserpina, hipotiroidismo, cáncer Fotoperíodo, posparto, premenstruo
Estrés psicosociales     — Agudos     — Crónicos	Pérdidas, descensos sociales, cambios rápidos Trastornos psiquiátricos crónicos, enfermedades incapacitantes
Historia vital	Pérdida precoz de uno de los padres, crianza vivenciada como poco "cálida"
Disposición genética	Trastorno bipolar: 75 % de concordancia en monocigóticos
Organización de la personalidad     Carácter  — Temperamento	Inseguridades, preocupaciones obsesivas, auto- estima disminuida, dependencia, incompetencia social, introversión, esquemas cognitivos dis- funcionales Personalidades distímicas, ciclotímicas
TRASTO	vía final común RNO DIENCEFALICOS IES CLINICAS Y BIOLOGICAS

como la relatada resultan demasiado simplistas, aunque se las evalúe desde la misma perspectiva biológica.

Son insostenibles los enfoques que se basan en pretender que factores de un único dominio (biológico, psicológico o social) son los responsables de la aparición del trastorno.

Desde el punto de vista biológico, por ejemplo, la reserpina, conocido reductor del *pool* de catecolaminas, en cuya acción depresógena se basaron los primeros enfoques teóricos sobre la biología de la depresión, no la produce en el 85 % de los sujetos sometidos a su acción (60, 105).

Desde el punto de vista psicológico se conoce que una gran proporción de los duelos por fallecimiento de familiares queridos no se complica con depresión; la pérdida de uno de los padres en la infancia falta en 2/3 de las depresiones.

Desde el punto de vista social, no se puede determinar con facilidad si el descenso en la escala social es causa o consecuencia de los pródromos depresivos, y así sucesivamente se puede continuar sin hallar una causa que sea necesaria y suficiente (cuadro 2).

No obstante, la tasa de recuperación con tratamientos biológicos es alta (60 a 80 % según el tipo de tratamiento), lo que implica que este tipo de terapias actúa sobre un denominador más o menos común, a pesar de la diversidad de maneras o caminos etiológicos probables.

La teoría etiopatogénica de Akiskal y McKinney, que representa un serio intento de integración, explica la depresión como el resultado —o contracara clínica— de varios procesos que se interrelacionan dinámicamente entre sí y convergen en una "vía final común psicobiológica" en aquellas áreas del diencéfalo que modulan el humor, la activación o *arousal*, la función psicomotora y la motivación. En esta vía final común efectuaría el antidepresivo su acción correctora (cuadro 2) (4).

#### Clasificación

Las clasificaciones de las depresiones han implicado, históricamente, una toma de posición ante dos cuestiones interrelacionadas: la existencia de uno o varios trastornos depresivos y la delimitación del aspecto endógeno.

Sin considerar las depresiones sintomáticas, durante largo tiempo se ha discutido la unicidad de las depresiones, entre dos posturas o modelos principales:

El modelo continuo o dimensional supone que las distintas exteriorizaciones clínicas representan meramente diferencias de gravedad de un solo trastorno. Este modelo estuvo defendido, en principio, por la escuela psiquiátrica inglesa, por las corrientes psicodinámicas y, más tarde, por los enfoques cognitivistas. Para este tipo de orientación, la diferencia entre

- una depresión psicótica —manifiestamente delirante— y una depresión reactiva o neurótica es que la primera es más grave.
- El modelo categórico o tipológico postula que distintas presentaciones clínicas implican diferentes trastornos. Prefigurado por Kraepelin, aparece con fuerza dogmática en la escuela alemana de Heidelberg, y da pie a la dicotomía entre depresiones endógenas o vitales y reactivas. Ambas posturas derivan, en última instancia, de la añeja controversia psiquiátrica entre nominalismo y realismo (69).

El concepto "endógeno" indicaba que la aparición de los síntomas no estaba ligada a factores externos sino en relación directa con factores internos, presumiblemente biológicos, complementándose con la noción de que su cuadro clínico debía ser más o menos característico, por lo común más severo.

A partir de 1962, Leonhardt y otros y Angst y Perris establecen con sus investigaciones la distinción categorial entre depresiones unipolares y bipolares, distinción que por sus características clínicas, evolutivas y terapéuticas ha terminado por conquistar una mayoritaria aceptación internacional. La discusión entre los modelos dimensional y categórico se trasladó, entonces, al campo de las depresiones unipolares (6, 78, 104).

Sin embargo, el concepto de lo "endógeno" se tornó muy complejo de delimitar en el caso de los trastornos unipolares. Alrededor del 40 % de las depresiones llamadas endógenas reconocen precipitantes psíquicos, y esto sin tener en cuenta los fenómenos inconscientes (como duelos antiguos reactivados por cualquier tipo de situación vital). De allí la aparición de términos como "distímia endorreactiva" de Weitbrecth o "depresión endogenomórfica", de Donald Klein.

Sólo a partir de 1980, con la publicación del *DSM-III*, donde no se postulan los trastornos mentales con límites cerrados, se pudo comenzar a hablar de una fenomenología común en la psicopatología y la psiquiatría internacional de la depresión. Pretendidamente ateórico, es en realidad empiricista: hace abstracción de los fenómenos psicodinámicos (es decir, del conflicto o procesos entre las distintas instancias del aparato psíquico —yo, superyó, ello— o consciente *vs.* inconsciente), pero ha permitido que, pese a las diferencias teóricas, los psiquiatras se pongan de acuerdo en lo que describen.

Desde el punto de vista de la psicofarmacología, fue un avance sustancial al poder comparar las investigaciones clínicas de distintos países. Cabe acotar que la inmensa mayoría de los trabajos de investigación clínica sobre efectos de los antidepresivos utiliza los criterios de los DSM-III-R y DSM-IV en vigencia.

La clasificación del *DSM-III-R* reconoce la bipartición entre unipolares y bipolares, con lo que postula una perspectiva categórica. En lo que respecta a las unipolares, se torna decididamente dimensional: la diferencia entre depresión mayor y distimia es sólo de grado, y la "melancolía" queda meramente como una notación adicional (cuadro 3) (60).

Cuadro 3. SUBCLASIFICACION DEL EPISODIO DEPRESIVO MAYOR SEGUN EL DSM-III-R		
ravedad Características del ciclo		
Leve     Moderado     Grave sin síntomas psicóticos     Psicótico	Crónico Tipo melancólico Con patrón de aparición estacional	

El ICD-10, para cuya redacción los expertos europeos realizaron un esfuerzo considerable, muestra aceptación por los principios clasificatorios norteamericanos y divide a las depresiones unipolares en severas y leves. Con respecto a la delimitación de lo endógeno, prácticamente desaparece, limitándose a consignar, en las depresiones "severas", que están acompañadas de "los llamados síntomas biológicos o endogenomórficos".

Por todo esto se puede afirmar que se está asistiendo, en el campo de lo unipolar, al retorno de la perspectiva unitaria y al desvanecimiento de los límites entre lo endógeno y lo reactivo o neurótico.

#### Teorías biológicas

# Teoría de las aminas biógenas

La teoría que sostiene la depleción de noradrenalina y/o serotonina como fisiopatogénesis de la depresión está basada en que las drogas que inducen depleción monoamínica, como la reserpina y la alfa-metil-paratirosina, pueden generar estados depresivos en humanos. Por otra parte, otros fármacos son capaces de incrementar la disponibilidad de dichos neurotransmisores en la sinapsis y mejorar o inhibir síntomas depresivos. Estos efectos pueden provocarse por los tricíclicos clásicos, por los inhibidores de la recaptación serotoninérgica o por la inhibición de la MAO.

Schildkraut la denominó "hipótesis catecolamínica de los desórdenes afectivos", suponiendo que las depresiones, o buena parte de ellas, estaban asociadas a una deficiencia de catecolaminas, particularmente noradrenalina. Adelantó que tal disminución podría deberse a diversos factores como fallas en la síntesis, exceso del catabolismo o pérdida de la sensibilidad de los receptores. El mayor metabolito de la noradrenalina (NA) en el cerebro humano es el MOPEG (3-metoxi-4-hidroxifenilglicol). Se lo puede detectar en orina, habiendo llegado a suponerse que el

MOPEG urinario tenía procedencia cerebral en una proporción de alrededor del 50 % al 80 % (123).

Las primeras determinaciones en pacientes bipolares arrojaron resultados disminuidos en la fase depresiva y más altos que los controles en la fase maníaca. En el caso de los unipolares, se encontraron pacientes con niveles altos y otros con MOPEG bajo, como si existiera una subdivisión (123).

La hipótesis serotonínica o indolamínica de la depresión ha sido formulada de diversas maneras. Además del modelo equiparable al del déficit noradrenérgico, se ha propuesto también que su deficiencia aumenta la vulnerabilidad tanto a la depresión como a la manía, más precisamente de una hipótesis "permisiva", en la que su déficit haría factible la descompensación psíquica ante un aumento de NA (manía) o su disminución (depresión).

Los primeros estudios *post mortem* de cerebros de deprimidos suicidas dieron pruebas de una disminución del contenido de serotonina (5-HT), lo cual ha sido confirmado en las investigaciones ulteriores, aunque, como se verá, ello resultó ser independiente de la presencia o no de depresión (120).

Las mediciones del ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA, principal metabolito de la 5-HT) en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con depresión permitieron determinar que estaba disminuido en un grupo de ellos (98).

A fines de la década del 70 se había perfilado, pese a múltiples críticas de tipo metodológico, la división entre depresiones "noradrenérgicas" y "serotoninérgicas", según el presupuesto respectivo de su hipofunción. Esta bipartición etiológica tuvo larga influencia en nuestro país.

Las evidencias que apoyaban esta hipótesis eran las siguientes (cuadro 4):

Cuadro 4. TEORIA NEUROQUIMICA BIPARTITA DE LA DEPRESION DE LOS AÑOS 1980		
Depresión noradrenérgica Depresión serotoninérgica		
MOPEG bajo	MOPEG alto o normal	
• 5-HIAA alto o normal	• 5-HIAA bajo	
<ul> <li>Respuesta anímica favorable a una dosis de anfetamina</li> <li>Mejora con AD inhibidores de recaptación NA</li> <li>No mejora con AD inhibidores de recaptación 5-HT</li> </ul>	<ul> <li>Respuesta indiferente o disfórica a una dosis de anfetamina</li> <li>Mejora con AD inhibidores de recaptación 5-HT</li> <li>No mejora con AD inhibidores de recaptación NA</li> </ul>	

- Los pacientes con 5-HIAA bajo en el LCR tendían a presentar niveles altos de MOPEG en orina y viceversa.
- El MOPEG bajo (hipotético déficit de NA) parecía predecir buena respuesta a la imipramina, predominantemente noradrenérgica in vitro, y mala respuesta a la amitriptilina, conocida como serotoninérgica.
- Se había encontrado que un nivel bajo de 5-HIAA en LCR (hipotético déficit en 5-HT) se asociaba a buena respuesta a la clomipramina (inhibidor de la recaptación de 5-HT). Inversamente, el 5-HIAA alto podría predecir respuesta a la nortriptilina (de acción predominante sobre NA).
- 4. La administración de dextroanfetamina, potente inhibidor de la recaptación NA, producía una mejoría transitoria en los deprimidos, que se correlacionaba con una buena respuesta ulterior a la imipramina o a la desimipramina. También se informó sobre una correlación entre este tipo de respuesta y MOPEG bajo.

Lamentablemente, más adelante aparecieron investigaciones que no permitieron sostener esta versión, tal como se la formulaba, y actualmente se hace bastante difícil describir un *corpus* teórico biológico coherente, tramado y de suficiente consenso.

# Noradrenalina y depresión

Se supuso que en la depresión había un déficit funcional de noradrenalina, y en la manía, un exceso. Se puede medir la función noradrenérgica a través de la misma NA y sus metabolitos, así como a través de la respuesta de sus receptores. El MOPEG, como se lo suponía de origen predominantemente central, ha sido el metabolito más estudiado.

Los problemas metodológicos relacionados con la producción del MOPEG han sido numerosos, debido a los factores inespecíficos que median en ella:

- su elaboración en el líquido cefalorraquídeo depende, mayoritariamente, de la médula espinal, por lo que su determinación dependerá de la altura a la que se realice la punción;
- su nivel plasmático requiere de determinaciones múltiples por sus variaciones circadianas;
- el dato aislado en la orina de 24 horas parecía ser un buen índice, pero resulta afectado por el sexo, la edad, la dieta, el consumo de tabaco y de

cafeína, de la posición corporal, del monto de ejercicio físico y de la hipotensión ortostática. Todo ello contribuye a disociar la producción central de la periférica ya que una parte, que proviene del cerebro, se convierte en ácido vanilmandélico (VAM) en la periferia, por lo que la contribución de producción central, medida en la orina, sería para algunos autores sólo del 20 % (24, 60, 136, 138).

En virtud de estas limitaciones, no sorprende que los hallazgos hayan sido tan contradictorios. A las primeras determinaciones, que lo encontraron descendido, le siguieron resultados normales, como fue el estudio multicéntrico realizado por el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos (82).

De investigaciones algo más recientes, en las que se utilizó espectroscopia de masa y medición concomitante de noradrenalina, surgen indicios opuestos a la suposición inicial: la función noradrenérgica podría estar en realidad aumentada. Este hecho sólo tiene explicaciones conjeturales: las mediciones más nuevas se han hecho en pacientes que, al acudir a centros terciarios, son en realidad más resistentes (52).

Del estudio efectuado en el líquido cefalorraquídeo de pacientes que luego se suicidaron por medios violentos, se halló, junto a una elevada concentración de MOPEG, una reducida de 5-HIAA (131).

Existiría un mayor acuerdo, aunque no de manera total, en que en los cuadros bipolares, la NA y sus metabolitos se encuentran aumentados en la fase maníaca, en comparación con la depresiva (41).

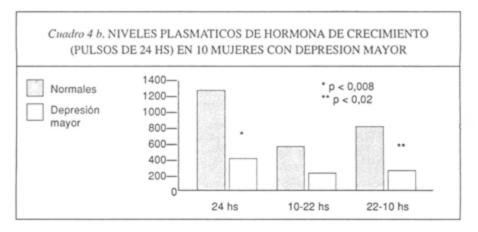
Se puede concluir, de acuerdo con Siever, que "las evidencias acumuladas no sugieren un descenso o incremento uniforme de la noradrenalina o sus metabolitos en los pacientes deprimidos en relación con los controles. Los datos serían más bien consistentes con la existencia de algunas formas de depresión bipolar asociadas a descenso de su liberación o metabolismo, y a algunas formas de depresión unipolar y de manías con la modificación opuesta".

De las pruebas psiconeuroendocrinológicas que se han intentado realizar para conocer el estado funcional de los receptores, se destaca netamente la prueba de clonidina-hormona de crecimiento (HC). La respuesta de la HC a la clonidina parece ser la más consistentemente alterada. Su disminución en la depresión dependería del receptor alfa-2 postsináptico. La característica de persistir alterada la respuesta luego de la recuperación no la hace un marcador de "estado" sino de vulnerabilidad biológica a la depresión (85).

La prueba no es totalmente específica, ya que aparece también aplanada en el desorden de pánico y en el trastorno obsesivo-compulsivo. Las consecuencias fisiopatogénicas de esta subsensibilidad del receptor no se conocen bien. Las respuestas mediadas por receptores beta son más difíciles de estudiar en el hombre.

En un estudio que hemos realizado donde se determinaron los pulsos de 24 horas de la hormona de crecimiento (HC) en 10 pacientes mujeres con depresión

mayor, se observó que presentaron menor secreción de HC en comparación con el grupo control ( $p \le 0,008$ ). Esta diferencia estadísticamente significativa se mantuvo durante el período nocturno comprendido entre las 22 y las 10 del día siguiente (p < 0,02). Al analizar el perfil secretorio de 24 horas no hubo diferencias significativas en el número total de pulsos diurnos, nocturnos y de 24 horas entre pacientes y controles (cuadro 4b) (146).



Al margen de las dificultades metodológicas señaladas, las explicaciones alternativas que se han intentado son:

- el sistema noradrenérgico no estaría en hipo o hiperfunción, sino más en disregulación;
- el trastorno del sistema sólo daría cuenta de algunos de los síntomas de la depresión, como son la ansiedad (hiperfunción) o la anhedonia (hipofunción);
- su alteración no sería primaria sino secundaria (134).

# Teoría de la disregulación noradrenérgica

Esta teoría intenta salir del enfoque cuantitativo ("demasiada o poca" NA) para entrar en una perspectiva sistémica: la dinámica noradrenérgica podría perturbarse no en más ni en menos, sino en cómo está regulada. La disregulación implicaría alta variabilidad, inestabilidad, respuestas inapropiadas a los estímulos y desincronización en relación con los biorritmos. Su modelo sería similar al de la diabetes de tipo II, en la que la insulinemia no está necesariamente disminuida sino que puede encontrarse también normal o aumentada, por lo que la cantidad de insulina de forma aislada no puede dar cuenta de la fisiopatogenia (89, 126).

Cuadro		NEUROENDOCRINOLO STORNOS AFECTIVOS	OGICAS DE LOS
Neuro- transmisor	Tipo de receptor	Fármaco administrado y acción	Determinación sanguínea o urinaria medible clínicamente
Catecolaminas	α D1-D2 α D1-D2	Dexametasona (1 mg a las 23 hs) TSH (200 µg en 30 seg.)	Cortisol vespertino (+5μg/100 ml a las 16 hs) Tirotrofina (TRH) (-7μU/ml a los 30')
Nor- adrenalina (NA)	$\begin{array}{c} \alpha_1 \\ \alpha_2 \\ \alpha_2 \\ (\text{pre-sinap}) \\ \alpha_2 \\ (\text{post-sinap}) \\ \alpha_2 \\ \alpha_2 \end{array}$	Anfetamina (agonista) Anfetamina (agonista) Clonidina (agonista) Clonidina (agonista) Yohimbina (antagonista) Yohimbina (antagonista)	Cortisol ↓  Hormona de crecimiento ↓  MOPEG – o ↓  Hormona de crecimiento ↓  MOPEG –  Cortisol ↑
Serotonina (5-HT1-5-HT2)	5-HT2 5-HT2 5-HT2	Triptófano (agonista) Fenfluramina (agonista) 5-HT (agonista)	Prolactina ↓ Prolactina ↓ Cortisol ↓
Acetilcolina (Ach)	Muscarínico	Fisostigmina (agonista)	β-endorfina ↑ ACTH ↑ Cortisol ↑ Prolactina ↑
Dopamina (DA)	D1-D2	Apomorfina (agonista) Bromoergocriptina (agonista)	Hormona de crecimiento − Prolactina ↑
Ref.: † aumento	↓ disminución	- sin cambios	

Las alteraciones se encuentran en la regulación de la función (capacidad de respuesta, sensibilidad y número de receptores insulínicos, etc.).

Los receptores alfa-2 presinápticos inhiben la liberación de NA, lo cual es una respuesta regulatoria o *buffer* ante la concentración creciente de NA en la sinapsis, producto del proceso de liberación. La disminución de su sensibilidad podría conducir a una menor amortiguación de la liberación (respuestas pobremente moduladas ante el estrés), y una capacidad disminuida para retornar a los niveles basales una vez desaparecido el estímulo.

El MOPEG, en lugar de estar aumentado o disminuido, tendría una excreción errática, con mayores fluctuaciones y variaciones diarias.

La respuesta del sistema noradrenérgico a los estímulos ambientales se puede hacer menos selectiva: la NA plasmática aumenta menos, ante estímulos dolorosos, en los deprimidos que en los controles. Por el contrario, el ejercicio físico, irrelevante en sujetos normales, aumenta el monto de excreción urinaria de MOPEG en pacientes con depresión mayor. Esto podría ser análogo a una pérdida de la capacidad de discriminar entre "ruido" y "señal", capacidad en la que se sabe interviene el locus coeruleus, principal concentración de neuronas noradrenérgicas.

Las implicancias de este modelo son especulativas: el sistema noradrenérgico intervendría en las respuestas afectivas a los estímulos ambientales significativos, en la respuesta al estrés, en la generación de activación [arousal], en las vivencias de placer, etc. En la vulnerabilidad a la depresión estaría involucrada una inestabilidad del sistema (hiposensibilidad alfa-2) con escasa capacidad de discriminación (cuadro 5).

Los estímulos depresógenos generarían un aumento de la frecuencia de disparo de las células noradrenérgicas del locus coeruleus, con una disminución secundaria de la cantidad de NA por impulso en respuesta a la consiguiente depleción del pool, lo que a su vez tiende a incrementar los disparos a la manera de un feedback positivo.

El aumento de actividad podría generar hiperaraousal y la caída del pool, síntomas vegetativos y anergia (cuadro 12).

## · Serotonina y depresión

El lanzamiento al mercado de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS), el descubrimiento de múltiples subtipos de receptores serotoninérgicos y la posibilidad de correlaciones psicopatológicas de cada uno de ellos están marcando en la actualidad una gran aceleración en la investigación sobre el papel normal y patológico de este neurotransmisor (96).

Varios estudios apoyaron la posibilidad de una disminución de la cantidad de 5-HT en el sistema nervioso de los pacientes con depresión. A investigaciones que determinaban concentraciones bajas de 5-HIAA en LCR, se les contraponían otras de igual metodología y resultados normales (84).

Posiblemente, la explicación de las discrepancias esté dada por la relación entre cantidad de serotonina y otros aspectos de la conducta, como el suicidio. Asberg y sus colegas encontraron, de forma inesperada, en 1976, un incremento de los suicidios en un subgrupo de deprimidos con 5-HIAA bajo en LCR. La disminución del 5-HIAA se repitió en otros grupos diagnósticos asociados a conducta suicida, por lo que se concluyó considerando a la serotonina como un marcador biológico de riesgo de suicidio, *status* que hasta hoy mantiene: rasgo bioquímico predictivo de un bajo umbral de disparo de la conducta suicida, independientemente del contexto nosológico en el que se efectúe (83).

Sin embargo, el déficit del 5-HIAA era proporcional al grado de violencia con el que se había efectuado el suicidio, lo que ha llevado a su estudio en la violencia heteroagresiva, donde también los índices de función 5-HT parecen encontrarse disminuidos. La lista de desórdenes en los que se supone una función serotoninérgica disminuida ha sido considerablemente ampliada (53).

Los estudios de receptores en los cerebros de víctimas de suicidio también son consistentes con una reducción de la actividad serotoninérgica: aumento del número de receptores 5-HT2 y disminución de los sitios de fijación de la [3H]-imipramina, modificaciones consideradas secundarias al déficit de 5-HT.

Se sabe que el sitio de fijación [binding] de la imipramina, marcada de forma radiactiva, corresponde al transportador de serotonina en la recaptación. Se lo ha encontrado aumentado de número en el hipocampo y en la corteza cerebral de pacientes deprimidos.

Se ha mencionado la disminución del triptófano plasmático como uno de los hallazgos en la depresión. El paso limitante de la síntesis de serotonina es la disponibilidad de triptófano. Su concentración plasmática debería influir, en cierto modo, en la producción de 5-HT.

Los sitios de fijación de la [3H]-imipramina plaquetarios se han encontrado marcadamente disminuidos en los pacientes deprimidos. Algunos consideran que el sitio del *uptake* plaquetario funciona paralelo a las neuronas serotoninérgicas. Un presunto inhibidor endógeno de la captación de serotonina, la alfa-1-glicoproteína ácida, ha sido hallado aumentado en el plasma de deprimidos.

Las pruebas neuroendocrinas que intentan corresponderse con la función 5-HT, como fenfluramina-prolactina, triptófano-prolactina y triptófano-HC, han dado resultados que podrían indicar hipofunción, pero no está aclarado si esta alteración depende de la pérdida de peso que suele asociarse a la depresión (cuadro 5).

Se suele considerar como prueba de la hipótesis serotoninérgica el hecho de que todos los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina que se conocen son antidepresivos. Sin embargo, esto no resulta una verdadera prueba sino sólo un indicio, ya que son también antiobsesivos.

Finalmente, el tianeptino es un facilitador de la recaptación de 5-HT y, sin embargo, es antidepresivo.

Fue interesante la experiencia realizada con una dieta reductora del aporte de triptófano al cerebro, que produjo recaídas en pacientes que habían remitido de su depresión con antidepresivos.

Como síntesis, puede decirse que varios indicios apuntan a la existencia de un mal funcionamiento de la neurotransmisión serotoninérgica en la depresión, aunque la complejidad de dicho sistema impide, por el momento, la dilucidación de una fisiopatología clara. Como ejemplo, una teoría coherente debería explicar por qué la facilitación de la transmisión 5-HT tiene efectos antidepresivos, y el bloqueo de algunos receptores, como el 5-HT2 y el 5-HT3, efectos ansiolíticos, pese a que es frecuente la asociación entre depresión y ansiedad.

## Dopamina y depresión

Algunas investigaciones conducen a la suposición de que la actividad dopaminérgica podría estar disminuida en algunas formas de depresión y aumentada en la manía, aunque el soporte experimental es de menor envergadura, en comparación con los neurotransmisores anteriores.

La L-dopa tiene un moderado efecto antidepresivo, sobre todo en pacientes que presentan retraso psicomotor, lo cual parecía correlacionarse con niveles bajos de ácido homovanílico (AHV) en LCR. El grupo de Van Praag encontró que la respuesta estaba relacionada más con funcionamiento motor y el nivel de iniciativa, que con el ánimo y la capacidad de experimentar placer.

Tanto la bromocriptina como el piribedil (agonista postsináptico) mostraron en algunos estudios respuestas antidepresivas. Estos agonistas pueden inducir switch maníaco y, por el contrario, los bloqueantes dopaminérgicos pueden generar depresión.

Antidepresivos eficaces, como el amineptino y el bupropion, resultan inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina.

## Acetilcolina y depresión

Janowsky propuso que la depresión podría ser un resultado del predominio de la actividad colinérgica en relación con la adrenérgica. En la manía sucedería el disbalance opuesto.

La fisostigmina (agonista colinérgico) indujo en pacientes maníacos un descenso importante —si bien breve— de la sintomatología. Ello se asoció a que los antidepresivos en uso en aquella época tenían propiedades anticolinérgicas. El "rebote" colinérgico, por su suspensión brusca, inducía también la depresión.

Por el contrario, la administración de colinomiméticos, como la arecolina, produce un acortamiento de la latencia REM e induce respuestas de ACTH y cortisol.

Con la aparición de muchos antidepresivos eficaces, que no son anticolinérgicos, y los informes que desacreditaban el presunto efecto antimaníaco de la fisostigmina, se perdió interés en este modelo (65).

# Disregulación neurobiológica del estrés

El eje límbico-hipotalámico-hipófiso-suprarrenal es foco de mucha especulación, no sólo por la alteración demostrable en el test de supresión de la dexametasona, sino porque la hipercortisolemia es uno de los hallazgos biológicos más constantes en el episodio depresivo mayor.

A partir de 1980, comenzaron a aparecer modelos teóricos integrados, que vinculaban los mecanismos de regulación biológica del estrés a la perturbación depresiva.

En la depresión hay hipercortisolemia, pero el ACTH no está elevado. Se encontró que la respuesta de ACTH a la infusión de CRH está aplanada, mientras que de forma paralela la respuesta del cortisol es normal (o sea, exagerada en relación con el estímulo por ACTH).

Este extraño equilibrio, característico de la depresión, en el que la ACTH es poco reactiva y el cortisol hiperreactivo, se explica porque, en un principio, existe una producción excesiva de CRH, con una hipersecreción de ACTH secundaria a dicho aumento de CRH. La glándula suprarrenal termina por hacer una hiperplasia o hiperreactividad al ACTH.

El feed back inhibitorio, a nivel CRH, no es operante y la célula corticotrópica de la hipófisis termina siendo tomada entre influjos adrenales inhibitorios (cortisol) e hipotalámicos excitatorios (CRH que continúa aumentado), resultando en un valor normal, pese a la hipercortisolemia.

El hallazgo de concentraciones elevadas de CRH en LCR de pacientes depresivos se apoya en esta posibilidad. Esta elevación aparece en alrededor del 50 % de los pacientes, y resulta aparentemente específica del trastorno.

Otras evidencias son que los receptores de CRH se encontraron disminuidos en el lóbulo frontal de suicidas y que la terapia electroconvulsiva disminuyó la concentración de CRH en el LCR de pacientes que respondieron al tratamiento (99).

En contraste, en la enfermedad de Cushing existe una hiperproducción de la célula corticotrópica que escapa de la reducción del influjo CRH. La célula CRH está normalmente inhibida por el cortisol circulante en exceso, pero la producción de ACTH continúa igual. En la enfermedad de Cushing la respuesta ACTH de la célula corticotropa a la infusión de CRH está aumentada.

Los efectos que se han observado del neuropéptido CRH indican claramente su participación en la respuesta de estrés, así como prefiguran la alteración depresiva (cuadro 6).

Justamente, muchos de los síntomas biológicos de la depresión se asemejan a una respuesta crónica de estrés que no encuentra contrarregulación (cuadro 7).

Asimismo, dado el papel obvio (aumento del alerta e inhibición vegetativa) que tiene el locus coeruleus en la generación de la misma respuesta, se ha postulado que dicho núcleo se retroalimentaría positivamente con el eje CRH-hipófisis,

# Cuadro 6. EFECTOS CLINICOS Y EXPERIMENTALES DE LA HORMONA LIBERADORA DE CORTICOTROFINA (CRH)

- · Estimulación del flujo simpático central
- · Aumento de la frecuencia de disparos del locus coeruleus
- · Actividad amigdalina de tipo kindling
- · Disminución del sueño de ondas lentas
- · En ratas: disminución de la receptividad sexual y anorexia
- En monos: respuesta similar al "desamparo aprendido"

	Estrés	Depresión
Facilitación adaptativa del SNC	aumento del alerta     Atención selectiva     Agresividad facilitada	Hiperarousal disfórico y ansiedad     Rumiaciones obsesivas     Agresividad desadaptativa
Inhibición de conductas innecesarias	Disminución: apetito, libido, sexualidad.     Precaución	Disminución: apetito, libido, sexualidad     Precaución, aislamiento
Redirección energética	Oxígeno y nutrientes al sitio corporal apropiado.     Aumento de: PA, FC, FR     Gluconeogénesis     Lipólisis     Hipercortisolemia     Actividad núcleo rojo aumentada     Inmunosupresión	Oxígeno y nutrientes al sistema nervioso y muscular. Aumento de: PA, FC, FR Gluconeogénesis Lipólisis Hipercortisolemia Actividad locus coeruleus aumentada Inmunosupresión
Contra- regulación	Presente, limitando la respues- ta	Ausente, sistema crónicamen- te hiperactivo

coordinando uno la preparación conductual y el otro, la física. En este modelo, el locus coeruleus debe estar en hiperfunción crónica, al igual que el eje adrenal, lo que es uno de sus puntos aún no suficientemente validados.

La acetilcolina estimula el locus coeruleus, y el GABA lo inhibe; la noradrenalina es su principal transmisor y, a su vez, tiene propiedades estimulantes o inhibidoras, no muy bien conocidas, de la liberación de CRH. La serotonina estimula la liberación de CRH y sería responsable de su periodicidad circadiana. Es interesante conocer que tanto las neuronas NA como 5-HT tienen receptores de glucocorticoides en cantidad.

El exceso de la producción de CRH sería facilitado por el estrés crónico. Las pérdidas o situaciones reiteradas de estrés agudo, en la época del desarrollo, incidirían en la disfuncionalidad del eje, provocando, por ejemplo, pérdida de los receptores de glucocorticoides.

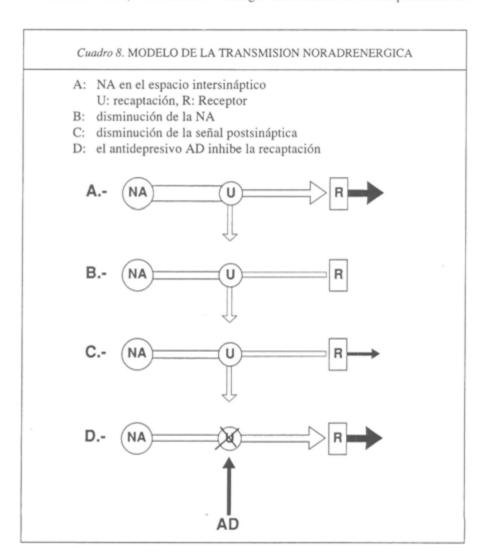
No debemos olvidar que la ansiedad es frecuentemente una manifestación predominante de la respuesta al estrés, y enfoques muy recientes asocian este exceso de CRH a un sustrato común de la depresión y la ansiedad (57).

#### MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Los fármacos antidepresivos se descubrieron por casualidad en la década del 50, al investigarse los efectos inesperados que se produjeron mientras se administraban para conocer otras acciones farmacológicas.

De esta manera, la observación de las propiedades euforizantes de la iproniazida en los enfermos tuberculosos condujo a su estudio en pacientes psiquiátricos y al establecimiento de las propiedades antidepresivas de los IMAO.

Mientras tanto, el desarrollo de análogos estructurales de los antipsicóticos de



tipo fenotiazínico —como son los tricíclicos— llevó al estudio de las dibenzazepinas como potenciales antipsicóticos.

Le cabe a Roland Kuhn, en 1956, el mérito de haber observado que la imipramina, inútil como antipsicótico, mejoraba los síntomas depresivos. Tiempo después, la familia de las dibenzazepinas produciría otros antipsicóticos, como la loxapina (cuyo derivado desmetilado es la amoxapina, que es antidepresiva) (186).

#### Teorías presinápticas

En el cuadro 8 puede observarse un esquema simplificado de la transmisión noradrenérgica, en el que se tiene en cuenta la liberación del neurotransmisor, el proceso de recaptación y la respuesta del receptor (A). Para entender otros mecanismos puede reemplazarse el proceso de recaptación por el de catabolismo (importante para la acción de los IMAO) y/o la NA por 5-HT. El hecho fisiopatológico a corregir sería la disminución de la liberación de noradrenalina (B), con la consiguiente disminución de la señal postsináptica (C). Al inhibir la recaptación presináptica, el antidepresivo restauraría la potencia de la señal postsináptica (D).

Schildkraut adelantó que la disminución podría deberse a fallas en la síntesis, exceso de catabolismo o a una pérdida de sensibilidad de los receptores.

## Teorías de los receptores

La inhibición de la recaptación de monoaminas, con su consiguiente aumento en la hendidura sináptica, es un fenómeno que se produce de manera aguda (horas), mientras que los antidepresivos demoran semanas en actuar. Los patrones temporales de la acción terapéutica antidepresiva y del presunto mecanismo no coinciden. Nada aseguraba que con el correr de las semanas la acción se mantuviera, que no hubiera ningún tipo de adaptación.

Por el contrario, los estudios sobre efectos a largo plazo de los antidepresivos demostraron que:

- no existe ningún patrón consistente de acción de los tricíclicos clásicos sobre el turnover de NA o 5-HT (68);
- que los IMAO son capaces de aumentar NA y 5-HT cerebrales de forma aguda, pero luego de 21 días se produce tal adaptación que retornan a los niveles preterapéuticos;
- que las anfetaminas y la cocaína son inhibidores de la recaptación monoamínica y no son antidepresivos eficaces. Otro tanto sucede con la clorpromazina (11);
- 4) que inversamente, drogas no inhibidoras de la recaptación, como el iprin-

dol, actúan sin que se haya podido demostrar que incrementen la disponibilidad de neurotransmisores, su cantidad o afecten su metabolismo.

El énfasis pasó de los neurotransmisores a los receptores, de los fenómenos presinápticos a los postsinápticos.

El aumento de la noradrenalina en la hendidura sináptica induce fenómenos de adaptación contrarregulatorios. Por ejemplo, de forma aguda se produce un feedback negativo que conduce a una disminución del recambio de NA. Esta caída de la actividad noradrenérgica se debería a una estimulación del receptor alfa-2 presináptico, que tiene una acción inhibitoria sobre la liberación del neurotransmisor.

En el largo plazo, el recambio de NA puede ser afectado de manera distinta. En el caso de la desimipramina, por ejemplo, el *turnover* aumenta en el tratamiento crónico como resultado de un complejo equilibrio entre la reducción de la tasa de disparo neuronal y el aumento de la cantidad de NA emitida por impulso, que se debe a una subsensibilidad del receptor alfa-2.

El primer cambio adaptativo postsináptico que se identificó, como producto de la administración crónica de antidepresivos, fue que los receptores beta terminaban generando menos AMP cíclico ante su ocupación por NA. Esto es lo que se entiende por desensibilización o subsensibilización del receptor que, de esta manera, pierde potencia para estimular la producción del segundo mensajero.

También se encontró una disminución del número de receptores beta en el cerebro de ratas tratadas crónicamente, no explicable por la simple acumulación del antidepresivo. Esta disminución del número de receptores se conoce con el término de "regulación descendente" (down-regulation) o "despoblamiento", y no debe confundirse con la "desensibilización". Ambas modificaciones arriban al mismo resultado, que es una menor amplificación de la señal en el nivel postsináptico.

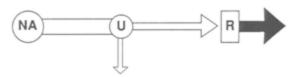
Aquí sí se trata de acciones que presentaban una latencia de 2 a 3 semanas, cumpliéndose la cronología de la acción clínica.

Este mecanismo es compartido por antidepresivos, que no influyen sobre la recaptación de NA —como son el iprindol y la zimelidina—, por el electroshock y por la deprivación del sueño REM, lo que implica que la acción se puede cumplir, también, sin aparente intervención del lado presináptico.

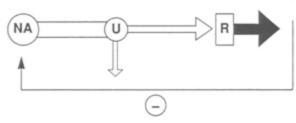
Estos hallazgos condujeron no sólo a teorizar sobre la acción en receptores, sino a un giro inverso: si el hecho primario que el antidepresivo corregía, en vez de una depleción amínica fuese una receptorpatía, la función noradrenérgica se hallaría entonces aumentada en la depresión.

En el cuadro 9 se encuentra esquematizada la idea inicial de la teoría de los receptores. El acontecimiento desencadenante, en este modelo, es la hipersensibilidad y/o superpoblación (*up-regulation*) de los receptores (A). La función está aumentada, y por un mecanismo de *feed-balck* negativo (B) el terminal libera menos NA sin llegar a corregir del todo la anomalía (C). La acción de los antide-

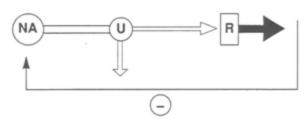
Cuadro 9. MODELO DE HIPERSENSIBILIDAD DE LOS RECEPTORES



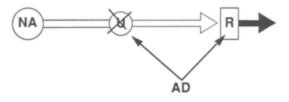
A. Respuesta del receptor exagerada



B. Feedback negativo



C. Disminución secundaria de NA



 D. Acción del AD en la recaptación o en la respuesta del receptor

presivos y otros tratamientos somáticos (D) se produce en el nivel de los receptores (subsensibilización y despoblamiento).

La inhibición de la recaptación contribuye en el mismo sentido, si se supone que genera un estímulo subsensibilizante por "bombardeo". Este modelo teórico es perfectamente compatible con el anterior, en virtud de que la hiperfunción de los receptores podría estar desencadenada por hipofunción presináptica. Es decir, todo depende de cuál se considere el evento primario y cuáles, los secundarios.

También existió una variante "hiperserotoninérgica", dado que los antidepresivos originan de igual forma despoblamiento del receptor 5-HT2. Además, se sabe que el electroshock produce un cambio opuesto (22).

Los fármacos, que inhiben su recaptación, inducen de modo agudo una disminución de la síntesis y el *turn-over* (por retroalimentación negativa), acompañados por una disminución del 5-HIAA del LCR, pero con el tratamiento crónico se logra la compensación. Estas complejidades hacen difícil sostener que los antidepresivos son en realidad antiserotoninérgicos.

Por interesante que sea, esta teoría de la desensibilización de los receptores no cumplió con todas las expectativas:

- a) Si los receptores beta estuvieran hipersensibles en la depresión, los betabloqueantes producirían mejoría en cuestión de horas y empeoramiento en el largo plazo. Lo primero no está de acuerdo con la experiencia clínica, y la incidencia de depresión entre quienes son tratados con bloqueantes beta es muy baja.
  - Los agonistas beta debieran tener propiedades antidepresivas. Producen despoblamiento de los receptores mucho más rápidamente que los antidepresivos, pero no parecen comportarse como drogas potentes ya que infusiones de salbutamol, en depresiones, demostraron un éxito de tan sólo un 10 %.
- b) Hay evidencias de que la acción no es siempre necesaria: si bien la zimelidina, fluvoxamina y fluoxetina —inhibidores selectivos in vivo de la recaptación de serotonina (IRSS)— son capaces de ocasionar despoblamiento beta, otros IRSS, como el citalopram y la paroxetina, no lo son.
- La clorpromazina y la anfetamina ocasionan despoblamiento beta y no son antidepresivos eficaces. La trimipramina tampoco desensibiliza ni despuebla estos receptores.
- d) El agregado de un antagonista alfa-2 acelera la regulación descendente de los receptores beta. Sin embargo, el agregado de yohimbina no apura ni mejora la respuesta a la desimipramina, aunque este efecto hipotético podría estar enmascarado por las propiedades ansiogénicas de la yohimbina. Aun así, parece ser de práctica, en los países escandinavos, el agregado de mianserina (bloqueante alfa-2) en el tratamiento con tricíclicos, con la idea de acelerar su acción o mejorar la respuesta.

Un antidepresivo de reciente generación, la venlafaxina, posee la propiedad desensibilizante del receptor beta desde la primera dosis, y los ensayos preliminares indican una mayor rapidez de acción si se escalan rápidamente las dosis (95).

Estudios más modernos sobre los efectos adaptativos de largo plazo, al menos en relación con los tricíclicos, van delineando un panorama más completo de lo que sucede tras semanas de tratamiento en las sinapsis noradrenérgicas (88).

La pérdida de la sensibilidad del receptor alfa-2 presináptico explicaría por qué, tras una acción inicial de disminución por feed back negativo de la liberación, el turn-over posteriormente retorna a la normalidad o a una mayor sensibilización. No se conocen las implicancias funcionales de la regulación ascendente (up-regulation) del receptor alfa-1 postsináptico, aunque se supone que podría deberse a la propiedad bloqueante que sobre él tienen los antidepresivos estudiados. No todos los antidepresivos incrementan su función.

El autorreceptor dopaminérgico (tipo D1) parece tener su sensibilidad disminuida como respuesta al tratamiento crónico, lo que mejoraría la transmisión de las vías dopaminérgicas; posiblemente su facilitación en determinadas áreas límbicas dé cuenta de parte de la acción que conocemos como antidepresiva.

El sistema de los receptores D1 tiene relación de facilitación con la autoestimulación con electrodos en la experimentación animal. Como la incapacidad de experimentar placer es uno de los síntomas principales en las depresiones, los mecanismos por los cuales los antidepresivos interactúan con este sistema podrían ser importantes.

Se ha encontrado curiosamente que la mayoría de los antidepresivos, el electroshock, la deprivación del sueño y las triazolobenzodiazepinas producen una superpoblación de receptores GABA-B. Es posible que esto mejore la transmisión noradrenérgica en virtud de que dichos receptores también se ubican en las terminales noradrenérgicas.

La presunta participación de la transmisión GABA ha conducido a ensayos con agonistas, como el progabide y fengabide, los que preliminarmente parecen tener propiedades antidepresivas.

# Teorías de sensibilización fisiológica: serotonina

Parte de las discordancias existentes sobre si los antidepresivos aumentan o disminuyen la cantidad de serotonina o la sensibilidad de sus receptores se debe a que no se conocían su cantidad actual (alrededor de 11) ni tampoco sus distintas localizaciones presinápticas, postsinápticas y somatodendríticas (58).

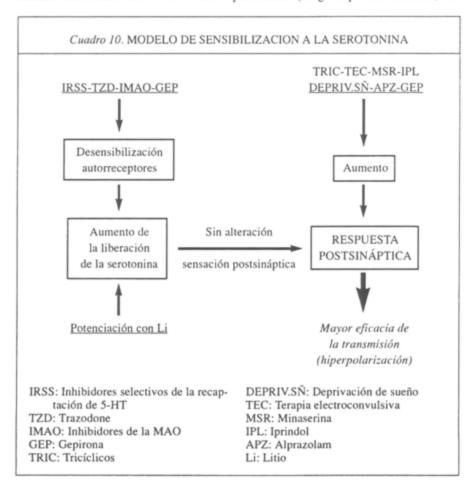
El grupo de De Montigny, en Canadá, estudió la respuesta de la neurona piramidal del hipocampo —eferencia postsináptica— a la microinyección de serotonina, que para el caso resulta una corriente de hiperpolarización (o sea, de inhibición). Después del tratamiento prolongado con antidepresivos, apare-

ce como modificación adaptativa una mayor respuesta fisiológica a la serotonina.

Lo que se registra no parece, en principio, deberse a un receptor en particular, sino que es el resultado de la "conmutación" que efectúa la membrana postsináptica provista de varios tipos de receptores (5-HT1A postsináptico, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4[?]). Estudios posteriores confirmaron este efecto en otras zonas cerebrales y en numerosos tratamientos antidepresivos.

Los tricíclicos clásicos, los antidepresivos que no inhiben la recaptación, como la mianserina y el iprindol, y otros como el alprazolam parecen generar directamente este efecto en la postsinapsis, tras dos o tres semanas de administración.

El electroshock, pese a su acción opuesta sobre los receptores 5-HT2, tiene el mismo efecto. Esto sucede tras varias aplicaciones (al igual que en la clínica, una



sola no es efectiva). La deprivación del sueño sensibiliza la postsinapsis a la serotonina en una noche.

Se sabe que los IRSS, al inhibir la recaptación 5-HT, inducen, en el largo plazo, la desensibilización de los receptores 5-HT2. Sin embargo, la capacidad de respuesta fisiológica de las neuronas postsinápticas del hipocampo se mantiene inalterada, tal vez como resultado del equilibrio con otros receptores del sistema.

Si lo que se estimula es la neurona presináptica, aparece hiperrespuesta: entonces está facilitada la transmisión en el lado presináptico, de modo que se liberaría más 5-HT a cada impulso, en el marco de una respuesta relativamente conservada, del otro lado de la sinapsis, con un resultado neto de facilitación de la respuesta.

En el cuadro 10 se puede ver esquematizado este tipo de acciones. Los IMAO, y posiblemente las azapironas, generan desensibilización del autorreceptor somatodendrítico (tipo 5-HT1A), mientras que los IRSS, además, desensibilizarían también al autorreceptor del terminal presináptico (tipo 5-HT1B/1D). La desensibilización del autorreceptor somatodendrítico "desreprime" la frecuencia de disparo, mientras que la correspondiente al presináptico disminuye la cantidad de 5-HT liberada por disparo. El litio podría potenciar la acción de los antidepresivos a través de una facilitación directa del proceso de liberación (38).

El mecanismo del trazodone resultaría de la conmutación de desensibilización 5-HT1A presináptica, antagonismo 5-HT2 y agonismo 5-HT1A, C, D de su metabolito.

La mianserina actuaría, además de postsinápticamente, bloqueando al heterorreceptor alfa-2 presináptico de la terminal 5-HT.

Un importante apoyo a este enfoque serotoninérgico de la acción antidepresiva lo dan las experiencias de depleción aguda de triptófano: se administró una dieta libre de triptófano con una mezcla de aminoácidos —que compiten con el triptófano por el transporte a través de la barrera hematoencefálica— a un grupo de pacientes cuya depresión había remitido con el tratamiento antidepresivo. Se observó, en más de la mitad de los casos, una recaída aguda, que se desvaneció al retomar la dieta normal. Las recaídas fueron más frecuentes en los pacientes tratados con IRSS.

#### Otros enfoques

## Los mensajeros en busca del genoma

Sobre las postsinapsis han aparecido teorías referidas no ya a la conmutación fisiológica sino a la química, que corresponde a los segundos y terceros mensajeros. Son todavía marcadores muy inespecíficos, por lo que habrá que esperar el refinamiento de las técnicas de investigación.

Se ha encontrado que el tratamiento crónico con antidepresivos o TEC altera

la distribución subcelular de proteinoquinasas dependientes del AMP cíclico en el núcleo celular, de una manera que sugiere que se han traslocado del citoplasma al núcleo.

Se está investigando cuáles son las moléculas que resultan fosforiladas. Recientemente se identificó una fosfoproteína (DARPP-32), que aumenta en el córtex frontal de ratas como resultado del tratamiento crónico con litio o antidepresivos, pero no con otros psicofármacos.

Una proteína similar a la MAP II, de importante papel en el envío de señales al núcleo celular, también aumenta por la terapéutica antidepresiva crónica. Hay genes como el c-fos y el ras que son rápidamente fosforilados por tal tratamiento. Parece lógico que las investigaciones recorran estos senderos, dado que el período de latencia para la acción antidepresiva conduce a pensar en mecanismos de regulación cuyo timing es propio del genoma.

También se ha postulado que los antidepresivos obtendrían sus efectos inhibiendo la actividad de la enzima fosfolipasa A-2 (PLA-2), que cataliza la degradación de los fosfolípidos de membrana, formadores de la matriz semifluida donde se realizan los acoplamientos de las subunidades de receptores.

Ha quedado claro, desde la experimentación animal, que el despoblamiento de los receptores beta necesita como prerrequisito un sistema serotonínico intacto, y que las lesiones del sistema noradrenérgico impiden la acción de los antidepresivos sobre los receptores 5-HT, en el largo plazo.

Por ahora, no se puede hablar de una teoría completa y omnisciente del mecanismo de acción de los antidepresivos. Esto no debe sorprender en absoluto, habiendo repasado las enormes complejidades del proceso de neurotransmisión, sus múltiples roles y mecanismos, y el hecho, diríase decisivo, de no contar con una neurofisiología de la regulación normal del estado de ánimo.

Es posible que todos los tratamientos eficaces generen una modificación similar, aun partiendo de sitios primarios de acción distintos, pero siempre queda la posibilidad de que existan subtipos biológicos de depresión que requieran tratamientos diferentes.

#### CLASIFICACION DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Los antidepresivos se comportan de modo muy uniforme en los ensayos clínicos, por lo que la pregunta de la clínica "¿Cuáles son los cambios que se deben evaluar para poder afirmar que un antidepresivo es mejor que otro?" mantiene vigencia.

Si bien no hay un acuerdo general, existe el "consenso científico" de que, independientemente de cualquier tipo de tratamiento psíquico que se asocie al empleo de antidepresivos, para valorar su eficacia, se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

- Se ha de definir el trastorno depresivo según el criterio del DSM-III-R (próximamente, DSM-IV) en vigencia. El ánimo disfórico o la pérdida de la capacidad de experimentar placer deben siempre ir acompañados por cuatro síntomas (sobre un total de ocho), diariamente durante un mínimo de dos semanas (trastornos del apetito, del sueño o de la concentración; retardo o agitación psicomotriz; pérdida de energía, culpa, pensamientos e ideas rumiantes de suicidio y/o muerte).
- 2) Se debe juzgar la eficacia del antidepresivo durante el transcurso, y no al final del estudio. Les procedimientos estadísticos que engloban las mejorías y los fracasos son útiles para engrosar las estadísticas, pero no para el diario quehacer del médico tratante.
- Los primeros resultados deben centrarse en la mejoría o empeoramiento de cada uno de los pacientes estudiados.
- El estudio de la eficacia sobre los síntomas depresivos agudos debe durar un mínimo de cuatro a seis semanas.
- 5) Si se quiere evaluar la eficacia del antidepresivo en el control del episodio depresivo, el tiempo mínimo de su administración deberá prolongarse más de seis semanas, ya que se sabe que la mejoría sintomática no implica el control de la fase depresiva y, en la práctica, el antidepresivo debe administrarse durante un lapso mínimo aproximado de seis meses, aunque se haya logrado la mejoría clínica.
- 6) Los efectos adversos necesitan ser evaluados a lo largo de varias semanas, ya que muchos de ellos se confunden con síntomas y signos clínicos de la propia enfermedad depresiva. Los escasos efectos secundarios que aparecen en la literatura durante las fases I, II y III del testeo clínico antes que la droga se comercialice, se debe a que la población sometida a dichas evaluaciones nunca sobrepasa los 2000 enfermos. La probabilidad de que una población general registre efectos adversos (verdaderos o falsos) es de alrededor del 5-10 %, lo que significa que sólo 100-200 enfermos podrían manifestarlos. Solamente el uso masivo, en la etapa de comercialización (fase IV), puede mostrar una estadística real al evaluarse la relación entre eficacia terapéutica y efecto adverso perjudicial (111).

En algunos países, los médicos colaboran con las autoridades sanitarias detectando y comunicando, mediante formularios preimpresos especiales, los efectos adversos a una central única de computación, lo que permite que teniendo en cuenta el aumento del porcentaje de estos efectos se puedan corregir con bastante rapidez las dosis recomendadas y las indicaciones, o eventualmente retirarlos de la venta por su peligrosidad tóxica.

Así, por ejemplo, el aumento del porcentaje de episodios convulsivos en pacientes sin antecedentes neurológicos, tratados con maprotilina, sirvió para corregir la forma de dosificación del fármaco; en tanto que los escasos casos de

pacientes con trastornos hemolíticos provocados por el nomifensín fueron la alarma inicial que motivó su retiro del mercado farmacéutico internacional.

Durante la década siguiente al descubrimiento de los primeros antidepresivos se sintetizaron un gran número de compuestos químicamente relacionados, induciendo cambios menores en la estructura molecular dibenzazepínica y lanzando al mercado análogos de los primeros tricíclicos y sus metabolitos secundarios demetilados (desimipramina, nortriptilina, etc.). Se pensaba que estos últimos tendrían una mayor rapidez de acción, historia bastante reiterada cada vez que surgen nuevos antidepresivos.

Prontamente los tricíclicos se constituyeron en las drogas antidepresivas de primera elección, dados los informes de hepatoxicidad de las hidrazinas, las restricciones dietéticas de los IMAO y las comparaciones clínicas, que en esa época favorecieron a los primeros.

En 1972 se ensayó el iprindol, un derivado del hexahidrociclooctindol con una estructura anular 6-5-8 en contraste con la configuración 6-7-6 de los tricíclicos clásicos, con buenos resultados en pacientes ambulatorios. Esta molécula parecía tener la propiedad de no inhibir la recaptación de aminas biógenas.

En 1973/74 se lanzaron un "tetracíclico" (maprotilina) y un "bicíclico" (viloxazina). De allí en más surge una larga serie de compuestos "atípicos" relacionados con los tricíclicos, sea por diferencias en su estructura química, en la acción sobre la recaptación de aminas biógenas o en el perfil de efectos colaterales. Se los ha denominado antidepresivos de "segunda o tercera generación", y varios de ellos generaron las primeras revisiones de las hipótesis biológicas de la depresión.

Su muy diversa estructura química así como su diferente mecanismo de acción propuesto han resultado un rompecabezas para la clasificación de los antidepresivos, que, por otra parte, había nacido con una falla lógica importante: uno de los grupos (IMAO) se denominaba según su acción farmacológica, y el otro (tricíclicos) según su estructura química. Cabe acotar aquí que el primer tricíclico (la imipramina) tiene en realidad una acción IMAO débil, y los IMAO son inhibidores débiles de la recaptación de serotonina.

# Clasificación según su estructura química

Una clasificación puramente bioquímica resultaría de escasa o nula utilidad clínica por la gran diversidad estructural de los psicofármacos antidepresivos, configurando un "ejercicio de memoria" desprovisto de practicidad (cuadro 11).

Entre los intentos de producir agrupaciones se ha usado el término "heterocíclico" para referirse a los tricíclicos clásicos, pero, por ejemplo, la amitriptilina y la nortriptilina no lo son, ya que sus anillos están formados sólo por carbono y carecen entonces de heteroátomos. Otros autores agrupan a todos los no-IMAO

#### Cuadro 11. CLASIFICACION DE LOS ANTIDEPRESIVOS, SEGUN SU ESTRUCTURA OUIMICA

Derivados del grupo químico	Ejemplo	Mecanismo de acción
Araquilcetona	Fluoxetina	IRSS
<ul> <li>Clorofenilpiperazina</li> </ul>	Trazodone	Otros
<ul> <li>Cloropropiofenona</li> </ul>	Bupropion	IRS dopamina
<ul> <li>Dibenzobiciclooctadieno</li> </ul>	Maprotilina	Tipo tricíclico
<ul> <li>Dibenzocicloheptadieno</li> </ul>	Amitriptilina	Tipo tricíclico
Dibenzociclohepteno	Amineptino	IRS dopamina
Dibenzodiazepina	Dibenzepina	Tipo tricíclico
Dibenzotiazepina	Tianeptino	IRS dopamina
Dibenzoxazepina	Amoxapina	IRS dopamina
<ul> <li>Fenilciclopropilamina</li> </ul>	Tranilcipromina	IMAO
Fenilpiperidina	Paroxetina	IRSS
Ftalane	Citalopram	IRSS
<ul> <li>Hexahidrociclooctindol</li> </ul>	Iprindol	IRSS
Hidrazina	Fenelzina	IMAO
<ul> <li>Iminodibencilo</li> </ul>	Imipramina	Tipo tricíclico
<ul> <li>Iminoestilbeno</li> </ul>	Opipramol	Tipo tricíclico
Oxazina	Viloxazina	Tipo tricíclico
<ul> <li>Piperoazinoazepina</li> </ul>	Mianserina	Otros
Tetrahidroisoquinolina	Nomifensin	Otros
• Etc.	Etc.	Etc.

bajo aquel nombre, pero caben las mismas observaciones. Además, por ejemplo, la fluoxetina y el bupropion no son heterocíclicos.

#### Cuadro 12. ACCIONES DE LOS ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS SOBRE LA TRANSMISION NORADRENÉRGICA A LARGO PLAZO (modificado de Baldessarini, 1989)

- · Continua inhibición de la recaptación sináptica
- · Retorno del turn-over a la normalidad, o por encima
- · Aumento de la liberación de noradrenalina
- Desensibilización de los receptores-beta
- Desensibilización de los receptores-alfa 2
- · Despoblamiento de los receptores-beta
- Sensibilización de los receptores-alfa 1
- Superpoblación de los receptores-alfa 1

En conclusión, hasta el momento resultan vanos los esfuerzos por intentar una clasificación químico-estructural que resulte práctica para el clínico.

#### Clasificación según sus mecanismos de acción

Se puede entender una clasificación por mecanismos en el caso de fármacos selectivos, ya que la selectividad presupone uniformidad de acción. Pero sucede que una buena parte de los antidepresivos actúan sobre múltiples sistemas de neurotransmisión, siendo en ese sentido drogas "sucias" (cuadros 13 y 14).

Cuadro 13.	AFINIDAD DE I REG (modificado de	CEPTORES IN VI	IVO	
Antidepresivo	Muscarínico	Histamínico	Adrenérgico	Serotoninérgico
Amitriptilina	+	H1, H2	Alfa 1	5-HT2
Amoxapina	+		Alfa 1, DA2	
Bupropion	-	-	_	_
Desimipramina	+		Alfa 1	
Fluoxetina	-	-	-	-
Imipramina	+	H1	Alfa 1	
Mianserina		H1, H2	Alfa1, 2	5-HT-1D, 2, 3
Trazodone			Alfa 1	5-HT-1A, 1C, 2

Los efectos sobre dichos sistemas pueden ser disímiles y aun opuestos, según se los considere en un plazo corto o largo. Muchos de ellos poseen metabolitos activos cuyas acciones son diferentes de las de la molécula madre. Las aminas terciarias (imipramina, amitriptilina, etc.), que *in vitro* tienen mayor efecto sobre la 5-HT que sobre la NA, se comportan *in vivo* como bloqueantes selectivos de la recaptación NA a concentraciones terapéuticas (47, 113). Es curiosa la comprobación de que la amitriptilina, supuestamente recomendable para las depresiones de "tipo serotoninérgico", actúa desde el punto de vista clínico como inhibidor selectivo de la recaptación noradrenérgica.

Resulta importante conocer las acciones sobre la recaptación in vivo, que es una mezcla del compuesto que se administra con el producto de su metabolización.

Entonces, la sistematización basada en el presunto mecanismo de acción antidepresivo puede resultar engorrosa y equívoca, y por lo tanto poco satisfactoria para la práctica clínica diaria.

Cuadro 14. INHIBICION AGUDA IN VITRO, DE LA RECAPTACION DE NEUROTRANSMISORES POR ALGUNOS ANTIDEPRESIVOS (modificado de Rudorfer, 1989)

Antidepresivo	Noradrenalina	Serotonina	Dopamina
Alprazolam	0	0	0
Amineptino	0	0	++
Amitriptilina	+	+++	0
Amoxapina	. +++	0	0
Bupropion	0	0	+
Clomipramina	0	++++	0
Desimipramina	++++	0	0
Fluoxetina	0	++++	0
Imipramina	++	++	0
Mianserina	0	0	0
Nomifensin	+++	0	++++
Nortriptilina	+++	0	0
Sertralina	0 ,	++++	0
Trazodone	0	+	0
Trimipramina	0	0	0

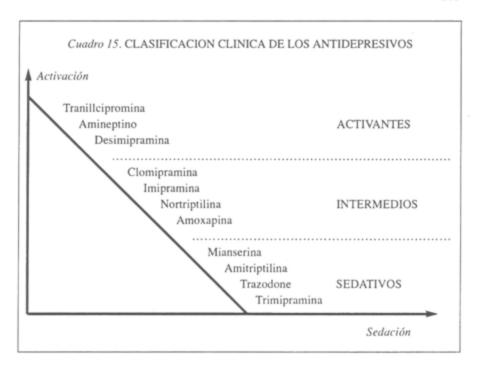
0: inactivo, +: débilmente activo, +++: muy activo, ++: moderadamente activo, ++++: fuertemente activo

# Clasificación según sus acciones clínicas

La primitiva clasificación de antidepresivos adoleció de una grosera falla lógica: dos niveles de decisión (acción farmacológica y estructura) para distinguir sólo dos categorías: IMAO y tricíclicos.

Si bien casi todos los antidepresivos son similares en cuanto a su eficacia (aunque existen algunos algo "más potentes" que otros), es poco útil —aunque parezca paradójico— sistematizarlos por su acción específicamente antidepresiva que por sus otras acciones: sus efectos adversos o colaterales. Estos últimos sí permiten efectuar diferencias (96).

Un primer intento de clasificación clínica fue el de Kielholz, quien tomó como parámetros las acciones desinhibidora, sedante y antidepresiva (cuadro 15) (71). La objeción más importante y decisiva reside en la utilización del parámetro



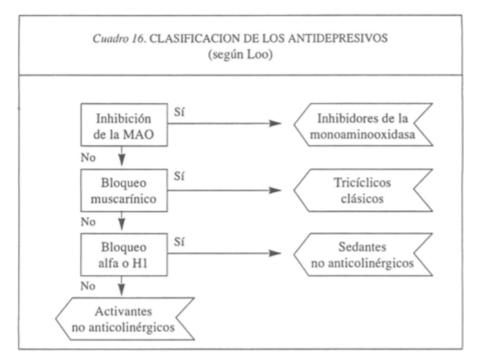
"actividad antidepresiva". La investigación comparativa, acumulada hasta la fecha, no permite de ninguna manera afirmar de forma categórica que haya antidepresivos con mayor acción sobre el "humor depresivo" que otros (35).

Obviamente, si bien las características activantes o sedantes de un antidepresivo influyen, según los casos, en el proceso de prescripción, no debiera ser el único efecto colateral a tenerse en cuenta.

Dado, entonces, que los antidepresivos resultan equipotentes, una manera de clasificación más útil para su prescripción sería ordenarlos según sus efectos colaterales (cuadro 16).

Estas diferencias son las que, de manera habitual, suele hacer el médico clínico con su "vademécum mental" en el momento de extender la receta: efectúa un balance de riesgos/beneficios, con el objetivo de que el paciente respete la indicación y no abandone el tratamiento. Las molestias que la medicación pueda ocasionar las "transfiere el paciente" a quien él considera responsable por habérsela administrado (falta de *compliance*).

La clasificación que sigue se basa en mantener la primigenia bipartición de su mecanismo de acción, IMAO vs. no-IMAO, y en dividir los grupos resultantes según lo que se puede definir como "perfil" de efectos colaterales, esto es, una ordenación según la combinación de efectos colaterales que pueda llegar a generar una agrupación identificable.



#### Antidepresivos no-IMAO

- 1) Tricíclicos clásicos
- 2) Sedativos no-anticolinérgicos (SENA)
- 3) Activantes no-anticolinérgicos (ACNA)

## Antidepresivos IMAO

- 1) Clásicos o irreversibles (IMAO-AB)
- 2) Inhibidores reversibles (IRMA)

Dado que esta clasificación está basada en las acciones no-antidepresivas, es posible un intento de correlación farmacodinámica como el que se efectúa en los cuadros 16 y 17.

# Antidepresivos no IMAO

1) Tricíclicos clásicos

Agrupa a todos aquellos antidepresivos que presentan acciones (cuadro 17):

- a) anticolinérgicas,
- b) quinidínicas,
- c) sobre el apetito (hiperorexia),
- d) sobre la actividad miocárdica y circulatoria (hipotensión ortostática),
- e) con mayor índice de letalidad por sobredosis

Acción	Tricíclicos clásicos	Sedativos no-anticoli- nérgicos (SENA)	Activantes no-anticoli- nérgicos (ACNA)
Anticolinérgica	Sí	No	No
Quinidínica	Sí	No	No
Hipotensión ortostática	Sí	Sí/No	No
Letalidad en sobredosis	Alta	Baja	Muy baja
Aumento de peso	Sí	Sí/No	No
Activación- Sedación	Activante Intermedia Sedante	Sedante	Activante
• Ejemplos	Activante: Desimipramina Intermedia: Amoxapina Clomipramina Imipramina Nortriptilina Sedante: Amitriptilina Trimipramina	Mianserina Trazodone	IRSS: Fluvoxamina Fluoxetina Paroxetina Sertralina  IRS dopamina: Amineptino Bupropion

Estructuras bicíclicas (viloxazina), tricíclicas (imipramina) o tetracíclicas (amoxapina), que aparecen con diversas denominaciones en la literatura, pueden ubicarse cómodamente en este tipo, ya que su sentido es clínico y no estructural.

Un ejemplo inverso es el amineptino, un derivado del dibenzocicloheptano y, por lo tanto, plenamente ubicable dentro de la familia química de los tricíclicos clásicos. Sin embargo, no tiene acciones anticolinérgicas, quinidínicas ni actúa sobre los receptores adrenérgicos o histamínicos, por lo que no puede ubicarse dentro de este tipo.

Los miembros de este grupo pueden tener características sedativas, activantes o intermedias; no son puras o prototípicas, ya que también dependen de la susceptibilidad del paciente. No resulta imposible que un antidepresivo sedante, como la amitriptilina, pueda engendrar ansiedad e inquietud en un paciente susceptible a dicho efecto.

Estas características "colaterales" pueden representar una ventaja o una desventaja, según el caso, y suelen influir en el proceso de prescripción.

#### Sedativos no-anticolinérgicos (SENA)

Disímiles en la estructura química, los fármacos de este grupo comparten sus propiedades sedativas. Están virtualmente desprovistos de actividad anticolinérgica y de efectos quinidínicos. Pueden o no generar hipotensión ortostática (más, el trazodone) y tienen una letalidad por sobredosis significativamente inferior a la del tipo anterior.

Pueden generar aumento de peso, destacándose especialmente la mianserina en este aspecto.

#### 3) Activantes no-anticolinérgicos (ACNA)

Este tipo de antidepresivos presenta una incidencia global más baja de efectos colaterales; no tienen acción anticolinérgica significativa ni deterioran la función cardíaca en sujetos sanos. La mortalidad por sobredosis es pequeña, incluso más baja que la del grupo anterior.

Sus efectos colaterales configuran un perfil característico, ocasionando náuseas, cefaleas, pérdida de peso, inquietud e insomnio. Los malestares gastrointestinales son algo más usuales para los serotoninérgicos, y los síntomas de activación, para los dopaminérgicos.

Son todos activantes puros, es decir que se caracterizan no sólo por tender a dar respuestas conductuales de activación, sino que no producen deterioro en las pruebas de coordinación psicomotriz. Algunos de ellos se comportan como estimulantes, aumentando el estado de alerta, incluso en sujetos no deprimidos.

La propiedad de generar pérdida de peso —que se está estudiando por separado— constituye un rasgo distintivo del grupo.

Por su especificidad en el mecanismo de acción se los considera "farmacológicamente limpios", lo que conducirá a una mayor diferenciación a medida que se los conozca mejor.

En este aspecto, considerando siempre su acción *in vivo*, se distinguen los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) y los inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina (ISRD).

Los primeros están representados por la fluoxetina, la sertralina y la paroxetina, y los segundos, por el bupropion y el amineptino.

#### ACCIONES FARMACOLOGICAS EXPERIMENTALES Y CLINICAS

# Antidepresivos no-IMAO

## a) Efectos experimentales

Los antidepresivos producen efectos en animales de experimentación que permiten caracterizar y predecir su acción farmacológica en los seres humanos.

# 1) Inhiben la recaptación de neurotransmisores a nivel sináptico

Todos los tricíclicos clásicos inhiben en mayor o menor grado la recaptación, uniéndose al *carrier* presináptico del neurotransmisor.

Como orientación general, las aminas terciarias tienden a inhibir *in vitro* la recaptación de serotonina, y las aminas secundarias, la de la noradrenalina. Una excepción constituye la trimipramina, cuyo potencial en tal sentido es despreciable.

Bloquean, además, el efecto indirecto de las catecolaminas, como por ejemplo la tiramina.

El trazodone inhibe débilmente la recaptación de serotonina, y la mianserina no tiene acción sobre esta última.

Los activantes no-anticolinérgicos (ACNA) son inhibidores selectivos in vivo de la recaptación serotoninérgica o dopaminérgica (veáse el cuadro 17).

# 2) Bloquean receptores

Como se pudo observar en el cuadro 13, las drogas antidepresivas se caracterizan por producir un bloqueo de diversos receptores, que varía según el grupo que se considere. Hoy en día el estudio de la potencia en el bloqueo es accesible a las técnicas de *binding*.

# 3) Antagonizan los síntomas depresivos causados por la reserpina

La depleción monoaminérgica causada por la reserpina se debe a que interfiere en el almacenamiento de los neurotramisores, que normalmente efectúa la vesícula sináptica. Los animales de laboratorio presentan sedación, diarrea, ptosis, miosis, bradicardia, etc. Los antidepresivos antagonizan clínicamente esta acción y revierten el "síndrome reserpínico" ocasionado a los animales.

4) Antagonizan la acción cataléptica producida por la clorpromazina y la bulbocapnina

Deprimen la actividad motora espontánea y las respuestas condicionadas en ratas. Ante el refuerzo positivo, aumentan la autoestimulación y las respuestas condicionadas.

5) Actúan sobre la agresividad hipotalámica en gatos

En dosis bajas, los tricíclicos aumentan las conductas agresivas en los gatos, mientras que en dosis altas, por sus efectos depresores sobre el sistema nervioso central, las disminuyen.

6) Inhiben el comportamiento muricida en ratas

La acción a nivel amigdalino hace desaparecer el comportamiento instintivo de algunas ratas que matan a ratones. La imipramina produjo el bloqueo de esta conducta.

- 7) Disminuyen la temperatura corporal
- 8) Potencian los efectos anestésicos de los barbitúricos
- 9) Poseen efectos analgésicos y antiinflamatorios

# b) Acciones farmacológicas en seres humanos

Al desarrollar este tema se priorizarán aquellas características de la acción farmacológica comunes a los diversos grupos de fármacos antidepresivos, así como

	MACOLOGICAS CLINICAS DE LOS OS POLICICLICOS E IMAO
En sujetos no	ormales (a nivel clínico)
Antidepresivos policíclicos	Antidepresivos IMAO
Provocan  Sueño  Sedación  Efectos anticolinérgicos  Disminución de la presión arterial  Dificultades en la concentración, aprendizaje y cognición  Ansiedad  Confusión, delirios (en gerontes)	Provocan  Euforia  Desinhibición psicomotriz  Hiperorexia  Hiperreflexia  En dosis tóxicas: — Hiperpirexia, hiperhidrosis, confusión y psicosis

las propiedades que permitan diferenciarlos de su perfil de efectos colaterales. El resto de las acciones colaterales se verá en otra sección (cuadros 18 y 19).

## Cuadro 19. ACCIONES FARMACOLOGICAS TERAPEUTICAS DE LOS ANTIDEPRESIVOS

En pacientes depresivos (a nivel clínico) sobre el aparato mental y el SNC

#### Provocan

- Mejoramiento del ánimo depresivo
- Desinhibición o activación
- Sedación
- Acciones sobre el aprendizaje y la memoria
- · Acciones sobre el sueño
  - ↓ despertadores nocturnos
  - ↓ REM
  - ↑ Fase IV
  - ↑ Período de latencia REM
- · Acciones sobre la estimulación y arousal cerebral
  - en dosis bajas: ← sincronizan el EEG
    - ↓ Ritmo α
  - en dosis altas: ↓ umbral epiléptico
- · Switch maníaco (30 % bipolares; 10 % unipolares)

# Mejoran el ánimo depresivo

Se puede pensar que la administración de estos fármacos es capaz de elevar el estado de ánimo de cualquier sujeto. Sin embargo, los antidepresivos no presentan propiedades estimulantes, con excepción de algunos IMAO y los ACNA de tipo dopaminérgico.

Si se administran 100 mg de imipramina a una persona normal, le producirá algo de somnolencia, un pequeño descenso de su tensión arterial y un ligero mareo. El efecto antidepresivo no aparecerá y será más bien ansiogénico. En cambio, en la población con patología depresiva, generará una mejoría en el estado de ánimo.

# 2) Pueden precipitar reacciones hipomaníacas o maníacas

Esta reacción es propia de los pacientes con depresión bipolar, que pueden virar hacia la manía (switch maníaco) cuando se les administran antidepresivos.

Puede ser que el paciente presente antecedentes de bipolaridad, o que ésta aparezca con la administración de los antidepresivos, por lo cual el diagnóstico de unipolaridad tendrá que ser revisado.

## 3) Actúan sobre la estimulación y arousal cerebral

En dosis bajas, tienden a sincronizar el electroencefalograma y, de igual manera que otros tranquilizantes, a suprimir el ritmo alfa.

En dosis altas, producen estimulación y pueden provocar convulsiones con desincronización del EEG, por disminución del umbral convulsivo.

## 4) Actúan sobre el sueño

Independientemente de las propiedades sedativas, los antidepresivos

- disminuyen la cantidad de despertares nocturnos,
- 2) aumentan el estadio IV del período no-REM,
- 3) disminuyen la etapa REM y
- 4) alargan su período de latencia.

La supresión del sueño REM tiene sostenidos efectos antidepresivos, por lo que se pensó que éste podría ser un mecanismo de su acción terapéutica.

Sin embargo, estudios detallados mostraron que el trazodone y la moclobemida no suprimen el REM y, por el contrario, la trimipramina y el amineptino lo aumentan (143).

# 5) Actúan sobre el aprendizaje y la memoria

En individuos normales los tricíclicos entorpecen el aprendizaje y la concentración, de forma similar a las fenotiazinas. Esto implica asimismo la potenciación de los efectos por la ingesta alcohólica, el alargamiento de los tiempos de reacción, el entorpecimiento de las tareas de coordinación, la alteración del punto crítico de fusión visual de los estímulos luminosos intermitentes, etc. Pueden alterarse la memoria reciente y la de adquisición.

Los ACNA son los que más respetan estas funciones, e incluso algunos se comportan como estimulantes en algunas pruebas.

# 6) Actúan sobre el sistema nervioso autónomo

Los tricíclicos clásicos tienen una importante acción anticolinérgica. A la vez, son bloqueantes  $\alpha_1$ , y la mayoría inhibe la recaptación de noradrenalina. Esta mezcla de efectos parasimpaticolíticos, simpaticolíticos y simpaticomiméticos a los que se suma un débil antagonismo triptamínico, da como resultado una respuesta altamente individualizada según las potencias relativas de estas acciones farmacológicas para cada uno de los compuestos.

La acción anticolinérgica antimuscarínica tiene una gran relevancia clínica (cuadro 20).

# Cuadro 20. AFINIDAD DE LOS ANTIDEPRESIVOS POR EL RECEPTOR MUSCARINICO HUMANO IN VITRO (atropina, potencia = 100)

#### Atropina = 100Potencia Potencia Antidepresivo Antidepresivo Amitriptilina 13.3 Desimipramina 1.2 Clomipramina Mianserina 0.36.4 Trimipramina 4 Amoxapina 0.2 Imipramina Fluoxetina 0.1 2.6 Nortriptilina 1.6 Bupropion 0.01 Trazodone 0,001

#### Síntomas relacionados

- Boca seca
- Taquicardia sinusal
- Constipación

- Visión borrosa
- · Retención urinaria
- Trastornos de la memoria

In vivo, las potencias son más cercanas a la de la atropina debido a que las dosis son diferentes: la atropina se utiliza en dosis de 1 mg o menos y, en cambio, los tricíclicos, en cientos de miligramos, lo que equilibra en la práctica la cuestión. Puede verse que el menos anticolinérgico de los tricíclicos clásicos es la amoxapina, y que los sedativos no-anticolinérgicos (SENA) y los activantes no-anticolinérgicos (ACNA) se ubican por debajo de la acción significtiva.

El más potente de todos los antidepresivos en este aspecto es la amitriptilina, y el más débil resulta ser el trazodone, 13.300 veces menos que aquélla.

Las acciones anticolinérgicas que se deben tener en cuenta son:

- · Retención urinaria
- Visión borrosa
- Dispepsia
- · Taquicardia, palpitaciones
- · Perturbaciones en el habla
- · Perturbaciones en la sexualidad
- "Rebote" colinérgico si la suspensión es brusca
- · Empeoramiento de glaucoma preexistente
- Confusión mental; delirio por síndrome anticolinérgico central
- · Boca seca
- · Constipación
- Sedación

# Cuadro 21. ACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS E IMAO

	CONDUCCION	RITMO	CONTRACTILIDAD	PRESION ARTERIAL
SINTOMAS Y SIGNOS CLINICOS	Bloqueos (en especial el de rama)      Alargamiento del PR      Ensanchamiento del QRS	— Antirrítmicos en dosis terapéuticas     — Arritmógenos en dosis tóxicas	Empeoramiento     en dosis tóxica     en patologías     previas	Hipotensión postural     Hipertensión arterial     (por efecto     tiramínico)
TRATAMIENTO DE LA CARDIO- TOXICIDAD POR ANTIDE- PRESIVOS	Marcapasos     HIPERTENSION ARTI     Manitol, regitina, cle     HIPOTENSION ARTE	orpromazina RIAL nidroergotamina (10 mg/d	ía)	

Lo que a veces engendra problemas en la el cumplimiento del tratamiento es que la sintomatología adversa aparece, de manera aguda, bastante antes que la acción terapéutica. Como resultado, el paciente se siente empeorar, por lo que es conveniente que sea advertido de esta posibilidad. Esta sensación de empeoramiento es especialmente acuciante en el caso de los pacientes en tratamiento con antidepresivos por ataques de pánico.

Un mal momento, similar al anterior, puede suceder con el rebote colinérgico, verdadero síndrome de deprivación que aparece en el otro extremo del tratamiento, luego de la suspensión brusca de la medicación.

Los síntomas son fundamentalmente somáticos (astenia, dolores musculares, sensación de frío o calor, sudoración, coriza), gastrointestinales (dolores abdominales, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea) y neuropsiquiátricos (irritabilidad, euforia, sueños vívidos, pesadillas terroríficas, acatisia, bradiquinesia, signo de la rueda dentada). El cuadro puede ser grave si la deprivación incluye otras sustancias de tipo anticolinérgico (antiparkinsonianos, neurolépticos: la tioridazina es aproximadamente equipotente con la imipramina, y la clozapina es un potente anticolinérgico similar a la amitriptilina).

La terapéutica debe ser rápida y enérgica. Puede reinstaurarse la medicación que el paciente estaba tomando con anterioridad, o bien, para el caso de sintomatología digestiva importante, un anticolinérgico de buena acción gastrointestinal que además tenga el beneficio del pasaje por barrera hematoencefálica, caso de las aminas terciarias como la diciclomina (Plasmoterap, NR) o el propinoxato (Sertal, NR).

#### 7) Acciones adversas sobre el corazón

Poco tiempo después del advenimiento de los tricíclicos se conocía que la muerte por sobredosis estaba asociada mayoritariamente a factores cardiovasculares, como bloqueos y arritmias cardíacas. Ello engendró la noción de que estos antidepresivos eran arritmogénicos y poseían propiedades inotrópicas negativas (cuadro 21).

Hoy en día se conoce bastante más de las acciones cardiovasculares de este grupo de antidepresivos, por lo que se los utiliza como "modelo" de estas acciones, frente a las cuales se compararán los otros grupos.

Son en realidad antiarrítmicos en dosis terapéuticas y no parece haber en ese rango de dosis acción deletérea sobre la contractilidad del músculo cardíaco; finalmente, el efecto cardiovascular más serio resulta ser la hipotensión ortostática.

De acuerdo con su dosificación, producen las siguientes acciones cardiovasculares (109):

## En concentraciones terapéuticas:

- Lentificación de la conducción intraventricular
- Acción antiarrítmica

- Hipotensión ortostática
- · Interacción con antiarrítmicos y antihipertensivos
- Taquicardia

En concentraciones tóxicas (más de 350 ng/ml de imipramina sérica):

- · Bloqueo auriculoventricular o intraventricular
- Arritmia ventricular (más de 1000 ng/ml)
- Disminución de la actividad contráctil
- · Vasodilatación arterial y venosa periféricas
- Paro cardíaco (más de 1500 ng/ml)

Las acciones sobre la conductilidad, el ritmo y la contractilidad cardíaca no implican mayor riesgo cuando se trata de personas sin patología cardiovascular previa.

### a) Sobre la conductilidad:

Los antidepresivos tricíclicos interfieren en la corriente inicial de entrada de sodio en las fibras de Purkinje, con lo que acaban de configurar su pertenencia a los antiarrítmicos tipo 1A, es decir fármacos del tipo quinidínico. Como tales, producen un alargamiento del intervalo PR (efecto más común), ensanchamiento del QRS y prolongación del intervalo QTc (c = corregido por frecuencia cardíaca), acciones que no son clínicamente significativas en pacientes libres de patología cardíaca.

En los ECG del haz de His, se comprueba el mayor efecto en el segmento H-V, correspondiente al tiempo de activación del sistema de conducción especializado. En pacientes con bloqueo preexistente, la administración de tricíclicos puede aumentarlo y hasta llegar a producir paro cardíaco.

En un estudio de 41 pacientes con bloqueo A-V de primer grado y/o bloqueo de rama, tratados con niveles plasmáticos adecuados de imipramina o nortriptilina, comparados con otros 155 pacientes con ECG normales, se pudo comprobar que los pacientes con patología previa de la conducción tuvieron una incidencia de bloqueo A-V de segundo grado de un 9 %, en contraste con un solo paciente del grupo control, el que posteriormente se demostró, mediante ECG del haz de His, que tenía un defecto subclínico.

El grupo que presentaba sólo bloqueo de primer grado no desarrolló complicaciones del ritmo.

En conclusión, los pacientes con bloqueos de rama presentan un elevado riesgo de desarrollar un empeoramiento de su bloqueo.

Las propiedades quinidínicas de los antidepresivos también implican que sean medicamentos que no están contraindicados en las arritmias por contracciones ventriculares prematuras, sino que por el contrario su efecto beneficioso se extenderá a la misma arritmia. Otra consecuencia será, paradójicamente, la alta incidencia de arritmias con sobredosis, como sucede con la quinidina (114).

### b) Sobre la contractilidad:

Las primeras mediciones de la función ventricular izquierda (LVF) hacían pensar en una acción negativa sobre la contractilidad, pero la refinación de métodos como los basados en ecocardiografía y medicina nuclear han permitido afirmar con precisión que en dosis terapéuticas ése no es el caso: series de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y una LVF tan baja como 31±14 % no han presentado disminuciones con el tratamiento con imipramina. El problema de tratar a estos pacientes resultó otro: la hipotensión postural.

# c) Cardiopatías y depresión:

Es de gran importancia clínica, en relación con quienes padecen cardiopatías, contrastar estas acciones con el riesgo intrínseco de sufrir una depresión no tratada. Se tiene entendido que la patología depresiva en general tiene mayor mortalidad por razón cardiovascular (el riesgo se multiplica por 8), siendo posible que el trastorno afectivo per se predisponga, en interacción con el terreno individual, a las arritmias ventriculares, quizá porque el aumento del tono vagal disminuye el umbral fibrilatorio ventricular. Con más razón, se debe pensar en la importancia de reconocer y tratar la depresión cuando existe patología cardíaca.

Pese a una incidencia mayor que 40 %, la depresión postinfarto y la de pos*by-*pass quirúrgico cardiovascular son escasamente reconocidas, aunque generan un
aumento de la disfuncionalidad global del paciente: demoran el retorno a un nivel
razonable de funcionamiento, interfieren negativamente en la compliance hacia el
tratamiento, aumentan la morbimortalidad, las rehospitalizaciones y los reinfartos.
Aun asumiendo riesgos, el tratamiento de la patología afectiva mejorará el pronóstico de estos pacientes, más aún cuando pueda comprobarse la real inocuidad de
los nuevos antidepresivos (128).

# d) Hipotensión ortostática:

Este efecto adverso resulta ser el más serio en el tratamiento con tricíclicos. La incidencia de efectos colaterales relacionados con ella (mareos, caídas, ataxia) fue de un 20 % en el clásico estudio de Glassman de la Universidad de Columbia, en el que la disminución promedio de la tensión sistólica, al pararse, fue de 26 mm de Hg. En las personas de edad avanzada, el descenso tensional se asocia a caídas, y éstas a fracturas de cadera. Es por ello que se ha informado una duplicación del riesgo de estas fracturas en ancianos que toman antidepresivos.

Resultan particularmente afectados por este efecto colateral los pacientes con insuficiencia cardíaca, no sólo por las consecuencias (hipoperfusión, incluyendo infartos) sino por la frecuencia de abandono de la medicación, que puede llegar a una incidencia del 50 %, en contraste con alrededor del 8 % en sujetos físicamente sanos.

Las personas con trastornos de la conducción también se encuentran expuestas: el 32 % debió discontinuar la imipramina. Curiosamente, la presencia misma de la depresión parece influir: se investigó el descenso postural en pacientes cardíacos que no estaban deprimidos, y la frecuencia de interrupciones del tratamiento por este efecto fue apenas del 4 % (cuadro 21).

Al margen de las cardiopatías, deberán investigarse los factores predisponentes que resulten de la presencia de algún grado de descenso tensional postural preterapéutico (1).

## 8) Propiedades activantes y sedativas

Las propiedades sedativas se refieren a la capacidad de mejorar la ansiedad y la agitación, y las activantes a aliviar la inhibición. Las primeras se asocian a efectos indeseables como somnolencia y astenia. Las segundas, al insomnio, la ansiedad y la agitación.

Según la interacción con las características del paciente, ambos efectos pueden considerarse tanto indeseables como beneficiosos. Es importante referirse a estas modificaciones conductuales en el corto plazo para no contaminar el concepto con la acción antidepresiva: se supone que al mejorar la depresión en el mediano o largo plazo se aliviarán sus síntomas acompañantes.

Las características sedativas de los antidepresivos se parecen, en el corto plazo, más a las de los antihistamínicos que a las de las benzodiazepinas. Justamente, dichas propiedades parecen estar relacionadas con las potencias relativas en el bloqueo de los receptores  $\alpha$  y/o H1, en el que los antidepresivos más sedativos se ubican entre los de mayor potencia.

Las características activantes pueden responder a propiedades anfetamínicas o estimulantes (como el caso de la tranilcipromina), pero en general dependerían de la inhibición de la recaptación de noradrenalina o dopamina.

La acción sobre la serotonina implicaría complejos efectos de activación mediados por la ansiogénesis en unos casos, y por la ansiólisis en otros, que no llegan a revestir la cualidad de sedación con disminución del estado de alerta o vigilancia.

La inducción de acatisia es otro mecanismo de la "activación", pero no aparece en el corto plazo.

## 9) Letalidad con sobredosis

El riesgo de suicidio es 13 a 30 veces mayor en una población depresiva que en una normal. Se estima que el 15 % de quienes padecen depresión terminarán suicidándose.

La sobredosis de drogas es un método común de autoeliminación. En Estados Unidos, el envenenamiento por tricíclicos es la tercera causa más frecuente de deceso relacionado con sobredosis de drogas.

Esto enfrenta al médico con un dilema terapéutico: indicar a pacientes con predisposición al suicidio fármacos que puedan usar como arma contra sí mismos.

La importancia de la seguridad de un antidepresivo no puede entonces subestimarse. El error inverso es desgraciado: la depresión más suicidógena es la no tratada adecuada y enérgicamente.

En este tipo de efectos debe considerarse no sólo la toxicidad inherente del compuesto, sino también la posibilidad de que induzca conductas suicidas, hecho conocido luego de la introducción de los antidepresivos.

## a) Toxicidad inherente:

La sobredosis afecta principalmente los sistemas parasimpático, cardiovascular y nervioso central.

La incidencia de coma es del 35 % y de convulsiones, del 9 %. La dosis letal de un tricíclico clásico es de alrededor de 2,5 gramos, 15-30 mg/kg, por lo que su margen de seguridad es similar a la de la cantidad que se indica para dos semanas de tratamiento (150-300 mg x 14 días = 2100-4200 mg).

En Gran Bretaña se dispone de registros sobre las prescripciones que efectúan los médicos, así como de los envenenamientos. Esto permitió a Cassidy y Henry calcular el "índice de toxicidad fatal" (ITF), expresado como el número de muertes debidas a sobredosis por millón de prescripciones (cuadro 22).

# Cuadro 22. ÍNDICE DE TOXICIDAD FATAL (ITF), COMPARADO CON SU RANKING DE DOSIS LETAL 50, DE ALGUNOS ANTIDEPRESIVOS (modificado de Cassidy, 1987 y Molcho, 1992)

Antidepresivos	ITF*	DL 50 **
Tricíclicos clásicos		
— Desimipramina	80,2	3
— Amitriptilina	46,5	1
— Nortriptilina	39,2	2
— Imipramina	28,4	6
— Trimipramina	27,6	7
— Clomipramina	11,1	4
Sedativos no-anticolinérgicos (SENA)		
— Trazodone	13,6	_
— Mianserina	5,6	5

<sup>\*</sup> Número de muertes por millón de prescripciones

<sup>\*\*</sup> Dosis letal 50 en ratas

Resulta claro que la letalidad por sedativos no-anticolinérgicos (SENA) es inferior de manera notable. Con respecto a los activantes no-anticolinérgicos (ACNA), pese a que son muy nuevos hasta el momento, todo indica que son aún más seguros que los anteriores.

Los tricíclicos clásicos son entre 2,5 y 8,5 veces más letales por sobredosis que la fluoxetina, y entre 6 y 16 veces más que el trazodone.

Sorprende ver que dos antidepresivos con DL50 muy similares, como la desimipramina y la clomipramina, ocupen posiciones extremas en cuanto a las muertes por sobredosis. Ello ha llevado a especulaciones sobre la acción conductual de ambos, lo cual nos introduce en el punto siguiente.

## b) Inducción a la conducta suicida:

La inducción al suicidio por el antidepresivo ("toxicidad conductual") es un hecho largamente conocido. Puede suceder que durante el período de latencia en el paciente "retorne la energía mientras aún persiste el abatimiento", lo que redunda en la facilitación del acto suicida. Esta complicación, si bien muy grave, afecta probablemente a menos del 5 % de los pacientes tratados. Es más común en quienes no responden al tratamiento, tienen antecedentes de intentos de suicidio y desarrollan acatisia.

En un estudio doble ciego con maprotilina y placebo, que abarcó a más de 1000 pacientes, se encontró que la proporción de intentos de suicidio fue significativamente más alta en el grupo tratado con maprotilina que en los controles, pese a que la droga activa fue más eficaz contra la depresión. Si bien las dosis fueron bajas (37 a 75 mg) y no se discriminaron los grupos por antecedentes de intentos suicidas, algunos autores creen que se trata de un efecto promotor de la conducta suicida (12).

En el estudio norteamericano mencionado anteriormente, no sólo se obtuvieron evidencias de mayor toxicidad de la desimipramina con sobredosis; también los intentos de suicidio fueron más comunes con esta droga. Inhibe selectivamente la recaptación de noradrenalina.

La clomipramina figuraría con un índice más bajo, porque se receta de manera preferente a pacientes con trastornos obsesivo-compulsivos (que tienen un menor índice de suicidio) (93).

Los metaanálisis realizados de los estudios clínicos con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina indicarían que podrían disminuir la ideación suicida más precozmente que los tricíclicos de referencia, lo que coincide con la noción extendida de que la mejoría de la función 5-HT reduce los impulsos suicidas.

Con la información de que se dispone actualmente no es posible dirimir, de manera concluyente, esta cuestión, por lo que sería prudente mantener la noción de que las diferencias en el índice de toxicidad fatal (ITF) de los antidepresivos en general tienen que ver más con la toxicidad intrínseca que con otras acciones.

## 10) Aumento de peso

Si bien la pérdida de peso y la anorexia son síntomas comunes de la depresión, una queja frecuente de los pacientes en tratamiento con antidepresivos es el aumento de peso. Un efecto que al principio puede ser beneficioso se torna con el tiempo indeseable y, a la luz de lo prolongado que debe ser el tratamiento, puede conspirar contra el cumplimiento del régimen terapéutico.

Los tricíclicos clásicos producen un incremento constante del peso. La ganancia de peso promedio informada con imipramina, amitriptilina y nortriptilina es de medio a un kilo y medio por mes de tratamiento, continuando de forma sostenida a pesar de sobrepasarse el peso previo a la enfermedad. No parece estar correlacionada con el peso previo ni con la pérdida anterior por la depresión, y se debe mayormente a un aumento de la ingesta de carbohidratos (103).

Se han propuesto varios mecanismos:

- a) Las acciones antihistamínica y α-adrenérgica son inhibitorias de la saciedad;
- b) la sequedad de boca influye en el consumo de bebidas y dulces;
- c) se ha hablado de una disminución del metabolismo basal.

De los sedativos no-anticolinérgicos (SENA), el trazodone parece producir mucho menos aumento de peso que la mianserina, debido a que ésta posee fuertes propiedades antihistamínicas, de las que el primero carece.

Los activantes no-anticolinérgicos (ACNA) tienden a producir pérdida de peso.

Si el clínico sabe de antemano que para un paciente la posibilidad de aumentar de peso puede arriesgar la *compliance*, deberá elegir antidepresivos tricíclicos menos antihistamínicos (desimipramina, por ejemplo), trazodone o ACNA.

Es conveniente advertir a los pacientes aprehensivos respecto del sobrepeso, indicarles que vigilen la ingesta de dulces y advertirles que la sequedad de boca puede combatirse con bebidas de bajo contenido calórico.

# Ventajas y desventajas de los antidepresivos no-IMAO

## 1) Tricíclicos clásicos

Las características generales del grupo se encuentran delineadas a propósito de la clasificación, así como en el cuadro 17.

La ventaja de este grupo radica en que son ampliamente conocidos, con una enorme experiencia internacional que incluye todo tipo de severidad y toda clase de depresiones.

El número de pacientes tratados hace ya improbable que se detecten efectos raros y/o graves, como sucedió con la zimelidina y el nomifensin, con los que se detectaron casos de síndromes de Guillan-Barré o anemias hemolíticas, respectivamente, cuando ambos antidepresivos se encontraban en venta en el mercado farmacéutico internacional.

Algunas de sus desventajas son:

- El 20 a 30 % de los pacientes deprimidos no obtienen respuesta terapéutica, y muchos otros no logran una remisión completa de los síntomas.
- La respuesta terapéutica puede demorarse más de 4 semanas y más aún si se tiene en cuenta el proceso de ajuste de dosis hasta llegar a la óptima.
- Los numerosos efectos colaterales hacen imposible, en algunos pacientes, tratarlos con dosis plenamente efectivas, y en otros, los inducen a abandonar la medicación.
- Los gerontes se hallan especialmente predispuestos a los riesgos de un delirio anticolinérgico o a las caídas por hipotensión ortostática.
- Determinadas condiciones clínicas, no demasiado infrecuentes, como la hipertrofia prostática, el glaucoma o algunos trastornos cardíacos, limitan seriamente el uso de los tricíclicos.
- Resultan potencialmente mortales por sobredosis, justamente en una población de elevado riesgo de suicidio.
- Son drogas farmacodinámicamente "sucias", de limitada posibilidad para entender su mecanismo de acción.

Desde el punto de vista farmacocinético, la absorción en dosis bajas es generalmente rápida. Los picos de concentración máxima oscilan entre dos y seis horas. En dosis más altas, los efectos gastrointestinales anticolinérgicos pueden retardar la absorción.

Algunos investigadores consideran que la desimipramina tiene mayor letalidad en sobredosis, justamente por el menor retardo de la absorción —por ser menos anticolinérgica— y por el pico plasmático precoz con sobredosis.

Tienen un alto grado de metabolización hepática portosistémica (primer pasaje), y su biodisponibilidad tras la administración oral promedio es del 50 %. La prolongada vida media de los antidepresivos de este grupo permite su dosificación una vez al día (cuadro 23).

Son moléculas lipofílicas de características similares a las de las fenotiazinas: se unen a las proteínas plasmáticas y se concentran en los tejidos adiposos. La biotransformación incluye oxidación por el sistema microsomal hepático seguida de glucuronización.

La demetilación en fase I produce metabolitos biológicamente activos, cuya degradación depende de enzimas adquiridas genéticamente, por lo que la proporción de cada uno de los productos de excreción es sumamente variable.

Las llamadas aminas terciarias (imipramina, amitriptilina, clomipramina, etc.)

Fármaco	Nombre comercial	Vida media <sup>1</sup>	Rango de dosis (mg/día)	Inhibición recaptación NA <sup>2</sup>	Inhibición recaptación ST <sup>2</sup>	Nivel plasmático (ng/ml)
Desimipramina	Nebril	30	50-300	110	0,21	100-160 <sup>3</sup>
Clomipramina	Anafranil	20	50-225	3,6	18	N.U.
Imipramina	Tofranil	16+30	50-300	7,7	2,4	200-2504
Amoxapina	Demolox	8+30	50-600	23	0,21	N.U.
Nortriptilina	Ateben	30	25-150	25	0,38	50-150 <sup>3</sup>
Amitriptilina	Tryptanol	16+30	150-300	4,2	1,5	N.U.
Trimipramina	Surmontil	13	50-300	0,2	0,04	N.U.

Cuadro 23. PERFIL FARMACOLOGICO DE LOS TRICICLICOS CLASICOS

En horas + la correspondiente al metabolito activo.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> 10<sup>-7</sup> x 1/k<sub>1</sub> = inversa de la constante de inhibición en molaridad. A nº mayor = potencia mayor (Richelson, E., J. Clin. Psychiatry, 52, supl., 6, 1991).

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Preskorn, S. H. y Fast, G.A., págs. 26 y 68, 1991.

<sup>4</sup> Droga + metabolito activo (desimipramina).

N.U. No utilizable clínicamente hasta el momento.

son transformadas en aminas secundarias demetiladas (desimipramina, nortriptilina, etc.).

No sólo varía la proporción entre la droga madre y sus metabolitos, sino que también son notorias las diferencias entre los niveles plasmáticos resultantes.

Para el caso de la nortriptilina está establecida la existencia de una relación dosis-respuesta curvilínea, con "ventana terapéutica" entre los 50 y 150 ng/ml. Esto significa que la eficacia desciende tanto por debajo como por arriba de dichas concentraciones. Para el resto de los antidepresivos, en general las determinaciones de las curvas dosis-respuesta no han dado resultados de mucha precisión, al menos en comparación con otras drogas, como los anticonvulsivos.

Se tienen también evidencias de los niveles terapéuticos de imipramina y desimipramina. Debe recordarse que su determinación no es sencilla ni barata, que hay variaciones según los distintos laboratorios y que los valores son niveles promedio (cuadro 23).

Es difícil justificar su utilización de rutina, pero en determinadas situaciones clínicas resultan de valor:

- para evaluar la compliance;
- en pacientes que desarrollan muchos efectos adversos con bajas dosis, para descartar que se trate de metabolizadores lentos. Estos pacientes pueden responder a dosis inusualmente bajas con concentraciones plasmáticas adecuadas, por lo que se justifica esperar la latencia en la respuesta;
- en caso de falta de respuesta a un antidepresivo, en el que a pesar de una dosificación adecuada, los niveles plasmáticos sean infraterapéuticos;
- · en situación de toxicidad (por ejemplo, sobredosis).

Las llamadas aminas terciarias son, en general, más anticolinérgicas y antihistamínicas que sus derivados activos, lo que no hace muy seguro su uso en pacientes ancianos, sobre todo si tienen deterioro físico o mental.

La amitriptilina es el más anticolinérgico. Es uno de los más tóxicos en sobredosis y tiene además una importante acción de bloqueo sobre receptores no relacionados con la acción antidepresiva.

Pese a todo, en encuestas multicéntricas realizadas en la Argentina figuró como el antidepresivo más mencionado por psiquiatras y no psiquiatras (86, 87).

La imipramina y la amitriptilina, que *in vitro* tienen mayor efecto sobre 5-HT que sobre NA, parecen comportarse *in vivo* como bloqueantes cuasi selectivos de la recaptación NA, en concentraciones terapéuticas, en virtud de la biotransformación que sufren (cuadros 13 y 14).

Parece que la amitriptilina, supuestamente recomendable para las depresiones de tipo "serotonínico", actúa en los pacientes como inhibidor selectivo de la recaptación noradrenérgica.

La imipramina se destaca por ser el tricíclico que más hipotensión ortostática provoca.

La nortriptilina es mucho más segura en ese aspecto: tiene una incidencia diez veces menor (5 %) en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. En gerontes, la reducción sistólica ortostática promedio resulta de sólo 10 mm de Hg. Su farmacocinética y vida media no cambian significativamente con la edad; es además menos anticolinérgica que las aminas terciarias. Su uso en pacientes añosos se ha hecho una práctica recomendada.

La trimipramina es el más sedativo de los antidepresivos, por lo que resulta de utilidad en el insomnio crónico de quienes padecen depresión residual. Parece también producir poca hipotensión, pero es bastante anticolinérgica (3).

La desimipramina es el menos sedante así como el de menor acción sobre los receptores  $\alpha$  y uno de los menos anticolinérgicos, por lo que suele tener buena tolerancia. Como hemos referido, su toxicidad en sobredosis es actualmente un motivo de preocupación.

La amitriptilina, la trimipramina y la doxepina son bloqueantes H2 en dosis antidepresivas; las dos últimas han neutralizado procesos gastroduodenales en los que la cimetidina había fracasado. En consecuencia, no hay motivos para contraindicarlas en procesos de hiperacidez.

La amina terciaria clomipramina, potente anticolinérgico y de características sedativas intermedias, tiene la capacidad de inhibir fuertemente la recaptación de serotonina in vitro e in vivo. Esta propiedad le confiere un perfil de acción terapéutica distintivo, pues mientras comparte los efectos colaterales de todo el grupo tricíclico clásico, participa también de las indicaciones de los IRSS, habiendo sido en realidad el primer antidepresivo que demostró su eficacia antiobsesiva (42, 97).

Autores norteamericanos tienen la impresión de que posee una incidencia un poco más alta de convulsiones que los tricíclicos anteriormente mencionados.

La amoxapina tiene algunas características diferenciales. Produce inhibición de la recaptación de noradrenalina con muy poca acción sobre la serotonina. Gran parte de la amoxapina es metabolizada a 8-hidroxi-amoxapina, que no posee efectos neuroleptiformes. Sin embargo, la 7-hidroxi-amoxapina (25 % del nivel plasmático de la droga madre), dotada de propiedades neurolépticas, y la probable metilación de la amoxapina a loxapina en el organismo humano certifican las acciones antidopaminérgicas de esta droga: síndromes extrapiramidales, amenorrea-galactorrea, hiperprolactinemia, disquinesia tardía, inhibición de la eyaculación y hasta casos esporádicos de síndrome neuroléptico maligno. Su dosis equipotente con 100 mg de clorpromazina es de 200 mg.

Esta capacidad neuroléptica le confiere una ventaja de eficacia en la depresión psicótica, donde la combinación de un antidepresivo con un neuroléptico es una de las estrategias principales (33).

Si bien conserva propiedades quinidínicas, su toxicidad cardíaca parece menor que la de los otros tricíclicos. Sin embargo, de 1313 intoxicaciones por antidepre-

sivos registradas en el Centro de Toxicología de Maryland (EE.UU.), en 1983, llamó poderosamente la atención el significativo hallazgo de que el 24 % de los enfermos que ingirieron sobredosis de amoxapina presentaron episodios convulsivos, en comparación con el 3 % observado con otros tricíclicos. También se apreció una incidencia llamativamente alta de insuficiencia renal. Es decir, que aun cuando no es tan cardiotóxico, no obsta que sea tóxico con sobredosis por su acción en otros sistemas.

Se puede administrar en dosis diarias únicas, siempre que no superen los 400 mg. Puede estimarse su dosis en general como el doble de la de imipramina.

# 2) Sedativos no-anticolinérgicos (SENA)

Tienen menores efectos colaterales con menos toxicidad cardiovascular y por sobredosis. Se hallan en el mercado el trazodone y la mianserina. La mirtazapina y la setiptilina, aún en investigación, también pertenecen a este grupo (cuadro 17).

## Trazodone

Es un derivado de las clorofenilpiperazinas. En los animales de experimentación no inhibe la acción de la reserpina, como lo hacen los antidepresivos clásicos.

Su mecanismo de acción aguda es complejo, siendo un inhibidor *in vitro* de la recaptación de 5-HT y a la vez potente bloqueante 5-HT2. *In vivo*, la capacidad de inhibir la recaptación es insignificante y, a través de su metabolito principal, la m-CPP (meta-clorofenilpiperazina), resulta un potente agonista 5-HT1A, 5-HT1C y 5-HT1D. El resultado neto, de todos modos, es una mejora en la eficiencia de la transmisión serotoninérgica (145).

Bloquea la intoxicación anfetamínica, las respuestas emocionales, las del dolor condicionadas, las ansiógenas y las agresivas.

Se absorbe casi completamente, y el pico plasmático aparece entre las 1,5 y 2,5 horas. Un 80 a 85 % circula unido a proteínas, y su vida media oscila entre 4 y 13 horas. Esto haría aconsejable tomas divididas, pero, de manera paradójica, las dosis diarias únicas se mostraron igual de efectivas.

Se metaboliza extensamente mediante hidroxilación, apertura del anillo piridínico y oxidación. La m-CPP alcanza buena concentración en el SNC. No se ha encontrado correlación útil entre respuesta y niveles plasmáticos.

Es uno de los menos anticolinérgicos de todos los antidepresivos. Los estudios preclínicos no revelaron acciones cardiotóxicas, pero luego se publicaron casos de extrasistolias ventriculares en pacientes con patología cardíaca previa y sin ella.

El efecto colateral más frecuentemente informado es la somnolencia, la que puede hacerse muy manifiesta en ancianos debilitados antes que aparezca la eficacia clínica. Le siguen en orden de frecuencia los mareos y malestares gastrointestinales. Ocasionalmente, boca seca y cefaleas (100).

De 2263 intoxicaciones registradas en 16 centros de Estados Unidos, 206 correspondieron al trazodone hasta 3,4 g, aunque ninguno de los 16 casos fatales fueron atribuibles a él. No se han descrito síndromes convulsivos ni muertes por sobredosis (como único agente) hasta 1985 (31).

Uno de los efectos colaterales potencialmente graves que han llamado la atención es el priapismo. Es una complicación muy poco común del uso del trazodone (1: 1000 a 1: 10.000). Sin embargo, puede conducir a una impotencia definitiva. El tiempo de tratamiento no se relaciona mucho con su aparición (1 día a 18 meses), pero 2/3 de los casos se han producido dentro del primer mes con dosis entre los 50 y 150 mg.

Antes de su aparición, los pacientes suelen notar erecciones matinales anormalmente prolongadas o dolorosas, dato a tener en cuenta, aunque raramente se lo refiera de forma espontánea. El 50 % de los casos se resuelve con la suspensión del medicamento. Un 20 % responde al tratamiento médico, para lo que se ha ensayado metaraminol intracavernoso y anticolinérgicos sistémicos; el 30 % restante sólo es pasible de "soluciones" quirúrgicas.

Las condiciones farmacológicas para su desarrollo implicarían fuerte bloqueo  $\alpha$ , en ausencia de acción antimuscarínica concomitante. Se ha observado también en tratamientos con antipsicóticos sedativos, a veces tras la reducción de la medicación anticolinérgica asociada. Se ha informado al menos un caso con fenelzina.

De acuerdo con estos datos y el buen sentido clínico, el trazodone debería evitarse en pacientes con antecedentes de traumatismos genitales o enfermedades que predispongan a la trombosis, en quienes refieren erecciones matinales prolongadas y, por último, evitar la toma simultánea con bloqueantes-alfa (antipsicóticos sedativos, prazosin, hidralazina, papaverina, guanetidina, etc.).

Su eficacia como antidepresivo, en relación con los tricíclicos clásicos, es aún objeto de dudas.

Sus indicaciones principales son:

- a) Pacientes con una manifiesta historia de intolerancia a los efectos adversos anticolinérgicos de los tricíclicos clásicos;
- b) en depresiones con ansiedad predominante, y
- c) cuando está contraindicado el aumento de peso.

Ha perdido su status de cardioseguridad, sobre todo en pacientes con antecedentes de irritabilidad miocárdica.

No empeoraría la sintomatología psicótica, por lo que se ha postulado su utilidad en la depresión de la esquizofrenia, asociado al tratamiento antipsicótico.

Sus propiedades sedativas y agonistas serotonínicas han conducido a su utilización en la agitación de pacientes orgánicos y añosos. Los estudios representan principalmente series de casos en ensayos abiertos, requiriéndose una mejor metodología. Sin embargo, una creciente experiencia clínica sugiere que es efectivo en

algunos pacientes con agitación y desorden cognitivo, lo que lo hace una interesante alternativa, al igual que los bloqueantes ß, en aquellos pacientes que no responden a los antipsicóticos o no los toleran.

Es de utilidad para el insomnio provocado por los IRSS (en especial la fluoxetina) en dosis de 25 a 200 mg, y por los IMAO (ya que no tiene interacciones riesgosas con ellos).

Algunas observaciones aisladas sugieren su probable utilidad en el temblor esencial.

La dosificación inicial deberá ser de 50 a 150 mg; la usual, de 150 a 400, puede elevarse a 600 mg, o sea que duplica aproximadamente las dosis de la imipramina.

#### Mianserina

Es un derivado de la piperazinoazepina, cuya estructura química es tetracíclica. Fue uno de los primeros exponentes de la llamada "segunda generación" de antidepresivos.

Su mecanismo de acción —de forma aguda— resultó un rompecabezas, ya que no inhibe la recaptación de las monoaminas. Sin embargo, puede influir en la neurotransmisión noradrenérgica mediante el bloqueo de los receptores  $\alpha_2$  presinápticos, lo que resulta en un aumento indirecto de la liberación por falta de freno.

Tiene también mecanismos que se ajustan a la teoría de la sensibilización a la serotonina: bloquea el heterorreceptor  $\alpha_2$  y el 5-HT1D de la terminal serotoninérgica presináptica, y sensibiliza la respuesta postsináptica.

Se absorbe en un 70 %, con un pico plasmático a las 3 horas. La unión a proteínas plasmáticas es superior al 90 %. Su vida media es de 32 horas, generando tres metabolitos, por demetilación, hidroxilación y N-oxidación, dos de los cuales (desmetilmianserina y 8-OH-mianserina) contribuyen a su acción antidepresiva.

Es una droga que no presenta efectos colaterales del tipo de los tricíclicos clásicos, como los anticolinérgicos, los quinidínicos, los del ritmo o la contractilidad cardíaca, ni tiene letalidad con sobredosis. Ha sido estudiado en pacientes posinfarto de miocardio sin complicaciones. Sin embargo, puede ocasionar hipotensión ortostática, posiblemente en menor grado que los tricíclicos, aunque no interactúa con la mayoría de los hipotensores (95).

La acción adversa más común es la somnolencia, que puede soslayarse, a veces, administrándola en dosis nocturnas. Tiene un perfil favorable para su indicación en pacientes ancianos, quienes parecen sentir menos el efecto sedativo.

El índice de toxicidad fatal es menor que el del trazodone. Según algunos autores, tendría efecto protector contra la ideación suicida (cuadro 22) (93).

Este perfil benigno ha sido relativamente oscurecido por la aparición de informes de discrasias sanguíneas, incluyendo casos fatales, en países europeos. Se estima su incidencia actual en 1: 5000. Aparece alrededor del mes de tratamiento y se recomienda el control de los recuentos leucocitarios y de los síntomas infecciosos.

Si bien se supuso que producía convulsiones con una frecuencia algo más elevada que la de los tricíclicos, no se las observaron en un seguimiento de 84 pacientes con sobredosis, realizado en Inglaterra.

Otro efecto poco común, pero benigno, es la aparición de artralgias severas acompañadas por edema, que desaparecen al suspender la medicación.

Pese a algunas dudas iniciales, se dispone de muchos ensayos que apoyan una eficacia al menos comparable a la de los tricíclicos. Se recomienda una dosificación de entre 30 y 90 mg por día, comenzando por dosis bajas que se ajustan gradualmente para permitir la adaptación al efecto sedativo.

## 3) Activantes no-anticolinérgicos (ACNA)

Dada la selectividad farmacodinámica, es esperable que las drogas de igual mecanismo tengan efectos que se parezcan notablemente entre sí. Debido al per-

# Cuadro 24. DIFERENCIAS CLINICAS ENTRE LOS SUBGRUPOS SEROTONINERGICO Y DOPAMINERGICO DE LOS ANTIDEPRESIVOS ACTIVANTES NO-ANTICOLINÉRGICOS (ACNA)

# Grupo serotoninérgico

- · Puede generar disfunciones sexuales
- · Puede producir acatisia y extrapiramidalismos
- No empeoraría síntomas psicóticos
- · Es eficaz en el trastorno de pánico
- · Es eficaz en el trastorno obsesivo-compulsivo
- · Posible utilidad en los trastornos de la alimentación
- · Posible uso en las mioclonías

# Grupo dopaminérgico

- No generaría disfunciones sexuales
- · Puede producir disquinesias
- · Puede generar síntomas psicóticos
- · Es ineficaz en el trastorno de pánico
- · Potencial utilidad en la depresión de la enfermedad de Parkinson
- · Potencialidad de abuso
- Posible utilidad en los cicladores rápidos

# Cuadro 25. CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS DE LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACION SEROTONINERGICA (IRSS)

Potencia en recaptación de 5-HT <sup>1</sup> 29,6	Selectiv. 5-HT/NA <sup>2</sup>	Vida media (horas) 24-96	Metabolitos activos (vida 1/2) Sí (168-336)	Aumento vida 1/2 en la vejez No	Inhibidor del metabo- lismo de:  Cit. p450IID6	Dosis usual
29,6	5	24-96	Sí (168-336)	No	Cit. p450IID6	20-80
					Carbamazepina Haloperidol	25 00
101	3	26	Sí (66)	Sí		50-200
672	2	24	No	Sí	Cit. p450IID6 Difenilhidantoína Cimetidina	20-50
569	1	33	Sí (33)	Sí	Levomepromazina	20-60
119	4	15	No	No	Warfarina Tricíclicos? Propranolol?	100-300
	569					569 1 33 Sí (33) Sí Levomepromazina  119 4 15 No No Warfarina Tricíclicos?

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> En relación con la clomipramina, droga de comparación, a la que se le calcula una potencia arbitraria = 100.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> El número significa el ranking relativo de selectividades, siendo 1 el más selectivo.

manente crecimiento de las indicaciones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS), se perfila una división clínica bastante clara entre ellos y los considerados dopaminérgicos.

Las características que diferencian a estos dos grupos de compuestos se encuentran desarrolladas en el cuadro 24.

# a) Subgrupo serotoninérgico (IRSS)

La aparición de los inhibidores selectivos de la recaptación serotoninérgica *in vivo* posee un rico valor heurístico, por ser fármacos considerados específicos para un sistema de neurotransmisión (cuadro 25).

En la actualidad existe un numeroso grupo:

Alaproclato
Citalopram (Cipram NR, Dinamarca)
Femoxetina
Fluvoxamina (Faverin NR, Inglaterra)
Fluoxetina (Foxetin, Saurat, etc.)
Ifoxetina
Indalpina (Upstène NR, Francia)
ORG 6582
Paroxetina (Aropax)
Sertralina (Zoloft)
Zimelidina (dado de baja)

Es importante aclarar que se hace referencia a aquellos inhibidores selectivos in vivo. Buena parte de los tricíclicos, sobre todo las aminas terciarias, inhiben la recaptación de serotonina in vitro, donde la clomipramina resulta selectiva.

Es necesario precisar los conceptos de selectividad y de acción in vivo.

"Selectividad" es la inhibición de la recaptación de aminas biógenas, según un solo aspecto farmacodinámico. En este sentido, por ejemplo, la clomipramina es selectiva para la serotonina, y la desimipramina para la noradrenalina. Sin embargo, ambos compuestos bloquean receptores de otros sistemas de neurotransmisión, como el  $\alpha_1$ -adrenérgico y el muscarínico (cuadro 17).

Son importantes estas diferencias para la prescripción clínica; por ejemplo, ambos interactúan con el prazosin y están contraindicados en la hipertrofia prostática. Habiendo interferencias de significación clínica sobre otros sistemas de neurotransmisión no hay una genuina selectividad.

En cambio, "especificidad" es la propiedad farmacológica de no bloquear receptores de otros sistemas.

Para evitar confusiones terminológicas, puede ser útil mantener el término "selectividad" para referirse a la acción sobre la inhibición de la recaptación de una o más aminas biógenas (132).

En este sentido, todos los activantes no-anticolinérgicos tienen especificidad farmacológica.

La clomipramina, selectiva *in vitro*, se metaboliza *in vivo* a clordesimipramina, que es un potente y selectivo inhibidor de la recaptación de NA. La concentración sanguínea resultante de ésta es equiparable a la de la droga madre, teniendo así propiedades mixtas, con lo que el dato aislado, obtenido en el laboratorio farmacológico, deja de tener sentido para el psiquiatra clínico.

Los IRSS con estas características farmacodinámicas de especificidad y selectividad debieran resultar de un perfil clínico marcadamente similar. Tal es lo que acontece.

La mayor o menor potencia como inhibidores de la recaptación así como la mayor o menor selectividad 5-HT/NA no han sido eficaces para demostrar diferentes espectros de acción. No parece que éstas sean propiedades que influyan en el proceso de selección del antidepresivo que realiza el clínico.

Pero en lo que sí puede entreverse alguna diferenciación clínica es en la farmacocinética.

Son fármacos que tienen una buena absorción, con un pico plasmático apenas más tardío que los tricíclicos clásicos, con un marcado efecto de primer paso hepático (con la excepción del citalopram, que carece prácticamente de él).

Circulan unidos en su mayor parte a proteínas: en una proporción del 70 al 80 % a la fluvoxamina y el citalopram, y en más del 90 % a la fluoxetina, la sertralina y la paroxetina.

En el cuadro 25 se observan las principales peculiaridades de tipo farmacocinético, así como sus potencias y selectividades.

Hay diferencias importantes en cuanto a:

- 1) vida media (la fluoxetina es la más prolongada),
- 2) excreción a través de metabolitos activos o no,
- 3) interacciones de tipo metabólico,
- acciones diferentes según los grupos etarios.

Algunos IRSS son inhibidores del citocromo P450-isoenzima-II-D6. Es aquí donde se produce parte de la metabolización de varios psicofármacos: tricíclicos, neurolépticos (tioridazina), bloqueantes ß (metoprolol), triazolobenzodiazepinas (alprazolam) y antiarrítmicos (quinidina y los de tipo 1C flecainida y similares), con los consiguientes peligros de potenciación (137).

Se esperaba que esta especificidad farmacológica ayudara a separar las depresiones de "tipo sertoninérgico" de otras. Sin embargo, sucedió todo lo contrario: no sólo han resultado comparables en eficacia en el síndrome depresivo general, sino que se está asistiendo a una verdadera explosión de nuevas indicaciones que, aunque varias de ellas son experimentales, están por fuera del espectro depresivo.

Hay dos vertientes teóricas en crecimiento que han conducido a nuevas indicaciones de los fármacos serotoninérgicos, fuera de las clásicas de depresión y trastorno obsesivo-compulsivo:

Un enfoque funcional de la psicopatología (liderado por Van Praag) intenta correlacionar las variables biológicas (por ejemplo, la función serotoninérgica) con disfunciones psicológicas dimensionales, en vez de síndromes psiquiátricos específicos. En tal sentido, la disminución del metabolismo de la serotonina estaría más relacionada con la disminución del control de los impulsos y aumento del nivel de ansiedad que con subtipos particulares de desórdenes psiquiátricos. Si las alteraciones de la serotonina son transnosológicas, entonces el uso de fármacos específicos también lo sería.

Otro enfoque, en creciente desarrollo, es el concepto de "espectro de desórdenes obsesivo-compulsivos", desarrollado en otra parte de este libro (véase el capítulo "Tratamiento psicofarmacológico de los TOC").

En el cuadro 26 pueden repasarse algunas de estas nuevas posibles indicaciones, sin dejar de advertir que deberán ser reproducibles por otros investigadores para afirmar su validez (128, 129, 142).

DE LA REC	NES NOVELES DE LOS INH APTACION SEROTONINER rnos obsesivo-compulsivos	GICA (IRSS)
Estudios doble ciego	Estudios abiertos	Informes aislados
— Tricotilomanía — Onicofagia — Bulimia	— Anorexia	- Dismorfofobia - Hipocondría - Celotipia - Parafilias - Cleptomanía - Juego compulsivo
	Déficit de serotonina	
Síndrome de tensión premenstrual	— Alcoholismo inicial     — Trastornos de pánico     — Autoagresión- impulsividad en retardo mental	Fobia social     Conductas agresivas     en demencias     Personalidad     borderline

### Fluoxetina

Llegó a ser el antidepresivo más vendido en Estados Unidos (Prozac), siendo el IRSS más conocido. Por las similitudes que se han mencionado, mucho de lo que puede exponerse de la fluoxetina será válido para los otros representantes del grupo.

Es metabolizada por el hígado a norfluoxetina, también selectiva para 5-HT y equipotente in vitro con respecto a la droga madre.

La vida media es bastante prolongada (1 a 4 días para la molécula madre y alrededor de 7 a 15 para la norfluoxetina). Ello implica varias consecuencias importantes (16):

- el steady-state se alcanza en 20 días, lo cual puede relacionarse con una latencia en la acción tal vez de 6 a 8 semanas;
- el período de espera para pasar a IMAO; en caso de no respuesta, se prolonga hasta alrededor de 5 semanas;
- la vida media prolongada también permite, en caso de intolerancia o necesidad de reducir la dosis, tomas en días alternos;
- también prolonga el tiempo de disipación de las intolerancias y el de vigencia de las interacciones.

Recientemente se encontró que, en tratamientos con dosis altas (80 mg), la vida media de eliminación se prolonga de tal manera que serían necesarios tres meses para la desaparición de la norfluoxetina, por lo que en tal caso las posibilidades de interacciones medicamentosas deberán vigilarse por largo tiempo (49).

Su vida media no es afectada por la insuficiencia renal ni por la edad. Las dosis deberán ser más bajas en la insuficiencia hepática.

Las dosis que se utilizan varían de 20 a 60 mg diarios, sin ser necesario aparentemente reajustarla en el tratamiento de la depresión mayor. Los estudios comparativos con otros antidepresivos no han arrojado diferencias significativas en cuanto a eficacia (5).

Los efectos colaterales resultan menos numerosos que los de los tricíclicos clásicos y son típicos de todo el grupo. En orden de frecuencia son náuseas, nerviosismo, insomnio, cefaleas y temblores (cuadro 24) (140).

Dentro de este favorable perfil, llama la atención la frecuencia de disfunciones sexuales, estimada en un 8 %, representada básicamente por la anorgasmia. Puede ser contrarrestada con ciproheptadina en dosis de 4 a 12 mg una hora y media antes de la relación sexual, o con yohimbina de 5,4 mg 3 veces por día.

Se han descrito extrapiramidalismos, lo que conduce a especulaciones sobre la interacción entre los sistemas 5-HT y DA. Habrá que tener en cuenta esta asociación, si se agrega fluoxetina a un tratamiento con antipsicóticos y aparece o aumenta el parkinsonismo.

La acatisia parece ser frecuente para algunos autores. En nuestra experiencia no es de observación muy reiterada, pero es conveniente estar atento a este efecto, en virtud de sus posibles consecuencias suicidogénicas. Al igual que la acatisia por antipsicóticos, responde al propranolol (81).

Otro tema notable ha sido el informe de la aparición de tendencias suicidas imputables a la droga, lo que ha generado discusiones en virtud de que el resurgimiento de tendencias suicidas por el efecto activante de los antidepresivos era un hecho bien conocido ya mucho antes del advenimiento de la fluoxetina. Lo sorprendente han sido las comunicaciones de 6 niños y adolescentes que estaban en tratamiento por trastornos obsesivo-compulsivos, la mitad de los cuales no habían tenido ideas de suicidio previamente (130).

No obstante, en la mayoría de los casos el tratamiento incluía otras drogas, principalmente antipsicóticos, lo que no aclara una relación causal directa con la fluoxetina.

Un metaanálisis de estudios sobre IRSS y drogas de comparación mostró una atenuación más rápida de las tendencias suicidas en quienes se encontraban bajo tratamiento con IRSS. En 17 estudios doble ciego, que involucraron a alrededor de 3000 pacientes, los resultados fueron en igual sentido. Existe un estudio similar sobre la fluvoxamina (n = 338). De forma reciente, se ha relacionado la suicidogenia farmacológica con la acatisia, fenómeno aparentemente presente con intensidad en la mayoría de los casos que motivaron la polémica.

Debe sopesarse el riesgo, mucho más frecuente y certero, del suicidio en las depresiones sin tratamiento farmacológico, que estos efectos que son infrecuentes. Por otra parte, la Food and Drug Administration (EE.UU.) ha negado la relación causal (3, 116).

Otros efectos colaterales muy infrecuentes que se han relacionado con la fluoxetina son la secreción inapropiada de hormona antidiurética en pacientes añosos, bradicardia sinusal y arritmias atriales, bostezos y orgasmos múltiples espontáneos.

La fluoxetina aumenta marcadamente los niveles plasmáticos de los tricíclicos, por lo que se debe desaconsejar su uso conjunto.

Si bien puede suceder lo mismo con el trazodone, éste puede usarse en dosis bajas para combatir el insomnio generado por aquélla.

Puede aumentar los niveles de carbamazepina y de diazepam, aunque no en forma tan dramática.

No debe combinarse con IMAO porque puede producir un síndrome serotoninérgico central, advertencia válida para todo el grupo. La asociación con litio debe vigilarse de cerca.

Además de su indicación como antidepresivo y de ser efectiva contra los ataques de pánico, tiene acción antiobsesiva, encontrándose en estudio para algunas situaciones clínicas quizá yinculadas (cuadro 26).

Puede constituirse en una indicación racional en la bulimia nerviosa, aunque

paradójicamente en ensayos abiertos pareció impedir recaídas en casos de anorexia (3). En la mayoría de estas indicaciones, las dosis son mayores (60 a 80 mg) (68).

#### Sertralina

Se la utiliza en dosis de 50 a 200 mg, en tomas únicas. Más potente que la fluoxetina como inhibidor de la recaptación de 5-HT, presenta la curiosidad de generar despoblamiento de los receptores-beta en sólo cuatro días.

Tiene una vida media de 36 horas, metabolizándose a desmetilsertralina, de potencia 1/5 a 1/10 de la sertralina y vida media de 66 horas. El *clearance* de esta droga disminuiría en un 40 % en las personas ancianas, aunque esto carecería de significación clínica (67).

Su eficacia parece comprobada tanto en el corto plazo como en la prevención de recurrencias a un año.

Sus efectos colaterales más comunes son náuseas, diarrea, insomnio y sequedad de boca, así como disfunción sexual.

Un interesante estudio demostró que la intolerancia a la fluoxetina no necesariamente predice intolerancia a la sertralina: sobre 93 pacientes que habían discontinuado la fluoxetina por efectos adversos, sólo ocho no toleraron la sertralina. Esto implica que sería prematuro descartar el uso de otro IRSS en pacientes que han mostrado intolerancia a algunos de ellos.

Al igual que sus congéneres, no produce alteraciones del ritmo cardíaco en personas sin cardiopatía.

Para el pasaje a IMAO basta con discontinuarla dos semanas antes.

Se ha demostrado eficaz para el trastorno obsesivo-compulsivo, como sucede con todas las drogas del grupo que se han estudiado.

No se dispone de mucha información sobre interacciones, más allá de los peligros de la coadministración de IMAO con fármacos IRSS. No parece inhibir significativamente el citocromo P450, por lo que no es de esperarse que aumente dramáticamente los niveles plasmáticos de los tricíclicos. Se ha estudiado su interacción farmacocinética al menos con desimipramina, encontrándose un aumento no grave —cercano al 30 %— de los niveles plasmáticos de esta última, en contraste con 300-400 %, si la droga coadministrada era la fluoxetina.

Las diferencias frente al resto de los IRSS aparecen en:

- 1) mayor afinidad serotoninérgica,
- tiempo de vida media más corta,
- igual farmacocinética en adultos que en gerontes y en enfermos con insuficiencia renal, y
- 4) menores interacciones farmacológicas.

#### 7.imelidina

Estuvo un año en el mercado europeo, entre 1982 y 1983. Tiene una vida media mucho más corta (5 horas para la droga madre y 15 para su metabolito), y su acción antidepresiva está bien establecida.

No sólo hubo interés en este fármaco por ser el primer IRSS que se comercializó, sino que aparentemente parecía ser más eficaz en pacientes con antecedentes de fallos con los antidepresivos clásicos. Lamentablemente, en un 1,5 % de los pacientes engendraba un síndrome de hipersensibilidad con fiebre y mialgias, que en algunos casos desencadenó un síndrome de Guillain-Barré.

## Fluvoxamina

Está comercializada en Europa desde 1984. Se distingue del grupo por su vida media corta (aproximadamente 15 horas) y porque sus 32 metabolitos son inactivos. Administrada en pacientes gerontes, su vida media no aumenta.

Su perfil de efectos colaterales es propio del grupo al que pertenece, siendo los efectos de náuseas, vómitos e insomnio los más perturbadores.

La incidencia de náuseas o vómitos en particular parecía llamativa, alcanzando el 37 % que explicaba buena parte de una tasa de abandono del tratamiento del 19 %, en comparación con el 21 % para la imipramina. Falta más experiencia en este aspecto, y sobre todo comparaciones bien diseñadas entre los distintos fármacos de este grupo.

Su perfil cardiovascular, por otra parte, es comparable al de la fluoxetina.

Parece aumentar los niveles plasmáticos de warfarina y propranolol, no habiéndose reportado otras interacciones significativas.

Metaanálisis de estudios sobre más de 400 pacientes la mostraron eficaz en depresiones moderadas y severas (4).

También se ha demostrado su eficacia en el trastorno obsesivo-compulsivo, siendo en este aspecto la droga más estudiada del grupo (54).

Se utiliza en dosis de 75 a 300 mg/día.

# Indalpina

Está en venta en Francia y Bélgica; su documentación no es muy intensiva. Se recomienda una dosis de 100 a 250 mg/día, y comparada con la imipramina resultó mejor tolerada. Por su corta vida media se la indica en tomas divididas. Los efectos colaterales más comunes son náuseas y vómitos. Sin embargo, debido a informes de agranulocitosis, su uso está restringido actualmente.

# Citalopram

Posee metabolitos activos sobre la 5-HT y es el más selectivo de los IRSS. Se utiliza en dosis de 20 a 60 mg en tomas diarias únicas; tiene una vida media de 33 horas. Es otro de los compuestos en los que ha llamado la atención la producción de un síndrome de acatisia.

Tras algunas dudas iniciales respecto de su potencia, ha mostrado una eficacia similar a la de la amitriptilina y la imipramina e inferior a la de la clomipramina (133).

Los efectos colaterales más comunes son náuseas; 15 a 18 % de los pacientes se quejan de insomnio, cefaleas, temblor, boca seca o transpiración.

Es promisorio, en casos de intolerancia a los tricíclicos, pero aún faltan estudios más completos para poder definir mejor su rol terapéutico.

#### Paroxetina

Es un inhibidor *in vitro* de 5-HT, más potente que la fluvoxamina, la sertralina, la clomipramina y la fluoxetina (en ese orden).

Tiene algunas ventajas farmacocinéticas: su vida media es de 24 horas, sin la generación de metabolitos activos. De esta manera, puede pasarse a IMAO luego de dos semanas de suspendido.

La dosis de 20 mg resulta suficiente en la mayoría de los casos, y puede aumentarse en 10 mg/semana hasta un máximo de 50 mg/día.

Dado que presenta un ligero aumento de la vida media con la edad, no se deben sobrepasar los 40 mg en la vejez. Si bien se ha supuesto que no produce inhibición del metabolismo hepático como la fluoxetina, parece utilizar también el citocromo P450-isoenzima-II-D6, con las consiguientes interacciones potenciales a considerar.

Ha sido estudiado en más de 4000 pacientes (700 mayores de 65 años), y demostrado ser más eficaz que el placebo y similar a los tricíclicos. En gerontes, tuvo una aptitud similar a la doxepina; fue más favorable en cuanto a efectos colaterales.

Sus molestias más comunes han resultado náuseas (23 %), somnolencia y boca seca (17 %). Se han observado también insomnio y dificultades sexuales, cefalea, sudoración y constipación, dentro de un perfil muy benigno.

Llama la atención la escasa presencia de síntomas de activación, por lo que pareciera tener mejor tolerancia que la fluoxetina, y poder usarse en los casos de depresión ansiosa.

# Alaproclato

Resulta de interés porque el bloqueo que induce es regionalmente selectivo, con efectos más pronunciados en el hipotálamo o el hipocampo. Tiene propiedades colinomiméticas *in vivo*, lo que hace interesante su ensayo en la demencia.

#### Conclusiones

Los IRSS resultan fármacos antidepresivos que, si bien no alcanzan el objetivo de mayor eficacia o rapidez que las drogas más antiguas, han mejorado el problema de las intolerancias, y carecen de varias de las contraindicaciones de las anteriores. Además, su perfil farmacodinámico selectivo les confiere un interesante valor heurístico y un horizonte de indicaciones terapéuticas, que los hacen ir más allá del simple término de "antidepresivos".

# b) Subgrupo dopaminérgico

El amineptino y el bupropion son los representantes más conocidos de este grupo. No se puede estar completamente seguros —al menos hoy día— de que su capacidad antidepresiva esté vinculada al mecanismo que comparten (inhibición de la recaptación DA), ya que el potente y selectivo inhibidor de la recaptación DA, GBR 12909, no ha dado resultados promisorios (94).

La selectividad farmacodinámica implicaría ausencia de efectos adversos sobre la sexualidad, lo que ha sido informado para el bupropion y también para el amineptino. Serían capaces de engendrar disquinesias, así como síntomas psicóticos, lo que resulta lógico por su acción dopaminérgica.

El aumento de la transmisión dopaminérgica también ha sido involucrado en la patogenia de algunas adicciones. Podría ser el mecanismo subyacente a los pocos casos de dependencia que se han informado para el amineptino. Ambos son de utilidad en la enfermedad de Parkinson y en la depresión con retardo psicomotor (112).

El bupropion fue estudiado en el trastorno por pánico, demostrándose ineficaz.

# Amineptino

Es un derivado del dibenzocicloheptano, como los tricíclicos clásicos; posee una larga cadena lateral ácida con una función amina cerca del núcleo central heptagonal.

En los ensayos con animales de experimentación ha presentado las caracterís-

ticas de los antidepresivos clásicos, como antagonismo a la reserpina, a la tetrabenazina, a los neurolépticos y a la hipertermia provocada. Está prácticamente desprovisto de actividad anticolinérgica o quinidínica, y no interactúa con receptores de otros sistemas como los adrenérgicos, histaminérgicos, serotoninérgicos, benzodiazepínicos, etcétera.

La acción del amineptino induce un agonismo dopaminérgico en las estructuras límbicas y en el estriado, responsable del aumento de la actividad motora en los animales de experimentación.

La administración crónica produce despoblamiento de los receptores betaadrenérgicos corticales y de receptores dopaminérgicos D1 mesolímbicos, por aumento de liberación y recaptación de dopamina. Su acción difiere de la anfetamina en que induce una menor liberación de DA y, a diferencia de ella, este fenómeno no se potencia en el animal reserpinizado. No inhibe la recaptación de NA pero promovería su liberación (76).

Las características de su farmacocinética son:

- pico plasmático en alrededor de una hora;
- metabolización hepática completa, con la producción de al menos 16 metabolitos (el principal débilmente activo);
- su vida media es de aproximadamente 2 horas y 12 para su metabolito principal.

Los efectos colaterales han sido referidos para el grupo, pero en el caso particular de esta droga es oportuno mencionar que parecen ser frecuentes las reacciones de hepatotoxicidad. Se ha consignado que el 80 % de los informes de toxicidad hepática por tricíclicos en Francia corresponden al amineptino. Se trata posiblemente de una reacción inmunoalérgica a algún metabolito.

La dosis oscila entre los 100 y los 200 mg/día, recomendándose su administración lejos del horario nocturno por sus propiedades activantes.

# Bupropion

Su estructura es similar a la de la anfetamina; incrementa la liberación de dopamina e inhibe su recaptación. Como sucede con todo el grupo ACNA, no altera el tiempo de reacción y la concentración; tiene escasos efectos anticolinérgicos y cardiotóxicos; no potencia los efectos sedantes de los tranquilizantes y el alcohol, y su administración crónica no produce aumento de peso. Tiene el privilegio de haber sido estudiado en pacientes cardiópatas graves sin haber generado otro inconveniente que un porcentaje bajo de hipotensión ortostática (39).

Genera una incidencia alta de convulsiones epilépticas, si las dosis se incre-

mentan más allá de los 450 mg (0,44 a 2,19 %). La bulimia haría a los pacientes más sensibles a este efecto.

# ANTIDEPRESIVOS INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAO)

Los IMAO constituyen un grupo heterogéneo de fármacos que tienen en común su capacidad de bloquear la deaminación oxidativa de las monoaminas. Fueron los primeros fármacos usados en el tratamiento de los trastornos afectivos (45).

#### Historia

El efecto antidepresivo de la iproniazida fue una afortunada observación clínica, realizada en un sanatorio suizo de pacientes tuberculosos. En 1951, se desarrollaron la isoniazida y su derivado, la iproniazida, para el tratamiento de la tuberculosis. Algunos pacientes que recibieron estos fármacos presentaron aumento de la energía e hiperactividad, con un evidente efecto en la mejoría del humor. Se comprobó que este efecto antidepresivo estaba asociado a la capacidad de la iproniazida de inhibir la monoaminooxidasa, lo que daba lugar a un aumento real de las monoaminas cerebrales. Se realizaron numerosos ensayos clínicos en los que se demostró su eficacia para mejorar el humor depresivo (7, 45).

Junto a la aparición de su eficacia terapéutica surgieron dos graves inconvenientes. El primero fue que, debido a la hepatotoxicidad de la iproniazida, fallecieron pacientes por degeneración grasa del hígado, por lo cual fue retirada del mercado farmacéutico norteamericano. El segundo efecto adverso más conocido y temido es la capacidad de los IMAO de producir crisis hipertensivas, que pueden culminar en fatales accidentes cerebro-vasculares (20, 21).

Es importante señalar que ello ocurrió en una época en que se desconocían los mecanismos de acción de las crisis hipertensivas y se ignoraba la fatal interacción que poseen los IMAO con los alimentos ricos en tiramina o dopa (reacción al queso), o con las sustancias estimulantes o vasoconstrictoras. Actualmente, los pacientes son instruidos acerca de los riesgos de estas interacciones, que se evitan con la observación de una dieta adecuada y la no ingestión de compuestos simpaticomiméticos (cuadro 27).

Pese a los nuevos compuestos menos tóxicos de tipo IMAO-AB y aun los de tipo IMAO-A, prácticamente sin efectos sobre la tiramina, persiste un cierto temor en prescribir IMAO, y son considerados, por numerosos clínicos, como fármacos de segunda elección ante el fracaso de los tricíclicos o los IRSS, lo que no se correlaciona con su efectividad terapéutica.

## Cuadro 27. RESTRICCIONES DIETETICAS PARA PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANTIDEPRESIVOS IMAO-AB

# Categoría 1: Alimentos no permitidos (alto contenido de tiramina)

- Quesos añejados, sazonados (no pasteurizados) (Cheddar, Camembert, suizo, etc.).
- Carnes, pescados o aves ahumadas: conservadas o en putrefacción. Prohibidos especialmente: arenque, caviar, corned beef, paté, hígado.
- 3) Levadura.
- 4) Vino tinto, vermut, sherry.
- 5) Porotos (en especial, tipo italiano).

# Categoría 2: Alimentos permitidos con moderación (mediano contenido de tiramina)

- 1) Extracto de carne
- 2) Cerveza
- 3) Palta, banana

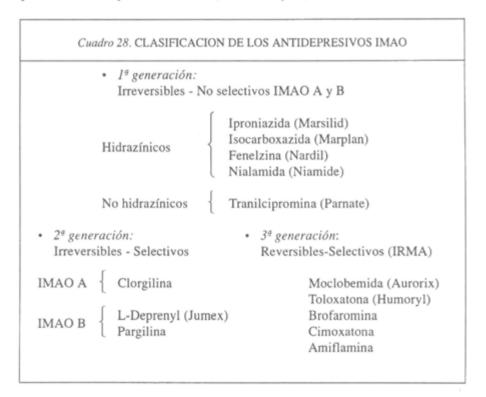
# Categoría 3: Alimentos permitidos con moderación (bajo contenido de tiramina)

- 1) Bebidas blancas destiladas (vino blanco, vodka, ginebra, whisky)
- 2) Infusiones con cafeína o chocolate
- 3) Queso cremoso o tipo "cottage"
- 4) Frutas (higos, uva, naranja, ananá, pasas de uva)
- 5) Salsa de soja
- 6) Yogur líquido de cremas agrias

# Estructura química

Los IMAO pueden clasificarse en compuestos de acción reversible e irreversible. Estos últimos requieren hasta dos semanas para la resíntesis de la enzima y la recuperación de los niveles adecuados de MAO. Los primeros IMAO utilizados en el tratamiento de la depresión fueron derivados de la hidrazina, una sustancia muy

hepatotóxica. Desde el punto de vista bioquímico se pueden clasificar en dos grupos: hidrazínicos y no hidrazínicos (cuadros 28 y 29).



En la actualidad, se da mayor importancia a la acción del fármaco sobre la selectividad de la MAO. Ello se basa en el hecho de que existen por lo menos dos tipos de MAO (A y B), que presentan perfiles electroforéticos característicos, con sustratos preferenciales diferentes, y que se encuentran en proporciones variables en los distintos tejidos (cuadro 30).

Por ejemplo, la placenta humana y la mucosa intestinal contienen únicamente MAO-A, mientras que las plaquetas sólo contienen MAO-B. Ambas monoamino-oxidasas se encuentran en cantidades similares en hígado y cerebro. El uso de compuestos selectivos permite una inhibición individualizada, con un aumento de la eficacia terapéutica y una disminución de la toxicidad periférica y de las interacciones farmacológicas (26).

Desde los primeros compuestos hidrazínicos tóxicos, irreversibles y no selectivos, hasta los llamados compuestos de tercera generación, como son los inhibidores reversibles y selectivos de la MAO-A (IRMA), han transcurrido casi 50

# Cuadro 29. ESTRUCTURAS QUIMICAS DE LOS IMAO-AB (NO SELECTIVOS) Y DE LOS IMAO-A (SELECTIVOS)

#### Inhibidores de la MAO no selectivos

#### Aminas

Propargilaminas  $R_1$   $CH-N-CH_2-C \equiv CH$   $CH_3$ 

SU 11-739/5-508/ AGN-1133 Dinitranil Clorgilina Abbott 21,855 L-Deprenyl Pargilina

Ciclopropilaminas

R, NHR

Tranilcipromina AGN-1135 Lilly 49393 Lilly 51641 Lilly 54761 PCO

Hidrazidas

$$R_1$$
—C—NH—NH—CH $\begin{pmatrix} R_2 \\ R_3 \end{pmatrix}$ 

Benmoxina Iproniazida Iproclozida Isocarboxazida Nialamida Pivalilbenzhidrazina IH-3

Indoletilamina

Etriptamina

Feniletilamina

$$R_1 \longrightarrow \begin{array}{c} R_2 \\ CH_2 \longrightarrow CH \longrightarrow NH_2 \\ R_3 \end{array}$$

Amiflamina (FLA 336)

Hidrazinas

Fenelzina Feniprazina Fenoxipropazina Octamoxina

#### Cuadro 29 (continuación)

#### Inhibidores de la MAO selectivos

Oxazolidinonas

Toloxatona (MAO-A) Almoxatona (MAO-B) (MD 780236) Cimoxatona (MAO-A) (MD 780515) MD 770222 (MAO-A)

Benzofuran

Brofaromina (MAO-A) (CPG 11305A)

Benzamidas

Moclobemida (MAO-A) (Ro 11-1163)

Ro 19-6327 (MAO-B) Ro 16-6491 (MAO-B)

#### Cuadro 30. CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS DE LAS MONOAMINOOXIDASAS A Y B

MAO	A	A+B	В
Principales sustratos	Noradrenalina Serotonina	Dopamina Tiramina Noradrenalina	Feniletilamina Benzilamida
Localizaciones	Terminales nerviosas Intestino Piel SNC	Hígado SNC Fibroblastos	Plaquetas SNC
Inhibidores	Clorgilina Moclobemida	Fenelzona Isocarboxazida Tranilcipromina	L-deprenyl Pargilina Norpargilina

años, motivo por el cual se los clasifica en compuestos de primera, segunda y tercera generación (cuadro 28).

Los compuestos pertenecientes a la segunda generación no son utilizados como antidepresivos. El deprenyl es de utilidad como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (51).

En el cuadro 31 se observa la clasificación clínica de los IMAO, que toma en cuenta el perfil de efectos colaterales, de gran importancia para la prescripción.

Cuadro 31. DIFERENCIAS CLINICAS Y FARMACOLOGICAS ENTRE LOS
ANTIDEPRESIVOS IMAO-AB E IMAO-A (IRMA)

Acción	IMAO-AB irreversibles	IMAO-A (IRMA)
Hipertensión por alimentos	Sí	No*
Recuperación de la MAO	Días	Horas
Hipotensión ortostática	Sí	No
Letalidad con sobredosis	Alta	Muy baja
Aumento de peso	Sí	No
Anticolinérgica/quinidínica	No	No
Activación/sedación	Activante	Activante
Ejemplos	Selectivos:	Selectivos:
	Clorgilina	Brofaromina
	No selectivos:	Moclobemida
	Fenelzina	Toloxatona
	Isocarboxazida	
	Nialamida	
	Tranilcipromina	

\* Sólo interactúan con la tiramina si la ingesta es mayor de 100 mg y en coincidencia con el pico plasmático de la droga.

		Dosis promedio
IN	MAO-AB	
	Fenelzina	30-90 mg/día
٠	Isocarboxacida	10-60 mg/día
	Nialimida	150-200 mg/día
	Tranilcipromina	10-60 mg/día
IN	IAO-A	
	Moclobemida	150-600 mg/día
	Toloxatona	400-800 mg/día
•	Toloxatona	400-800 mg/dia

#### Farmacocinética

Existe poca información acerca de la farmacocinética de este grupo de antidepresivos. Los más estudiados son la fenelzina, la tranilcipromina y la moclobemida, sintetizada más recientemente. Todos se absorben rápidamente por vía oral y no se administran por vía parenteral. La concentración máxima se alcanza entre 1 y 3 horas. Algunos efectos importantes (hipotensión ortostática, disminución de la presión sistólica y diastólica y aumento de la frecuencia cardíaca en posición supina, fatiga vespertina) ocurren generalmente durante el pico de concentración máxima, particularmente con la tranilcipromina. En pacientes con buena respuesta antidepresiva, pero que manifiestan dificultades debidas a la baja presión o a la fatiga posdosis, podría estar indicado el uso de dosis bajas y frecuentes (109).

La biodisponibilidad para la fenelzina es del 90 %; se incrementa luego de 6 a 8 semanas de tratamiento, lo que sugiere que esta droga inhibe su primer paso metabólico. Atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica, y pasa a la leche materna y al líquido pleural.

Los IMAO son, en su fórmula química estructural, similares a las catecolaminas y a la anfetamina. No ha podido ser demostrado, como lo sostienen algunos investigadores, que un 20 % de tranilcipromina se metabolizaría en anfetamina (19, 20).

La fenelzina se convierte en \( \mathbb{B}\)-feniletilamina y \( \alpha\) cido fenilac\( \ext{etico}\). Estos metabolitos podr\( \alpha\) an ser responsables de los efectos estimulantes que se observan en algunos pacientes.

Los compuestos hidrazínicos, como la fenelzina, son inactivados por acetilación, por la acetiltransferasa hepática. Los porcentajes de acetilación están determinados genéticamente y existen grandes variaciones interindividuales. El 5 % de la población de los Estados Unidos y de Europa son "acetiladores lentos", lo que podría explicar los efectos exagerados que se observan en algunos individuos que reciben dosis convencionales de fenelzina. Es conveniente, por lo tanto, iniciar el tratamiento con dosis bajas.

La vida media de los IMAO-AB irreversibles es corta, de 2 a 4 horas, pero este parámetro farmacocinético es poco útil, ya que, luego de suspendidos, sus efectos persisten durante dos semanas, tiempo que se requiere para resintetizar la enzima. Con la tranilcipromina es probable que la actividad de la MAO se recupere más rápidamente.

El monitoreo de los niveles plasmáticos no suele ser útil, pues la eficacia se correlaciona mejor con el grado de inhibición de la MAO que con la concentración plasmática, ya que lo que se mide es la acción del fármaco a nivel del efector (enzima monoaminoxidasa).

Se acepta que es necesaria una inhibición del 85 % para una respuesta clínica favorable. Se puede utilizar el grado de inhibición de la MAO plaquetaria como indicador del grado de inhibición de la MAO cerebral (34).

Esta inhibición de la MAO puede ser reversible o irreversible, selectiva o no selectiva. En un primer momento, se pensó que su efecto terapéutico era consecuencia del aumento de aminas biógenas. Posteriormente se comprobó que estos aumentos son transitorios, y luego de dos a tres semanas de tratamiento vuelven a los valores previos.

Los efectos terapéuticos se producen en una o dos semanas después que los efectos bioquímicos, lo que se correlaciona con la hiposensibilización de los receptores beta-postsinápticos y alfa-2 pre y postsinápticos, a semejanza de lo que ocurre con los tricíclicos.

El bloqueo de la actividad catabólica de las MAO, en relación con el metabolismo de las catecolaminas, determina un aumento y acumulación de los neurotransmisores (dopamina, noradrenalina y adrenalina) y de sus derivados metilados (metanefrina y normetanefrina), a la vez que una disminución de los metabolitos finales excretados por la orina (ácido homovanílico y ácido vanilmandélico).

En el metabolismo serotoninérgico se produce un incremento de la serotonina y una disminución del ácido 5-hidroxiindolacético. Además, al impedírsele la vía normal de degradación, se produce octopamina, que actúa como falso neurotransmisor y es responsable en parte de la hipotensión ortostática.

La tranilcipromina, además de su acción común con los otros IMAO, tendría un efecto estimulante directo, al producir liberación de monoaminas en las sinapsis adrenérgicas. Este efecto estimulante directo podría explicar la respuesta antidepresiva más rápida que ocurre con la tranilcipromina, pues algunos pacientes refieren sentirse mejor luego de tres días de iniciado el tratamiento (17).

La información al paciente deberá ser clara, sin asustarlo, ya que de otra manera se lo privaría de un tratamiento alternativo, altamente eficaz.

En general, las crisis hipertensivas, cuando ocurren, suelen ser leves, con un aumento de la presión sistólica de 20 a 30 mmHg, asociado a dolor de cabeza, enrojecimiento y sudoración repentinos. Estas reacciones leves pueden ocurrir con el consumo de sólo 6 mg de tiramina. Con dosis de 10 a 25 mg se pueden producir reacciones hipertensivas más severas. Las reacciones hipertensivas ocurren porque la tiramina provoca la liberación de noradrenalina de las vesículas sinápticas, en ausencia de las enzimas monoaminooxidasas que normalmente las degradan.

Las listas sobre restricciones dietéticas suelen aconsejar no consumir bananas ni habas. En realidad, la cáscara de las bananas y la vaina de las habas contienen grandes cantidades de dopamina, que también es un potente presor y puede provocar una crisis hipertensiva, pero no existe ningún riesgo en consumir banana o habas.

El edulcorante artificial aspartato se metaboliza en ácido aspártico, que puede provocar una reacción hipertensiva en pacientes tratados con IMAO, sobre todo cuando se ingiere juntamente con carbohidratos, por lo que deberán ser evitadas las bebidas que lo contienen.

La sustancia más peligrosa mientras se recibe un IMAO es el narcótico mepe-

ridina, que puede provocar, además de hipertensión, hiperpirexia, convulsiones y muerte, debido a mecanismos serotoninérgicos centrales.

Es recomendable instruir al paciente para que consulte a su médico antes de tomar cualquier otro medicamento, mientras esté bajo tratamiento con IMAO. Las interacciones medicamentosas se incluyen en el cuadro 32.

co	N EL USO DE LOS IMAO-	AB
Contraindicadas (potenc	iación peligrosa)	
Estimulantes:	Anorexígenos Drogas reductoras de pe Anfetaminas Cocaína	eso
Descongestivos:	Antrigripales Gotas o <i>spray</i> nasales Antiasmáticos Antitusivos	Que contengan:     efedrina     fenilefrina     fenilpropanolamina     o similares
Antihipertensivos:	Metildopa Guanetidina Reserpina	
Narcóticos:	Meperidina	
Simpaticomiméticos:	Adrenalina Noradrenalina Dopamina Isoproterenol Metaraminol	
Anestésicos generales		
Contraindicadas relativa	mente (potenciación posi	ble)
Sedantes:     Narcóticos:     Anestésicos locales co	Alcohol, barbitúricos Morfina, codeína n vasoconstrictores	

#### EFECTOS ADVERSOS

En el cuadro 33 se observan los efectos adversos asociados al uso de IMAO y la frecuencia de su aparición.

# Cuadro 33. EFECTOS ADVERSOS MAS COMUNES DE LOS IMAO-AB Frecuentes 1) Hipotensión ortostática 2) Mareos 3) Aumento de peso 4) Trastornos sexuales 5) Edema Poco frecuentes 1) Insomnio 2) Sedación diurna 3) Mioclonías 4) Sequedad de boca

# Efectos adversos sobre el corazón

El efecto adverso más común y molesto es la aparición de la hipotensión ortostática que, en algunos casos, obliga a suspender el fármaco. Este efecto secundario, como ya se discutió previamente (véanse tricíclicos), puede ser riesgoso en pacientes añosos, por la posibilidad de que ocurran traumatismos y descompensaciones cardíacas.

1) Fenómeno del queso (crisis hipertensiva por tiramina)

Su manejo debe comenzar por la disminución de la dosis y/o aumento de su frecuencia. También podrá indicarse un aumento de la ingesta sódica con las comidas (comer papas fritas o el consumo de una cucharadita de sal disuelta en un vaso de agua, dos o tres veces por día). Algunos pacientes pueden responder favorablemente al agregado de 25 µg/día de triiodotironina, y en algunos casos es necesaria la utilización de un mineralocorticoide (fluocortisona en dosis de 0,1 mg una o dos veces por día).

Las reacciones hipertensivas ocurren cuando se ingieren accidental o voluntariamente alimentos que contienen tiramina, o medicamentos que pueden

interactuar con los IMAO. A pesar de que actualmente los pacientes reciben instrucción adecuada acerca de estos riesgos, se informa hasta un 8 % de incidencia de crisis hipertensivas con fenelzina.

El tratamiento más efectivo para controlar estas reacciones hipertensivas consiste en la administración sublingual de nifedipina (bloqueante de los canales cálcicos).

Algunos autores recomiendan que los pacientes siempre tengan a su disposición una cápsula de nifedipina de 10 mg para colocarse debajo de la lengua o masticar lentamente en caso de aparecer un dolor de cabeza repentino. Si la cefalea no mejora en 5-10 minutos, deberán concurrir al hospital.

Es importante señalar que, a pesar de su potencial para producir hipotensión ortostática o reacciones hipertensivas, los IMAO están relativamente desprovistos de efectos adversos cardiológicos y son menos cardiotóxicos que los tricíclicos. Comparativamente producen menor efecto sobre la frecuencia cardíaca, no prolongan la conductilidad y no deprimen la función miocárdica.

#### Efectos adversos sobre el sistema nervioso central

Los IMAO pueden producir una variedad de efectos adversos neurológicos. La asociación con triptófano para potenciar el efecto antidepresivo produjo, en algunos casos, sudoración, temblor, somnolencia y delirio. El delirio también puede ocurrir por exceso de dosis, acompañado por alucinaciones, agitación y convulsiones, sobre todo en pacientes añosos. Con fenelzina se han informado efectos parkinsonianos.

La fenelzina y la iproniazida pueden ocasionar deficiencia de piridoxina, con neuropatía periférica (neuralgias, hiperreflexia y polineuritis), mioclonías, temblores, estomatitis, ataxia, anemia, irritabilidad, depresión, síndrome del túnel carpiano y, en casos extremos, convulsiones y coma. Para todos estos síntomas debe indicarse la vitamina B6 en dosis de 100-300 mg/d o reducción de la dosis de IMAO (38).

Si bien el "bloqueo del habla" [speech blockage] es más frecuente con los tricíclicos, también se lo ha descrito con los IMAO y el alprazolam.

Los IMAO, como todos los antidepresivos, pueden inducir reacciones hipomaníacas o maníacas (switch maníaco) en pacientes con trastorno bipolar.

Algunos pacientes pueden presentar insomnio, por lo que se recomienda administrar la última toma antes de las 17 horas.

# Efectos adversos sobre el sistema nervioso autónomo

Los efectos de sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria y constipación suelen ser más leves que con los tricíclicos, y los IMAO no han demostrado tener acción antimuscarínica significativa *in vitro*.

# Hepatotoxicidad

Este grave efecto adverso se relaciona con el grupo hidrazidas, y motivó que se retirara la iproniazida del mercado norteamericano. No estaría relacionado con la dosis ni con la duración del tratamiento, y podría deberse a la propia idiosincrasia. Es conveniente evaluar la función hepática antes de instaurar un tratamiento con IMAO, a pesar de que la incidencia con los compuestos actuales es muy baja.

# Otros efectos adversos

Al igual que los tricíclicos, pueden provocar aumento del apetito y del peso; se observa especialmente una apetencia por los hidratos de carbono (especialmente nocturna). Este efecto puede inducir a que el paciente abandone el tratamiento, por lo que se le deberán recomendar ejercicios y una dieta hipocalórica.

Los IMAO pueden ocasionar disfunciones sexuales, con disminución de la libido, impotencia o dificultades en la erección y eyaculación en los hombres, y anorgasmia en las mujeres. Puede intentarse la disminución de la dosis o el agregado de ciproheptadina (ver IRSS), y en los hombres, de metiltestosterona. Aunque parezca contradictorio también se ha informado un caso de priapismo con fenelzina.

Algunos pacientes pueden quejarse de excesiva flatulencia, por inhibición de otras enzimas (además de las monoaminooxidasas), incluidas las disacaridasas necesarias para la digestión de diversos alimentos, como leche, carbohidratos complejos, etc. Puede ser conveniente la administración oral de tabletas de lactasa (Ingestasa, NR) para contrarrestar este efecto.

El edema periférico (en miembros inferiores) es otro efecto adverso que ocasionalmente se asocia al uso de IMAO. Se desconoce su mecanismo, pero podría deberse a un aumento de la permeabilidad capilar y disminución del retorno venoso. Suele mejorar con la disminución de la dosis o el agregado de diuréticos.

Un efecto muy raro, que sólo se ha observado con fenelzina u otros derivados hidrazínicos pero no con tranilcipromina, es la aparición de fenómenos autoinmunes, síndrome lupoide, con anticuerpos antinucleares, artralgias, pleuritis y pericarditis que simulan colagenosis; suelen desaparecer al discontinuar la medicación.

Se han descrito también discrasias hematológicas (anemia, leucopenia, agranulocitosis), y cuando se retiran bruscamente, un síndrome de deprivación con hipertensión, taquicardia y dolor precordial.

#### LETALIDAD POR SOBREDOSIS

Clínicamente, el cuadro de intoxicación aguda por IMAO se parece al de la intoxicación anfetamínica. Suele instaurarse con rapidez, entre 1 y 6 horas luego

de ser ingeridos. La dosis letal tóxica para la tranilcipromina es de 500 mg. Los síntomas incluyen sequedad de boca, taquicardia, taquipnea, midriasis, hiperreflexia, hipertermia, hipo o hipertensión arterial, alucinaciones, delirio y colapso cardíaco. Deberá hospitalizarse al paciente. Además del riesgo de un intento de suicidio por sobredosis, deberá tenerse en cuenta que el paciente tratado con IMAO también puede combinar alimentos, bebidas o medicamentos no permitidos para incrementar aquel riesgo.

#### CRITERIOS DE SELECCION DE PACIENTES DEPRESIVOS, PASIBLES DE TRATAMIENTO CON IMAO

Una cuestión sumamente interesante de abordar en el tratamiento de las depresiones es si un paciente responderá mejor a un antidepresivo que a otro. Por todos los efectos adversos mencionados y los temores que suscita el uso de IMAO, muchas veces se los reserva para pacientes en los que ha fracasado otro antidepresivo, lo que implica largos meses de ensayos terapéuticos con otros agentes, antes que se decida indicarlos. Por eso se ha intentado establecer criterios que permitan seleccionar a aquellos pacientes que tendrán una respuesta más favorable a los IMAO que a otros antidepresivos, para que puedan ser adecuada y rápidamente tratados.

Si bien los IMAO tienen prácticamente las mismas indicaciones que los otros antidepresivos, trataremos en esta sección de precisar algunas indicaciones más específicas.

Una de las razones por lo que muchas depresiones no son tratadas adecuadamente se debe a que no se diferencian importantes subtipos de depresiones o se desconocen investigaciones clínicas que demuestren las respuestas satisfactorias a tratamientos específicos (46).

La depresión atípica es una de las presentaciones más frecuentes de la práctica clínica, con tendencia a la cronicidad o a la recurrencia, y está asociada a un gran sufrimiento humano, conflictos familiares e ideación suicida. Muchas veces, su diagnóstico y tratamiento se retrasan porque suele confundirse con un trastorno neurótico o caracterológico (144).

La depresión atípica no es fácil de definir, pues este término se ha utilizado para referirse a entidades muy diferentes, lo que dificulta la tipificación nosológica de los pacientes con este probable diagnóstico.

El concepto actual es el producto de una evolución que data de 1959, cuando un grupo de investigadores del Reino Unido acuñaron el término para referirse a pacientes con respuesta preferencial a la iproniazida, y que presentaban rasgos clínicos que diferían de los típicos endogenomórficos. Esos autores observaron que los pacientes que respondían al tratamiento con IMAO presentaban empeoramiento vespertino, insomnio de conciliación, signos de ansiedad, como fobias, trastornos conversivos, y no manifestaban culpa ni autorreproches.

Otros investigadores confirmaron, en numerosos estudios controlados con placebo, que existía un grupo de pacientes caracterizados por: hipersomnia, aumento de apetito y peso, aumento de libido, irritabilidad, rasgos histéricos, que respondían favorablemente a los IMAO, y describieron el perfil clínico con los síntomas que se consideran predictores de buena respuesta terapéutica (cuadro 7) (101).

Finalmente, un grupo de investigadores de la Universidad de Columbia delineó los llamados "criterios de Columbia", que permiten el diagnóstico actual de la depresión atípica y su diferenciación de la depresión endógena (melancólica, típica) (cuadros 34, 35 y 36).

Cuadro 34. CA	RACTERISTICAS CLINICAS DE LA DEPRESION ATIPICA (criterios de Nies y Robinson)
Reacciones interpersonales	Autocompasión Reproches y culpas hacia los demás Verbalización de maniobras autolíticas (amenazas) Sensibilidad al rechazo o desdén Búsqueda del reconocimiento y aplauso Vanidad Personalidad histriónica
Rasgos evolutivos	Pérdida de seres queridos (antes de la reagudización) Pobre respuesta a la electroconvulsivoterapia Uso de estimulantes Respuesta a los antidepresivos heteroclíticos con disforia Abuso de alcohol o sedantes
Síntomas psicopatológicos	Reactividad del humor al contexto ambiental Irritabilidad Ataques de pánico Agorafobia Fobias sociales Hipocondría Rasgos obsesivos
Síntomas vegetativos (atípicos o invertidos)	Insomnio de primera hora Hipersomnia Aumento de apetito y peso Fatigabilidad Debilidad muscular o letargia Temblor

Estos autores realizaron numerosos estudios comparando la eficacia de los IMAO con antidepresivos tricíclicos y con placebo, y en todos ellos los IMAO resultaron significativamente superiores (80).

Cuadro 35. DIFERENCIAS CLINICAS ENTRE LA DEPRESION ENDOGENA Y LA DEPRESION ATIPICA (según Liebowitz)			
Depresión endógena	Depresión atípica		
Insomnio medio o matinal Apetito disminuido Pérdida de peso Peor de mañana Ánimo no reactivo Ausencia de hipersensibilidad	Insomnio inicial o hipersomnia Apetito aumentado Aumento de peso Peor de tarde Ánimo reactivo Hipersensibilidad interpersonal		

como rasgo

# Cuadro 36. CRITERIOS DE COLUMBIA PARA DEPRESION ATIPICA (según Liebowitz)

Depresión mayor, menor o intermitente

Reactividad del ánimo

interpersonal como rasgo

Dos o más de los siguientes síntomas\*:

Hipersomnia Aumento del apetito

Fatigabilidad \*

Hipersensibilidad interpersonal como rasgo

\*La presencia de uno indica probable depresión atípica.

Actualmente se acepta que los pacientes con depresión atípica responden específicamente al tratamiento con IMAO-A o IMAO-AB.

Otros cuadros que parecen beneficiarse con los IMAO incluyen a pacientes:

- crónicamente deprimidos diagnosticados con trastorno distímico, según los criterios del DSM-III-R,
- con diagnóstico de ataque de pánico, agorafobia, fobia social y síntomas de ansiedad (125),
- con narcolepsia, por su efecto supresor del sueño REM.

La distimia es un nuevo concepto que introdujo la Asociación Norteamericana de Psiquiatría en 1980, porque tanto en la práctica psiquiátrica como en la atención primaria existían muchos pacientes que presentaban sintomatología afectiva de bajo grado, y que no habían sido caracterizados adecuadamente.

Estudios epidemiológicos mostraron posteriormente que esos trastornos eran muy frecuentes en la población y que muchos no eran tratados. En la distimia, el nivel de los síntomas es moderado, pero esto no significa que el trastorno sea leve. Debido a que la distimia es crónica, puede tener efectos más perjudiciales en el funcionamiento del individuo. Aproximadamente el 70-80 % de las distimias comenzaron en la adolescencia o incluso en la infancia. La fecha de comienzo es difícil de delimitar, porque muchos de los pacientes no creen que están enfermos. Sienten que la autoestima baja, la letargia y la dificultad en concentrarse son parte de su propia naturaleza (cuadro 37), de manera que no buscan ayuda médica o, si lo hacen, no son tratados como si presentaran un trastorno afectivo. Los criterios diagnósticos del *DSM-III-R* incluyen un estado de ánimo deprimido, a lo largo de al menos dos años con:

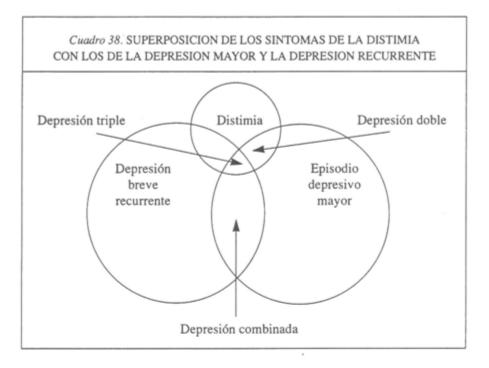
- poco apetito o voracidad,
- insomnio o hipersomnia,
- poca energía o fatiga,
- baja autoestima,
- falta de concentración o dificultad para tomar decisiones,
- sentimientos de desesperanza.

#### Cuadro 37. DISTIMA SUBAFECTIVA (según Akiskal)

- Comienzo en edad juvenil (21 años)
- 2) Origen afectivo
- 3) Rasgos depresivos intermitentes (rara vez eutimia)
- Introversión
- Masoquismo
- 6) Autodenigración
- 7) Síntomas depresivos habituales (mínimo dos)
  - Anhedonia
- Somnolencia
- Ensimismamiento
- Inhibición psicomotriz
- 8) Validación diagnóstica:
  - Parientes en 1er grado con depresión unipolar o bipolar
  - Respuesta hipomaníaca breve a los antidepresivos
  - Tiempo de latencia REM acortado
  - Prueba a la dexametasona no supresora

Pueden superponerse episodios depresivos mayores, en cuyo caso se diagnostican ambos cuadros (doble depresión). La tasa de prevalencia para toda la vida de

la distimia varía entre 1 y 9 %. En el 64 % se asociaba a episodios depresivos mayores, y en el 60 %, a depresión breve recurrente. La distimia pura se presentaba en el 12 % de los casos (cuadro 38).



Es un grupo de pacientes difíciles, y algunos de ellos no toleran los antidepresivos clásicos. Otros estudios han demostrado una mejor respuesta a los IMAO-A.

Los IMAO tienen un sustrato distinto del de los antidepresivos clásicos, y también podrían tener un efecto relevante sobre la dopamina, que estaría implicada en la inercia psicomotriz y la letargia.

Como se trata de un trastorno crónico y se requiere medicación por mucho tiempo, probablemente los IMAO-A reversibles que no presentan hepatotoxicidad ni interacciones alimentarias o medicamentosas, sean mejor tolerados que los IMAO clásicos.

En el cuadro 31 se resumen las dosis habituales de los IMAO. Al igual que los otros antidepresivos, presentan una latencia clínica de una a tres semanas, aunque algunos pacientes pueden mostrar mejoría en la primera semana de tratamiento con tranilcipromina. Antes de instaurar un tratamiento con IMAO es preciso esperar una o dos semanas libres [wash-out] de medicamentos que puedan interactuar con ellos (salvo con fluoxetina, en que el período se prolonga a 5 semanas).

No deben asociarse los IMAO a los IRSS ni a la clomipramina, porque esta

combinación puede producir un síndrome serotoninérgico central. Deberán aguardarse dos semanas luego de suspendidos los IMAO, para permitir que se resintetice la MAO, antes de comenzar con tratamientos o dietas que puedan interactuar con ella.

### VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS INHIBIDORES REVERSIBLES Y SELECTIVOS DE LA MAO-A (IRMA)

El descubrimiento de dos subtipos de isoenzimas de la MAO (MAO-A y MAO-B) estimuló la industria farmacéutica a crear una nueva generación de IMAOs, específicos, reversibles y de corta duración. Poseen efectos adversos mucho más leves y las crisis hipertensivas son improbables, por lo que, como grupo, conservan las características de los IMAO sin sus riesgos. Ellos son:

- Moclobemida (Aurorix, NR)
- Toloxatona (Humoryl, NR Francia)
- Brofaromina
- Cimoxatona
- Amiflamina

#### Moclobemida

Es un derivado benzamídico inhibidor reversible de la monoaminooxidasa A (IRMA).

Tiene propiedades inhibitorias sobre la fracción A de la monoaminooxidasa, y pertenece a la tercera generación de inhibidores reversibles y de corta acción. La inhibición de esta isoenzima es el factor decisivo para lograr el efecto antidepresivo. Ello se debe a que, en el ser humano, la noradrenalina es catabolizada por la MAO-A de forma casi exclusiva, y la alteración de dicho neurotransmisor es considerada actualmente un importante mecanismo fisiopatológico de la enfermedad depresiva.

La carencia de toxicidad hepática y la ausencia de la producción de crisis hipertensivas, por el consumo de alimentos con un alto contenido de tiramina (reacción del queso), son las principales ventajas que tienen los IMAO-A sobre los IMAO-AB clásicos. Tampoco presentan las interacciones medicamentosas que se han descrito para los IMAO no selectivos.

Con la administración de IMAO-A no se producen reacciones tiramínicas, porque cuando hay un exceso de tiramina, ésta desplaza a la moclobemida, ocupa su sitio y permite así que la MAO metabolice este exceso de tiramina. Además, al inhibir sólo la MAO-A, deja libre a la MAO-B, la cual también puede degradar el exceso de tiramina de la dieta.

Una ingesta normal contiene aproximadamente entre 10 y 36 mg de tiramina. Administrando moclobemida en dosis de 600 mg/día, se pueden ingerir hasta 100 mg de tiramina/día sin riesgos de efectos adversos.

La moclobemida se absorbe rápidamente; alcanza su concentración plasmática máxima entre media y 2 horas. Su vida media es de 1 a 3 horas. Se metaboliza por vía hepática.

Es conveniente administrarla luego de las comidas para que el pico plasmático del fármaco no coincida con el de absorción de sustancias tiramínicas de origen alimentario.

Se ha comprobado que ni la edad avanzada ni una alteración de la función renal inciden de forma significativa en la concentración plasmática. Las hepatopatías reducen la capacidad del organismo para eliminar la moclobemida, por lo que en estos casos deberán realizarse los ajustes adecuados de la dosis.

La dosis terapéutica de la moclobemida oscila entre 150-600 mg/día, aunque en algunos casos se ha llegado a 750 mg.

Se ha estudiado la acción de la moclobemida sobre las funciones cognitivas mediante tests (test de fusión visual crítico a los estímulos luminosos, test de psicomotricidad y vigilancia) sin que su administración altere los rendimientos psicointelectuales, lo que sí ocurre con otros antidepresivos (amitriptilina). También se realizaron estudios utilizando el "modelo de envejecimiento y demencia con escopolamina". Se administró 0,7 mg de bromuro de escopolamina por vía subcutánea a individuos normales. A las 2 horas produjo alteraciones mnésicas demostrables en tests de memoria, similares a los que presentan los pacientes con envejecimiento o dementizados.

Antagoniza los efectos de la escopolamina y mejora los tiempos de reacción y los tests de memoria. Esto implicaría que la moclobemida puede mejorar las funciones cognitivas en condiciones asociadas a déficit colinérgico, por lo que podría estar especialmente indicada en el tratamiento de pacientes con declinación cognitiva por envejecimiento normal, en la depresión en geriatría y en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

La moclobemida no produce alteraciones en el sueño REM, e incrementa significativamente el tiempo de latencia REM, que es considerado un marcador de la depresión.

En estudios doble ciego realizados hasta el momento se evaluó la eficacia terapéutica de la moclobemida y la de otros antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina, clomipramina, desimipramina). Se encontró una eficacia antidepresiva similar y una mejor tolerancia, en cuanto a efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes que se han informado con moclobemida son cefalea, boca seca, mareos, náuseas e insomnio (cuadro 39).

Cuadro 39. EFECTOS COLATERALES COMPARATIVOS ENTRE LOS ANTIDEPRESIVOS, IMAO-AB, IMAO-A Y TRICICLICOS (ADT)

	IMAO-AB	IMAO-A	ADT	
Hipotensión ortostática	Sí	No	Sí	
Síntomas anticolinérgicos	Sí	No	Sí	
Insomnio, ansiedad, excitación	Sí	Sí	Sí	
Crisis hipertensivas	Sí	No	No	
Disfunciones sexuales	Sí	No	Sí	
Hepatotoxicidad	Sí	No	Raro	
Aumento de peso	Sí	No	Sí	
Cefaleas, mareos	Sí	Sí	No	
Náuseas	No	Sí	No	
Mioclonías	Sí	No	No	
Edemas	Sí	No	No	
Interacciones medicamentosas	Graves	Cimetidina	Sí	
Sobredosis	Letal	No	Letal	
Comb. con Inhib. Rec. 5-HT	No	Sí	Sí	
Combinación con ADT	Cautela	Sí	Sí	
	(No CIM)			
Wash-out preoperatorio	Sí	No	Sí	
Funciones cognitivas	Sí	No	Sí	

#### ACCIONES COLATERALES

La elección del psicofármaco adecuado para el paciente así como las estrategias para la *compliance* dependen del conocimiento que se tenga de las acciones colaterales de los antidepresivos. Es en este campo donde los mecanismos de acción se conocen mucho mejor, lo que influye de manera acentuada sobre la racionalidad de las prescripciones (cuadro 40).

# Acción sobre la recaptación

1) La inhibición de la recaptación de noradrenalina está relacionada con la aparición de temblores, taquicardia, insomnio y disfunción eréctil. Explica el sinergismo en los efectos presores de las aminas simpaticomiméticas, así como la interferencia en los efectos antihipertensivos de la guanetidina, fármaco que debe ser captado por el terminal sináptico para llevar a cabo su acción.

	Bloqueo de los receptores	TORES
Serotonínico (5HT1-5HT2)	Dopamínico (D1-D2)	Histamínico (H1-H2)
<ul> <li>Producen</li> <li>— Anorexia</li> <li>— Hipotensión</li> <li>— Disfunción sexual</li> <li>— Inhiben la jaqueca</li> <li>— Mejoran el ánimo depresivo</li> </ul>	Producen  Excitación psicomotriz  Extrapiramida- lismos  Galactorrea- amenorrea  Agravación de la psicosis	Producen — Mareos — Somnolencia — Aumento del peso — Hipotensión — Inhiben la jaqueca — Potencian efectos depresores — Sedación

Un efecto colateral precoz resulta ser la activación que se observa en algunos enfermos al comienzo del tratamiento, acompañada de temblor fino, taquicardia, nerviosismo y sensación de alerta. Conociendo el mecanismo de inhibición de la captación adrenérgica que la genera, pueden indicarse bloqueantes beta, con lo que no será necesaria la interrupción del tratamiento.

- 2) La inhibición de la captación serotoninérgica subyace a la aparición de trastornos gastrointestinales, disfunción sexual y efectos extrapiramidales, que son indirectos. Es requisito para la producción del síndrome serotoninérgico central ante el agregado de IMAO o L-triptófano.
- 3) La inhibición de la recaptación dopaminérgica prefigura poder de agravación de las psicosis, así como utilidad para el tratamiento de la depresión en la enfermedad de Parkinson. Las potencias relativas para la inhibición de la recaptación de las distintas aminas biógenas se pueden observar en el cuadro 14.

#### Bloqueo de receptores

El cuadro 13 permite ver que los antidepresivos interactúan, en general, de manera significativa (esto es, que se espera que sea clínicamente ostensible) con varios receptores. A partir de los activantes no anticolinérgicos (ACNA) ya se puede notar la especificidad farmacológica.

#### 1) Acción sobre el receptor muscarínico

Esta acción ha sido comentada en la sección sobre acciones farmacológicas (sistema nervioso autónomo). Las potencias relativas pueden consultarse en el cuadro 15. Los medicamentos antidepresivos estudiados hasta la fecha no muestran selectividad por los distintos subtipos del receptor.

Los efectos colaterales resultantes tienen importancia en determinados pacientes, que se ven expuestos a un empeoramiento por el uso de fármacos que presentan efectos anticolinérgicos: glaucoma de ángulo estrecho, hipertrofia prostática, megacolon y constipación crónica.

La acción antimuscarínica es responsable de un grave efecto colateral, como el delirio por "síndrome anticolinérgico central". Deberá tenerse en cuenta la predisposición que los pacientes ancianos presentan para este grave efecto adverso: la incidencia de confusión mental por antidepresivos en un estudio sobre 150 pacientes (13 %) aumentó en función de la edad, llegando al 50 % en la década de los 70 años. La medicación concomitante puede ayudar, ya que esta población etaria suele estar en tratamiento con otros anticolinérgicos.

El glaucoma crónico no debería obstar el uso de tricíclicos clásicos, los que pueden emplearse si se recurre al oftalmólogo para frecuentes tonometrías oculares y ajuste de las dosis de los fármacos que suministra. El glaucoma agudo de ángulo estrecho constituye, al contrario, una emergencia médica, que impone la suspensión inmediata de la medicación y el tratamiento oftalmológico con mióticos o colinérgicos.

La visión borrosa en la vista cercana por parálisis de la acomodación no suele responder al intento de corrección con gotas oftálmicas. Se aconseja, de ser necesario, el uso de anteojos para leer de cerca.

# 2) Acción sobre el receptor alfa-1 (cuadro 41)

Algunos antidepresivos (sobre todo los tricíclicos clásicos) tienen una potencia considerable sobre el bloqueo del receptor alfa-1. Este bloqueo a nivel del SNC está vinculado claramente a la inducción de somnolencia y de sedación, correlación que se desprende fácilmente de sus potencias relativas. También se lo relaciona con la producción de hipotensión ortostática, aunque aquí la correlación no es del todo clara. Por ejemplo, la imipramina, el tricíclico clásico más frecuentemente asociado a este perturbador efecto, figura entre los menos potentes; la trimipramina no es la más hipotensora, etc. La viloxazina es el antidepresivo menos potente en el bloqueo.

Cuadro 41. AFINIDAD DE LOS	ANTIDEPRESIVOS POR EL RECEPTOR
ALFA-1 HUMANO IN VITRO	(FENTOLAMINA, POTENCIA = 100)

Droga	Potencia	Droga	Potencia
Fentolamina	100	Nortriptilina	25
Trimipramina	62	Imipramina	16
Amitriptilina	55	Paroxetina	14
Mianserina	44	Desimipramina	11
Trazodone	41	Sertralina	2
Clomipramina	39	Fluoxetina	0,3
Amoxapina	30	Viloxazina	0,1

#### Síntomas relacionados

- Potenciación del efecto hipotensor del prazosin y terazosin
- · Hipotensión postural, mareos
- · Sedación, somnolencia
- · Taquicardia refleja
- 3) Acción sobre el receptor alfa-2 (cuadro 42)
  Explica la aparición de antagonismo con drogas de la farmacología cardiovas-

Cuadro 42. AFINIDAD DE LOS ANTIDEPRESIVOS POR EL RECEPTOR ALFA-2 HUMANO IN VITRO (FENTOLAMINA, POTENCIA = 100)

Droga	Potencia	Droga	Potencia
Fentolamina	100	Amoxapina	1,7
Mianserina	60	Clomipramina	1,3
Trazodone	8,9	Imipramina	1,3
Trimipramina	6,4	Desimipramina	0,6
Amitriptilina	4,6	Fluoxetina	0,3
Nortriptilina	1,7	Bupropión	0,1

#### Síntomas relacionados

- Antagonismo con clonidina, α-metil-dopa y guanfacina
- · Priapismo

cular que estimulan este receptor, así como la posibilidad de aparición de priapismo, como sucede en raras ocasiones con los bloqueantes alfa-2. En líneas generales, los antidepresivos no son bloqueadores poderosos de este receptor, con excepción del antidepresivo más potente en este sentido, que es la mianserina, seguida del trazodone. Curiosamente no hay informes de priapismo con el uso de la mianserina, la que *in vivo* no antagonizaría la clonidina, como podría desprenderse de esta propiedad.

#### 4) Acción sobre el receptor histamina-1 (cuadro 43)

(DI	FENHIDRAMINA	A, POTENCIA = 100)	
Droga	Potencia	Droga	Potencia
Trimipramina	5211	Clomipramina	45
Mianserina	3521	Desimipramina	13
Amitriptilina	1282	Trazodone	4
Nortriptilina	141	Fluoxetina	0,2
Imipramina	128	Paroxetina	0,063
Difenhidramina	100	Sertralina	0,057
Amoxapina	56	Fluvoxamina	0,01
	Síntomas re	lacionados	
<ul> <li>Potenciación de las</li> </ul>	drogas	Aumento de peso	
depresoras centrale	-	<ul> <li>Hipotensión</li> </ul>	

De las acciones farmacológicas que podrían llamarse no-antidepresivas ésta es la más vigorosa. Muchos tricíclicos provienen del estudio de antihistamínicos. Recordemos que las drogas antihistamínicas más potentes conocidas son la doxepina y la trimipramina (52 veces más potente que la difenhidramina). Es de utilidad esta noción cuando se debe medicar a pacientes muy alérgicos. Otra consecuencia del bloqueo H-1 central es la somnolencia; las vías histaminérgicas centrales participan en el mantenimiento de la vigilia y su bloqueo la disminuye. También se relaciona el bloqueo histaminérgico central con el aumento del apetito.

Es bueno recordar, en pacientes con antecedentes ulcerosos, los antidepresivos

que son bloqueantes H-2 de magnitud equiparable a la cimetidina (amitriptilina, trimipramina).

#### 5) Acción sobre el receptor dopamina-2 (cuadro 44)

Droga	Potencia	Droga	Potencia
Haloperidol	100	Mianserina	0,18
Amoxapina	2,38	Desimipramina	0,12
Trimipramina	2,15	Trazodone	0,10
Clomipramina	2,04	Fluoxetina	0,06
Amitriptilina	0,38	Sertralina	0,036
Nortriptilina	0,32	Paroxetina	0,012
Imipramina	0,19	Bupropión	0,002
	Síntomas re	lacionados	

El bloqueo de este receptor está conectado con efectos antipsicóticos (sistema mesolímbico y mesocortical), extrapiramidales (sistema nigroestriado) y aumento de la prolactina (sistema tuberoinfundibular, producción del síndrome de galactorrea-amenorrea) entre otros. La amoxapina o norloxapina es el más potente; la paroxetina y el bupropión, los menos. Es destacable que la clomipramina y la trimipramina tengan una potencia bloqueante en un rango cercano al de la clorpromazina; esta propiedad pareciera contradecir la experiencia clínica (raramente producen extrapiramidalismo) si no se tiene en cuenta que también son vigorosos antimuscarínicos. Por otra parte, pese a que la fluoxetina no tiene una interacción significativa con el receptor, puede inducir extrapiramidalismo, lo que evoca la interacción entre sistemas que se produce *in vivo*.

#### 6) Acción sobre los receptores serotoninérgicos (cuadro 45)

En esta familia de receptores, se conoce con algún detalle la acción sobre el 5-HT1A y sobre el 5-HT2. Sobre el primero, los antidepresivos no tienen gran efecto en líneas generales; para el segundo, hay fármacos incisivos como la amoxapina y el trazodone. Esto haría pensar en su utilidad como antimigrañosos, pero la rela-

1	Cuadro 45. AFINIDAD DE LOS ANTIDEPRESIVOS POR EL RECEPTOR SEROTONINA	
ı	EN HUMANOS IN VITRO (BUSPIRONA METISERGIDA, POTENCIA = 100)	

Droga 5-HT1A	Potencia	Droga 5-HT2	Potencia
Buspirona	100	Amoxapina	1133
Trazodone	6,52	Metisergida	100
Amitriptilina	2,02	Trazodone	87
Amoxapina	1,75	Clomipramina	25
Nortriptilina	1,24	Amitriptilina	23
Clomipramina	0,05	Trimipramina	21
Trimipramina	0,05	Nortriptilina	15
Imipramina	0,04	Imipramina	8
Desimipramina	0,04	Fluoxetina	3
Fluoxetina	0,02	Desimipramina	2
Bupropión	0,002	Bupropión	0,01
	Síntomas re	lacionados	
Trastornos eyaculat	orios	Hipotensión	

ción costo-beneficio desaconseja la amoxapina (disquinesia tardía, extrapiramidalismo). El problema del trazodone como antijaquecoso es que su metabolito (m-CPP) es inductor de cefaleas (113).

#### Manejo de los efectos colaterales más importantes

# Hipotensión ortostática

Si la hipotensión postural resulta una condición médica presente en el momento de la elección del antidepresivo, será preferible optar por fármacos IRSS o bien por la nortriptilina.

Si aparece en el curso de un tratamiento por tricíclicos, debe saberse primero que ya está presente con intensidad máxima con una dosis equivalente a 75 mg de imipramina. Esto implica que las reducciones de dosis no ayudarán al enfermo, a menos que se pague como precio la pérdida de la acción contra la enfermedad depresiva.

Hay que educar al paciente para que apoye sus pies en un banquillo o sitio más elevado durante un minuto antes de pararse, y esperar otro tanto antes de salir caminando. Indicar simpaticomiméticos comunes no resulta por sus interacciones con el tricíclico, que pueden provocar, por ejemplo, hipertensión.

Se pueden indicar dihidroergotamina, fluocortisona o metoclopramida, aumentar el contenido de sal de la dieta; o el uso de medias elásticas. La metoclopramida se conoce desde hace no mucho tiempo como medicamento contra la hipotensión ortostática y se la ha utilizado con éxito en la inducida por antidepresivos en ensayos abiertos. No es claro su mecanismo de acción. Se ha pensado en mecanismos indirectos que inducirían un aumento de la hormona antidiurética o producirían vasoconstriccion esplácnica. La posibilidad de inducción de disquinesia tardía conspira contra su uso a largo plazo.

#### Trastornos gastrointestinales

Son muy comunes, y especialmente molestas con drogas de propiedades anticolinérgicas, la sequedad de boca o xerostomía y la constipación. No se produce mucha tolerancia con el correr del tratamiento para ninguna de las dos.

La sequedad de boca debe combatirse, porque si es importante induce complicaciones como aftas o caries recidivantes, así como refuerza el aislamiento de los pacientes que, por su causa, tienen dificultades del habla. No es banal tener en cuenta el bienestar de quien debe tomar el antidepresivo: es probable que deba tomarlo durante meses y también años.

Las medidas son sencillas e incluyen la toma de líquidos, pero sobre todo masticar chicles o chupar hielo picado para estimular la secreción salival. Si no alcanza con esto, pueden indicarse gotas de pilocarpina en preparado magistral para buches, 1-2 miligramos 4-6 veces al día.

En el tratamiento de la constipación por tricíclicos se tiene que prestar atención, en primer lugar, a la dieta antes de recargar al paciente con medidas de tipo farmacológico. Se indica una alimentación con alto contenido en fibras: salvado, verduras de hoja, remolacha, berenjena, zapallito, espárrago, alcaucil, sémola, avena, vitina, naranja, frutilla, etc. Si esta medida no alcanza, los catárticos tienen un mecanismo similar de acción: actúan absorbiendo agua y generando estímulo peristáltico por volumen, como la lactulosa (Lactulon NR) y el mucílago de semillas de psyllium (Metamucil NR).

No se conocen medidas activas contra las náuseas y malestares gastrointestinales producidos por los activantes no anticolinérgicos. A veces da resultado comenzar por dosis más bajas (por ejemplo, 5 mg de fluoxetina) y aumentarlas muy gradualmente. Podría parecer lógico el agregado de ondansetron, pero su costo ha hecho que no se lo tenga en cuenta.

Las medicaciones anticolinérgicas pueden generar síntomas similares a los de la hernia del hiato, ya que son capaces de inducir relajación del cardias. El enfermo se queja de acidez, pirosis o reflujo que aparecen unas horas después de acostarse. La corrección es sencilla; previa consulta gastroenterológica se indican antiácidos que flotan sobre el contenido gástrico e impiden la irritación del esófago distal (por ejemplo, Gaviscon o Milanta Reflux NR).

#### Trastornos de la sexualidad

Se desconoce la incidencia exacta de los trastornos sexuales por antidepresivos, a pesar de ser una realidad clínica de reconocimiento relativamente frecuente. En estudios en los que se recogen las quejas espontáneas, la incidencia ha sido del 8 al 10 %. En enfermos obsesivo-compulsivos ha llegado a superar el 70 %, haciendo pensar que la presencia misma de la depresión puede determinar subregistro. En estudios diseñados para preguntar específicamente por disfunciones sexuales fármaco-inducidas en enfermos deprimidos que ya han mejorado el ánimo con su tratamiento, se ha encontrado una incidencia del 30 al 45 %.

Su reconocimiento es importante si se quiere mejorar la adherencia al régimen terapéutico. Esto es crítico para personalidades paranoides o bien en personas susceptibles a este tipo de efectos.

Se han comunicado variadas alteraciones sexuales: disminución de la libido, dificultades en la erección, anorgasmia y retardo de la eyaculación, entre las más frecuentes. También pocos casos de anestesia peniana, eyaculación dolorosa y hasta orgasmos espontáneos o aumento de la sexualidad.

Este cúmulo de efectos dificulta el conocimiento de los mecanismos, así como la carencia de estudios que comparen distintas drogas entre sí.

Se sabe que las funciones adrenérgica y dopaminérgica resultan esenciales para la erección, y que el sistema alfa-1 adrenérgico es mediador de la eyaculación así como el serotoninérgico inhibitorio, pero las interrelaciones son múltiples, complejas y poco conocidas. Se tiene noción de que un fármaco dopaminérgico, el bupropión, no se asocia a quejas de disfunciones sexuales. La anorgasmia sería más común con serotoninérgicos y las dificultades en la erección con anticolinérgicos o noradrenérgicos, apareciendo priapismo con trazodone.

La reducción de dosis, siempre y cuando sea posible, parece la medida más natural. Como antídotos se han ensayado varios fármacos con éxito relativo, todos ellos en condiciones no ciegas. Los fármacos colinérgicos, como la neostigmina y el betanecol, sólo ocasionalmente han resultado útiles en disfunciones de la erección.

La ciproheptadina (Periactin, NR), antagonista serotoninérgico e histamínico-1, revirtió anorgasmias en pacientes que tomaban fluoxetina, imipramina, nortriptilina, fenelzina y otros. Se utiliza en dosis de 4 a 12 mg una hora y media antes de la relación sexual. También se obtuvieron éxitos con yohimbina en la disminución de la libido inducida por fluoxetina o clomipramina, ilustrando la complejidad del mecanismo. La amantadina (Virosol NR) —agonista dopaminérgico— ha mostrado asimismo alguna utilidad en el combate contra este desagradable e indeseado efecto, que suele preocupar una vez lograda la mejoría de la depresión.

# Efectos adversos neurológicos

El efecto adverso más común en este sistema es el temblor, que puede estar presente hasta en un 10 % de los pacientes tratados con tricíclicos. Es fino, con predominio distal y acentuación postural e intencional. A veces, su distinción del originado por ansiedad es imposible. Está relacionado principalmente con la inhibición de la recaptación de NA, y mejora mucho con bloqueantes beta, como por ejemplo propranolol en dosis de 20-30 mg/día. No debe confundirse con el temblor neurotóxico que suele prenunciar el delirio por síndrome anticolinérgico central, que es grueso y mucho más marcado. Este último impone la suspensión inmediata de la medicación, para retomar a menores dosis con control de niveles plasmáticos, o el pasaje a un no anticolinérgico.

A veces, los signos tempranos de toxicidad central se pueden presentar de manera insidiosa —como dificultades de la concentración, hipersomnia, letargia, aislamiento— y aparentar una reagudización de la depresión. El aumento subsiguiente de la dosis empeorará al paciente y, si no se advierte esta escalada, el delirio puede ser el resultado. El monitoreo plasmático es útil ante este tipo de situaciones dudosas.

Un perjuicio poco frecuente pero temido es la aparición de convulsiones. Se pensaba que su frecuencia con los tricíclicos era del 3 al 4 %, pero ésta resultó una proporción exagerada. Una revisión actualizada del problema ha permitido estimar lo siguiente:

- a) La incidencia de convulsiones por tricíclicos oscila entre 0,3 y 0,6 % con dosis terapéuticas. Debe contrastarse con la incidencia anual de epilepsia, que es del 0,03 al 0,05 %.
- b) Una proporción significativa de la incidencia estimada ocurriría en pacientes con elementos de predisposición: polifarmacia, daño cerebral, historia previa de convulsiones, antecedentes epilépticos en la familia, abuso o abstinencia de alcohol, ingestión de benzodiazepinas o cocaína, etc.
- c) La prevalencia es más alta con las sobredosis (3 al 4 %). La amoxapina se destaca en este sentido, como hemos visto, al igual que la maprotilina (12 %).
- d) La maprotilina y el bupropión tienen una incidencia mayor de convulsiones a partir de los 225 y los 450 mg, respectivamente. La clomipramina también presentaría un aumento de la incidencia de convulsiones (2-3 %) si se sobrepasan los 250 mg.

e) La fluoxetina sería menos inductora (menos del 0,2 %) y la fluvoxamina posiblemente no disminuya el umbral convulsivo.

Un fenómeno poco frecuente, pero que ha concitado la atención a raíz de sus relaciones con los impulsos suicidas, es la acatisia. Había sido descrita en enfermos bajo tratamiento con una variedad de tricíclicos y con IMAO y trazodone, pero ha tomado notoriedad por su asociación con los IRSS. Debe tratarse con bloqueantes beta o reduciendo la dosis, de ser posible. El agregado de estrógenos aumentaría su incidencia.

La disquinesia tardía es un efecto tradicionalmente ligado a los neurolépticos, aunque también puede ser producido por otras drogas. Los antidepresivos pueden ocasionarla, aunque el riesgo de desarrollarla en el curso del tratamiento no es mayor que el de sufrir disquinesia espontánea, al menos en los ancianos. Debe recordarse que algunos antidepresivos bloquean el receptor dopamina-2 (cuadro 27).

Las mioclonías han sido asociadas al tratamiento con drogas antidepresivas. Comúnmente no son reconocidas, y se anuncian con dudas o interrupciones del habla (mioclonías mandibulares) y contracciones súbitas de los miembros superiores; a veces se anuncian por las noches mediante sacudidas rítmicas, usualmente de los cuatro miembros, perturbando el sueño. Las mioclonías son comunes con sobredosis, y ante su aparición es menester replantearse si el paciente no estará manteniendo niveles plasmáticos inadecuadamente altos.

# Reacciones dermatológicas

La prevalencia de estas reacciones se estima en 2 a 4 %, tal vez algo más alta que para todos los fármacos en general. Casi la mitad resultan ser erupciones exantematosas, siguiéndoles en frecuencia urticaria, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa y fotosensibilidad. Las dos primeras constituyen los 2/3 de los casos informados.

Las erupciones exantematosas resultan ser máculas y pápulas eritematosas que aparecen inicialmente en la parte superior del tronco con distribución simétrica, pudiéndose generalizar ulteriormente e incluir palmas de las manos, plantas de los pies y mucosas. Puede asociarse prurito e hipertermia leve. Se han observado en pacientes tratados con tricíclicos clásicos, trazodone y fluoxetina.

La urticaria se manifestó en el curso de tratamientos con tricíclicos y trazodone. La temible dermatitis exfoliativa es muy rara con los tricíclicos; está más asociada a la carbamazepina.

Los mecanismos de producción pueden ser inmunológicos o no inmunológicos, y se desconocen en la mayoría de los casos.

Se sospecha que las reacciones dermatológicas son fármaco-inducidas si la ingestión del antidepresivo fue iniciada la semana anterior o, a lo sumo, dos sema-

nas antes de la aparición del problema; es poco frecuente que aparezcan trastornos cutáneos con latencias muy prolongadas. Si desaparecen al suspenderse la medicación y reaparecen inmediatamente al intentar continuarla, es casi seguro que se trata de un mecanismo alérgico.

Muchas reacciones relativamente leves son tolerables con medidas dermatológicas sintomáticas, por lo que deberán sopesarse riesgos y beneficios de la suspensión de la medicación. Sin embargo, esto generalmente no ofrece dificultades ya que, siendo un hecho relativamente precoz del tratamiento, no suele haber resultados clínicos, por lo que lo común es que se pueda cambiar la medicación sin mayores problemas.

#### TRATAMIENTOS FARMACOLOGICOS ANTIDEPRESIVOS DE ALTERNATIVA

Con este encabezado se agrupan aquellos fármacos cuya eficacia antidepresiva no ha alcanzado los estándares de comprobación que tienen los grupos anteriores, o bien su utilización en fase IV no permite ser concluyente todavía. Algunos de ellos deben considerarse experimentales (cuadro 46).

#### 1) Fármacos GABA-activos

#### a) Benzodiazepinas

Los estudios iniciales sobre benzodiazepinas habían descartado su utilidad como antidepresivos hasta la aparición de las triazolobenzodiazepinas, como el alprazolam. La observación clínica de sus propiedades condujo a estudios en pacientes deprimidos ambulatorios, en los que tuvo un efecto antidepresivo, en contraste con las benzodiazepinas clásicas. No ha sido cuidadosamente estudiado en pacientes internados con depresiones severas, y hay muchos autores que siguen la extendida noción de que sus propiedades elevadoras del ánimo son más débiles que la de las drogas de referencia.

El adinazolam tiene una vida media más corta y produce una sensibilización postsináptica a la serotonina en el hipocampo. Los estudios en pacientes melancólicos han dado resultados contradictorios.

Es notable que ambas drogas parezcan disminuir la función de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH), lo que lleva a las teorías de desregulación neurobiológica del estrés y su vinculación con la ansiedad-depresión.

El clonazepam, que tiene la peculiaridad de aumentar la síntesis de serotonina, es efectivo en la crisis maníaca pero de dudosa acción como anticiclante. Los estudios en las depresiones unipolares uniformaron buenos resultados, pero también hay datos contradictorios.

El empleo de las benzodiazepinas como monoterapia de la depresión, o bien como fármacos principales, se encuentra limitado seriamente por su potencial de

Cuadro 46. TRATAMIENTOS FA ANTIDEPRESIVOS DE AL	
Grupos farmacológicos	Ejemplos
GABA     a) Benzodiazepínicos	adinazolam alprazolam clonazepam
b) Agonistas GABA	fengabine progabide
Serotoninérgicos no IRSS     a) Agonistas 5-HT-1A	buspirona, gepirona ipsapirona, tandospirona ritanserina
<ul><li>b) Antagonistas 5-HT</li><li>c) Facilitadores de recaptación</li></ul>	tianeptino
3) Activantes no-anticolinérgicos	venlafaxina
Activantes postsinápticos, postreceptor     a) Metilantes     b) Inhibidores de la fosfodiesterasa	S-adenosil-metionina rolipram
5) Agonista beta	clenbuterol, salbutamol
b) Hormonas     c) Litio      Potenciadores     a) Precursores	D-fenilalanina, L-dopa L-triptófano, tirosina 5-hidroxi-triptófano T3, T4, estrógenos
7) Liberadores y agonistas dopaminérgicos	anfetamina, ritalina pemolina bromocriptina piribedil
8) Endorfinas y antagonistas opiáceos	_
Tratamientos somáticos     no farmacológicos	deprivación del sueño, fototerapia, electroshock

ocasionar dependencia en tratamientos que, obligadamente, se extenderán como mínimo a seis meses. Por eso, deberán investigarse muy concienzudamente sus riesgos y beneficios antes de considerarlas como opción frente a los antidepresivos disponibles.

#### b) Fármacos agonistas GABA

El hecho de que variados tratamientos antidepresivos induzcan una superpoblación de receptores GABA-B (que tienen funciones neuromodulatorias) ha conducido a enfocar la atención en fármacos agonistas que inducen regulación ascendente [up-regulation].

El progabide se utiliza en Europa como antiepiléptico, y es un agonista mixto A-B. En estudios con pacientes epilépticos, se ha observado que posee propiedades antidepresivas. Los primeros estudios indican una tasa de respuestas del 60-70 % en comparación con tricíclicos, persistiendo dudas relacionadas con su hepatotoxicidad.

Esto indujo el desarrollo del *fengabine*, agonista GABA-B indirecto, con perfil similar al de los antidepresivos en la experimentación animal. Los primeros resultados son alentadores y deberá pasar aún la prueba del tiempo.

En cambio, el *baclofen* no ha dado buenas respuestas terapéuticas, a pesar de ser un agonista GABA-B bastante selectivo.

#### 2) Serotoninérgicos no IRSS

#### a) Agonistas 5-HT1A

El principal representante es la *buspirona*, correspondiente a la familia de las *azapironas*. Comercializada como ansiolítico, no actúa sobre la transmisión GABA sino por sus propiedades agonistas del receptor 5-HT1A, que tiene ubicación tanto presináptica como postsináptica.

Produce despoblamiento del receptor presináptico, lo cual tal vez tenga que ver con la latencia en la acción, que recuerda la de los antidepresivos. El metabolito principal de la buspirona y de la ipsapirona (1PP o 1-(2-pirimidil)-piperazina) resulta antagonista  $\alpha_2$  presináptico.

Estos agonistas están siendo estudiados como antidepresivos, dada su acción sobre las vías de serotonina. Se han comunicado algunos resultados positivos en depresiones con ansiedad, pero se necesitan nuevos estudios para conocer su real potencial antidepresivo.

# b) Antagonistas 5-HT2

El receptor 5-HT2 concita la atención de diversas ramas de la psicofarmacología. Además de una presunta participación en la sintomatología negativa de la esquizofrenia, es sabido que numerosos tratamientos antidepresivos inducen su despoblamiento. La ritanserina es el más conocido de sus antagonistas. Antagoniza también al receptor 5-HT1C, implicado en la ansiogénesis, y se ha mostrado eficaz como ansiolítico en estudios preliminares. Varios estudios doble ciego han demostrado su utilidad en el trastorno distímico y se especula sobre su utilidad en la "depresión doble" (75).

El nefazodone tiene propiedades bloqueantes 5-HT2 y es inhibidor de la recaptación de 5-HT. Despuebla los receptores 5-HT2 tras el tratamiento crónico, postulándose que el resultado de la inhibición de la recaptación más el bloqueo-despoblamiento 5-HT2 sería un aumento neto de la función 5-HT1A.

#### c) Facilitadores de la recaptación

El tianeptino es un derivado de los tricíclicos pero desprovisto de acción anticolinérgica o quinidínica. Tiene la peculiaridad de presentar un mecanismo de acción, en su fase aguda, opuesto al de los IRSS. Los primeros estudios lo han encontrado útil en pacientes ambulatorios.

### 3) Activantes no anticolinérgicos de acción mixta

La venlafexina, derivada estructuralmente de la feniletilamina, resulta un potente inhibidor de la recaptación de la serotonina y de la noradrenalina, y débilmente de la dopamina, sin perder su especificidad (no bloquea receptores). Desensibiliza el receptor beta desde la primera dosis. Su perfil de efectos colaterales no resulta esencialmente diferente del de los ACNA, no inhibe el citocromo P450 y parece segura en las sobredosis. La dosis usual es de 75-150 mg/d.

Ha sido comparada, en más de 700 pacientes, con placebo o droga activa, en internados con depresión severa. Los resultados han sido alentadores y se habla de una posible rápida acción, apoyada por el hecho de que su buena tolerancia permite utilizar altas dosis desde el principio del tratamiento.

# 4) De acción postsináptica posterior al receptor

#### a) Metilantes

El S-adenosil-metionina (SAMe) es un donante de metilos en los procesos de transmetilación.

Su mecanismo de acción es complejo y poco entendido. Parece aumentar el turnover de serotonina y, en menor grado, incrementar la función dopaminérgica, así como también los niveles de ácido fólico. Su acción más interesante, por lo que arbitrariamente se lo agrupó en esta sección, proviene de que, por su carácter de donador de metilos, interviene en las metilaciones de membrana, aumentando la conversión de fosfatidiletanolamina o fosfatidilserina e incrementando de esa forma la fluidez de la membrana, con la consiguiente facilitación del acoplamiento de las subunidades receptoras —proteínas G— segundos mensajeros.

Por ser un compuesto endógeno, tiene una concentración plasmática de 0,90 µg/ml. Sus valores son similares en pacientes psiquiátricos y en controles, aunque se han hallado valores más bajos en el período agudo de la esquizofrenia (64).

Su administración exacerba los síntomas psicóticos en pacientes esquizofrénicos y maníacos.

Los estudios abiertos y de doble ciego, comparados con los de la clomipramina, revelan un buen efecto antidepresivo pocos días después de haberse administrado 150-300 mg/día por vía intravenosa. Algunos estudios efectuados por vía parenteral concluyeron que el SAMe tiene una eficacia similar a la de los tricíclicos y superior a la del placebo.

La tolerancia es muy buena, con la notable excepción de una incidencia llamativa de switches maníacos.

Con el fin de asegurar su absorción, se prefiere la administración intravenosa de 50-200 mg/día diluidos en 250 cm³ de solución dextrosada, una a dos veces al día durante un lapso de 30 días. La vía intramuscular se puede utilizar si se recuerda que el solvente tiene lidocaína en el caso de pacientes geriátricos. La vía oral es, en principio, dudosa, por ser el SAMe altamente inestable. Sin embargo, los niveles plasmáticos de SAMe parecen aumentar después de la administración oral, lo que además ha dado resultados positivos, pero en condiciones de ensayo abierto. Las dosis son obviamente mucho más altas (500 a 1600 mg).

#### b) Inhibidores de la fosfodiesterasa

Los fármacos que inhiben la fosfodiesterasa pueden ser candidatos teóricos a tener acción antidepresiva. El aumento del AMPc inducido por la activación del receptor beta adrenérgico es contrarrestado por la fosfodiesterasa. De esta manera, su bloqueo resultaría en un incremento de la función noradrenérgica.

Basados en estos argumentos se ha ensayado el *rolipram*, con resultados conflictivos. En la depresión mayor se ha comparado desfavorablemente con la amitriptilina.

# 5) Agonistas beta

Son agonistas de la transmisión noradrenérgica y despueblan al receptor beta adrenérgico; ambos mecanismos son presumiblemente antidepresivos.

El primero en investigarse fue el *salbutamol* en un ensayo no controlado de infusiones, y en otro contrastado con la clomipramina.

El problema de esta droga es su escasa biodisponibilidad y sus dificultades en atravesar la barrera hematoencefálica. Si bien el *clenbuterol* no tiene ese inconveniente, las investigaciones no son concluyentes.

Como dato interesante, tanto el salbutamol como otro agonista que atraviesa mal la barrera hematoencefálica, el *pirbuterol*, fueron ensayados en pacientes resistentes, logrando sólo mejorías transitorias.

#### 6) Potenciadores

Se agrupan aquí los compuestos cuyo rol no es el de vigorosos antidepresivos por derecho propio, sino que su papel principal lo cumplen como coadyuvantes de otros tratamientos. Algunos incluyen en este grupo los psicoestimulantes en virtud de que, en algunos países, la práctica es adjuntarlos al tratamiento vigente.

#### a) Precursores

L-triptófano y 5-Hidroxi-triptófano

La síntesis de serotonina depende de la oferta de triptófano presente en la circulación sanguínea. Los hidratos de carbono, la insulina circulante y las hormonas tiroideas son factores que determinan su concentración en el torrente sanguíneo. A su vez, el aumento de la serotonina circulante provoca la inhibición de la triptófano-pirrolasa, con el consiguiente aumento de sus niveles (110).

Para atravesar la barrera hematoencefálica, compite con otros aminoácidos, como la tirosina y la triptamina, por lo que se aconseja administrarlo con comidas de alto contenido hidrocarbonado y bajo tenor proteico.

La piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>) y el ácido ascórbico (vitamina C) potencian el ritmo de conversión del triptófano en serotonina. El ácido nicotínico (vitamina B<sub>3</sub>) y el allopurinol inhiben la enzima triptófano-pirrolasa, evitando la conversión de triptófano en quinurenina, que es su principal producto de excreción urinaria, aumentando así la oferta de triptófano hacia la vía metabólica que conduce a la serotonina.

El 5-Hidroxi-triptófano tiene su razón de ser porque se convierte rápidamente en serotonina, a juzgar por el aumento de 5-HIAA que se observa en el LCR.

Desde 1970, se condujeron un gran número de estudios doble ciego con la intención de averiguar si el L-triptófano o el 5-Hidroxi-triptófano tenían propiedades antidepresivas. Una revisión de 1980 concluyó que el triptófano como monoterapia de la depresión fue efectivo en sólo 4 de 12 ensayos, mejorando al 35 % del total de pacientes, lo que es comparable a la tasa de un placebo.

También hay razones para suponer el valor potenciador del triptófano: induciría una mayor oferta de serotonina en la sinapsis, a la que se le está sumando inhibición de la recaptación (IRSS), del catabolismo (IMAO) o facilitación de la transmisión por obra de un antidepresivo convencional. Este enfoque también ha sido puesto a prueba, en ocasiones con rigurosos diseños, y con buenas respuestas.

Puede decirse que el agregado de L-triptófano a un tratamiento con IMAO produce una respuesta más rápida y sólida. No sucede lo mismo si se intenta potenciar algún tricíclico clásico, con la posible excepción de la clomipramina y, tal vez, los IRSS. En estos últimos casos se deberá controlar la aparición del síndrome serotoninérgico central.

La FDA retiró en 1990 el triptófano del mercado norteamericano debido a la aparición de informes sobre un síndrome de mialgias incapacitantes y eosinofilia,

pero luego se comprobó que se debía a contaminantes presentes en el aminoácido preparado por una compañía japonesa (2). Las dosis del triptófano oscilan entre 2 y 10 gramos/día y las del 5-Hidroxi-triptófano, entre 50 y 500 mg/día.

#### Fenilalanina

Se ha intentado explicar la utilidad potencial de la fenilalanina en la enfermedad depresiva a partir de la hipótesis de la existencia de dos sistemas diencefálicos antagónicos.

Uno sería el sistema ergotrópico-simpático, encargado de las reacciones inmediatas, y el otro el sistema trofotrópico-parasimpático, encargado de las conductas de recuperación. Las catecolaminas serían los mediadores neuroquímicos fisiológicos en el primer sistema y la serotonina en el segundo. En nuestro país, Fischer sostuvo que la feniletilamina (FEA) es el transmisor neuroquímico del sistema ergotrópico. Pudo demostrar valores disminuidos de FEA en la depresión y aumentados en la manía (43).

La administración de FEA debió ser abandonada por sus efectos colaterales. En cambio, la forma dextrógira de la fenilalanina se convierte en FEA, la que a su vez es metabolizada por la MAO-B.

Su eficacia ha sido objeto de controversias; se la ha abandonado como monodroga y su uso como coadyuvante ha decaído.

#### Tirosina

La limitación principal de este aminoácido precursor de dopamina y noradrenalina es que —al contrario que el triptófano— su concentración no determina, salvo condiciones excepcionales, la síntesis de los neurotransmisores, ya que el paso limitante está dado por la cantidad de tirosina-hidroxilasa.

Hay pocos y breves estudios sobre este aminoácido, solo o en combinación con L-triptófano, por lo que la información de que se dispone es muy limitada.

# 7) Liberadores y agonistas dopaminérgicos

La levodopa es un precursor de la dopamina. Seguramente también produce noradrenalina, ya que luego de su administración aumentan los niveles de HVA y de MOPEG. La levodopa es capaz de desencadenar episodios maníacos en enfermos con depresiones de tipo bipolar, así como crisis psicóticas con alucinaciones, descritas en los pacientes con enfermedad de Parkinson. El paciente "convive" con las alucinaciones —ya que la administración de levodopa es de por vida—, en general con poca angustia y buena distancia afectiva de ellas. A veces es necesario continuar su administración; entonces será imprescindible el empleo de antipsicóticos (clozapina).

Este precursor no produce efectos antidepresivos útiles, y puede tener, según

algunos autores, un efecto sobre el retraso psicomotor en pacientes con ácido homovanílico disminuido.

La *bromocriptina* comenzó a utilizarse como inhibidor de la secreción de prolactina en el síndrome de galactorrea-amenorrea en la mujer, y en la impotencia sexual por hiperprolactinemia en el hombre.

Partiendo de la hipótesis de que involucra a la dopamina en la enfermedad bipolar, se la ha ensayado en dosis de 2,5 a 10 mg/día en las depresiones bipolares. Los resultados han sido contradictorios, y una revisión reciente de la literatura al respecto sigue consignando que la utilidad antidepresiva de la bromocriptina, como la del piribedil (otro agonista), debe ser aún demostrada.

Los estimulantes comparten propiedades liberadoras de dopamina e inhibidoras de su recaptación, así como de la noradrenalina, a excepción, en este caso, de la pemolina. Desde la década de 1930 se utilizó *anfetamina* para tratar a depresivos, pero 20 años después, al conocerse sus propiedades adictivas y psicotizantes, fue disminuyendo su uso hasta que el advenimiento de los antidepresivos determinó que se dejara de administrar en la mayoría de los casos.

Los otros dos estimulantes más conocidos actualmente son el *metilfenidato* y la *pemolina*.

Una exhaustiva revisión de las propiedades antidepresivas de estos compuestos halló que, a causa de su antigüedad, no existen estudios basados en los estándares de la metodología actual, por lo que las conclusiones a las que puede arribarse son sólo superficiales y comparables a simples ensayos abiertos. En total, se publicaron 444 casos, de los cuales se observó mejoría en 273, apenas inferior a la tasa conocida para los antidepresivos. Un estudio sobre la pemolina (n=20) le halló, en condiciones doble ciego, ventajas sobre el placebo (29).

En la experiencia sobre estimulantes siempre ha llamado la atención un subgrupo de pacientes, difícil de precisar, variable según los autores, generalmente enfermos con depresión no endógena que no responden a los tricíclicos o a los IMAO y que mejoran notablemente con estimulantes sin padecer inconvenientes de abuso o dependencia. Dejando bien en claro que éstas son alternativas a considerar en caso de falta de respuesta a los tratamientos tradicionales y para las que se requiere experiencia, quienes han tratado de caracterizar los rasgos que permitan predecir este tipo de respuesta han perfilado los siguientes grupos de pacientes:

- con antecedentes de respuesta anímica favorable a las anfetaminas en el pasado, consumidas por largos períodos de tiempo sin abusar de ellas;
- con distimia subafectiva (9);
- con antecedentes de trastorno por déficit de atención con hiperactividad;
- muy debilitados por enfermedades físicas o vejez.

Las estimulantes se utilizan, a veces, como tratamiento de potenciación. La experiencia es limitada: 7 de 13 pacientes mejoraron en el estudio abierto más

importante donde el estimulante se agregó a tricíclicos, a IMAO o a ambos. Si bien no se informaron incidencias adversas graves, este tipo de tratamiento debería conducirse con extrema precaución, y en enfermos resistentes en los que se hayan ensayado otros métodos más seguros y comprobados.

#### 8) Endorfinas y antagonistas opiáceos

El rol que cumplen las endorfinas en la esquizofrenia y en los trastornos afectivos permanece aún incierto. Las relaciones entre las drogas opiáceas y los estados de ánimo, conocidas ya en épocas de Hipócrates, así como la pronta disponibilidad de agonistas y antagonistas, condujo a ensayos en pacientes depresivos con el fin de develar algún "disbalance endorfínico".

La administración de \( \beta\)-endorfina intravenosa no obtuvo mejoría y sí algunos síntomas de empeoramiento. Tampoco se pudieron lograr conclusiones claras con la administración de antagonistas.

La observación de que la *buprenorfina*, agonista opiáceo parcial, tenía propiedades elevadoras del ánimo en el posoperatorio, condujo a un ensayo doble ciego en 13 pacientes con depresión mayor, y sin respuesta a la "terapia timoléptica convencional". El 50 % tuvo respuesta muy favorable a una dosis sublingual de 0,2 mg/día, pero se necesitan más investigaciones con definiciones precisas de la resistencia al tratamiento para adjudicarle algún rol a este fármaco.

# 9) Tratamientos somáticos no farmacológicos

# a) Deprivación del sueño

Junto a la fototerapia, constituye una forma cronobiológica de tratamiento. Las alteraciones del sueño son conspicuas en la depresión; alrededor del 70 % de los pacientes las presentan en cualquiera de sus tres patrones: insomnio inicial, medio y terminal. Además, de un 10 a un 15 % de las depresiones mayores se acompañan de hipersomnia. La conducción de estudios polisomnográficos ha permitido comprobar alteraciones de los parámetros del sueño, tanto inespecíficas como específicas del trastorno (139, 141):

Alteraciones inespecíficas: latencia prolongada, despertares numerosos y prolongados, terminación precoz, disminución de las etapas 3 y 4 del sueño no REM.

Alteraciones específicas: acortamiento del tiempo de latencia REM, a expensas del primer ciclo no REM; mayor densidad REM en el primer tercio de la noche; primer ciclo REM prolongado.

Se considera el tiempo de latencia REM como la alteración biológica más constante en la depresión, juntamente con la hipercortisolemia. Normalmente, el primer sueño REM hace su aparición a los 90-120 minutos luego del inicio del

dormir. Tomando 65 minutos como límite superior de la latencia con acortamiento, la sensibilidad de esta medida es del 61 al 90 %, y la especificidad del 72 al 100 %.

La latencia se acorta mucho más en la depresión psicótica que en la endógena, y en ésta, más que en la distimia. La mayoría de los tratamientos antidepresivos suprimen el sueño paradójico.

En 1971, basado en observaciones anecdóticas de pacientes que se sentían aliviados de su depresión si no dormían en toda la noche, se efectúa un ensayo de deprivación de sueño con resultados positivos aunque transitorios. Veinte años después, este método se estudió en 61 investigaciones que involucraron a más de 1700 pacientes, por lo que se tiene una idea bastante certera de la posibilidad de respuesta (2, 3).

Un 59 % de los pacientes tienen una dramática reducción de su sintomatología con una sola noche de deprivación, pero el problema de este tipo de tratamiento es que, a su vez, el 83 % vuelve a recaer la noche siguiente en ocasión de su sueño de recuperación, a veces luego de una simple siesta. El 30 % de los bipolares hacen switch maníaco con este sistema terapéutico experimental.

No se tiene una gran idea del mecanismo de acción de la deprivación hípnica; sin embargo, se sabe que es capaz de despoblar los receptores β adrenérgicos tanto como facilitar la transmisión serotoninérgica, dos de los mecanismos propuestos de la acción antidepresiva.

El método de *deprivación total* se hace en general con grupos de pacientes, los que pasan la noche caminando, comiendo y hablando con un terapeuta. Debe durar por lo menos 36 horas, por lo que no se les permite dormir hasta las 18 horas del día siguiente.

La deprivación del sueño REM, para lo que se requiere sofisticada tecnología, también tiene efectos antidepresivos de desarrollo más lento, pero más duraderos.

Las deprivaciones parciales están plenas de sugerencias teóricas: la deprivación parcial de la segunda mitad de la noche (duermen desde las 23 hasta las 2 de la mañana) es efectiva, y la de la primera mitad no (sólo duermen a partir de las 2).

La deprivación parcial de la segunda mitad es tan efectiva como la deprivación total y más práctica de realizar.

Por último, otro enfoque es el "avance de fase", en el que se permite un sueño de 6-8 horas, pero de modo tal que el sujeto no permanece dormido más allá de las 2 de la mañana (por ejemplo, de 20 a 2). Parece un método más lento, de eficacia aproximada y duración del efecto de semanas, pero no se cuenta con mayor apoyo experimental.

Como consecuencia de que una respuesta anímica favorable de un día de duración no resulta alentadora, se está investigando otro tipo de aplicaciones de los métodos de deprivación del sueño, en las que sólo se puede hablar de "tendencias", dada la novedad de los estudios diseñados específicamente para ellas (4):

- a) Como potenciador del tratamiento con antidepresivos: evidencias preliminares indican una posibilidad de respuesta del 30 % en depresivos que no responden al primer tratamiento. Podría utilizarse semanalmente en encuentros preparados para tal fin.
- b) Como acelerador de la respuesta al tratamiento con drogas: la combinación deprivación-clomipramina demostró una acción más rápida, aunque en estudios no ciegos.
- c) Como predictor de la respuesta a los tratamientos biológicos.

## b) Fototerapia

Hipócrates fue el primero que describió el ritmo circanual de la "malignidad de la bilis negra" o melancolía.

La depresión estacional es un síndrome de depresión anual recurrente, que se desarrolla típicamente a fines del otoño-principios del invierno, y que ha sido oficialmente reconocido en el *DSM-III-R*. Los pacientes presentan síntomas depresivos, irritabilidad, pérdida de energía, hipersomnia y aumento del apetito, sobre todo por los hidratos de carbono (115).

Es más común en mujeres, en latitudes elevadas y en personas con antecedentes familiares de trastornos afectivos. Remiten espontáneamente con la llegada de la primavera o al mudarse de hemisferio; muchos de ellos consideran sus variaciones anímicas como normales (se autodescriben como "hibernadores") y algunos se tornan hipomaníacos o maníacos en los meses cálidos.

La disminución del fotoperíodo desencadenaría la depresión, y el aumento de la temperatura, las hipomanías.

Esta afección introdujo la fototerapia, tratamiento que tiene otras aplicaciones, como en el síndrome *jet-lag* o de cambio de huso horario, y la resincronización en trabajadores de turnos rotativos. Se utiliza luz blanca brillante, con una intensidad de 2500 lux (unos 500W de potencia), al menos 2 horas al día durante un mínimo de 2 semanas. Se discute si la luz matinal es más efectiva, y se la está ensayando en depresiones no estacionales con resultados controvertidos.

El mecanismo de acción involucraría casi obligatoriamente el haz retino-hipotalámico, con posible participación de la glándula pineal, la melatonina y el receptor β-adrenérgico. Resincronizaría el reloj biológico, cuyo "avance de fase" se ha considerado patogenético.

# c) Electroterapia

Aún se sigue usando el término "terapia electroconvulsiva" pese a que no es necesaria la contracción muscular tónica —de tipo gran mal epiléptico—, como tampoco el clásico mecanismo eléctrico con gran descarga de energía, con pulsos de hasta 40 milisegundos, para que produzca sus efectos. El médico administrador no debería excluir su consideración, si se acepta la hipótesis de que su mecanismo de acción es neuroquímico (70).

La electroterapia (TEC) produce los siguientes fenómenos:

- Aumenta la síntesis, liberación y metabolismo de catecolaminas, con aumento de la excreción de HVA y MOPEG.
- 2. Interfiere el almacenamiento intravesicular de neurotransmisores.
- Aumenta ligeramente la actividad MAO, que se cree secundaria al turnover aumentado de la noradrenalina.
- Desensibiliza el autorreceptor dopaminérgico y el β-adrenérgico, al que también despuebla.
- 5. Hipersensibiliza el receptor 5-HT2.
- Incrementa el ingreso de sodio y calcio, y favorece el egreso de potasio de la neurona.
- Induce cambios en la microgeometría del retículo endoplásmico. La apertura de esta red intersticial permitiría una acción más masiva de las moléculas catecolamínicas.
- 8. Genera un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.
- Estimula la secreción de numerosos péptidos que, a partir de la región hipotálamo-hipofisaria, pasan a la circulación general y al cerebro, esto último favorecido por la apertura de la barrera.
- 10. Incrementa el metabolismo cerebral, con aumento del consumo de oxígeno y glucosa, que conduce a una hipoxia relativa a la demanda de consumo. El flujo cerebral aumenta en los momentos de crisis, para reducirse luego.

Las contraindicaciones —absolutas o relativas— del uso de la TEC son las masas ocupantes intracraneales, aumento de presión del LCR, infarto miocárdico reciente (hasta un mes) acompañado por funciones cardíacas inestables, hemorragia cerebral reciente, aneurismas vasculares inestables, desprendimiento de retina y feocromocitoma, así como cualquier riesgo anestésico muy alto.

El tratamiento moderno se efectúa con anestesia, con agentes de acción ultracorta (por ejemplo, barbitúricos) con relajantes musculares, como la succinilcolina. La atropina se utilizaba para prevenir el exceso de estimulación vagal, pero su
uso se encuentra en discusión, porque aumentaría el déficit cognitivo, siendo sólo
necesaria en casos de pacientes con compromiso cardíaco. Cuando aparecen dificultades en la inducción de la descarga EEG (situación relativamente común en los
ancianos) se ha vuelto de práctica utilizar cafeína IV de premedicación, lo que disminuye el umbral convulsivo y tornaría innecesarias altas cantidades de corriente
eléctrica y sus consecuencias cognitivas.

El monitoreo adecuado del paciente, antes y después de la aplicación de la estimulación, también resulta en menor posibilidad de complicaciones, así como asegura que el factor terapéutico crítico —la descarga tipo gran mal— se produzca realmente. La presencia de relajación muscular torna a veces dificultoso conocer si hubo o no convulsión y si su duración fue adecuada.

Se utiliza actualmente monitoreo ECG y electroencefalográfico. También existe hoy aparatología que puede controlar el índice de la relajación muscular por medio de estimuladores musculares y la oxigenación por oximetría.

Juntamente con la vigilancia por EEG se utiliza la "técnica del manguito", que consiste en inflar en un tobillo un manguito (de los que se usan para tomar la presión a la manera de un torniquete), para que no llegue al pie el relajante muscular circulante y se pueda observar la "convulsión" en una zona pequeña y aislada, como son los dedos.

Se considera de 30 a 60 segundos una duración suficiente de la convulsión, y si ésta dura más de dos minutos deberá interrumpirse de inmediato mediante benzodiazepina o barbitúrico IV.

La hiperoxigenación asistida preacceso y posacceso disminuye los efectos de la hipoxia.

La forma del estímulo eléctrico ha ido cambiando desde la antigua corriente de ondas sinusoidales hasta trenes de pulsos breves de ondas rectangulares, que redundan en un menor monto total de electricidad que atraviesa el cerebro. Esto se logra porque, al no ser la corriente continua, se evita estimular innecesariamente la neurona en su período refractario. Si bien unos pocos investigadores afirman que tiene menor eficacia, la menguada incidencia de efectos sobre la memoria (se supone un 50 % menos) y su efectividad comparable han hecho que los dispositivos de pulsos breves sean recomendados en buena parte del mundo.

En la década del 70 se popularizó el emplazamiento unilateral de los electrodos en el hemisferio no dominante, pero las dudas sobre su efectividad, sumadas a las dificultades técnicas (mayor frecuencia de convulsiones "frustradas") no lo han hecho un método predilecto.

La tasa de mortalidad de la TEC depende de que se considere, o no, el riesgo del procedimiento anestésico. Oscila entre 1: 10.000 y 1: 60.000. Las causas se han atribuido a arritmias ventriculares, crisis hipertensivas e inadecuada oxigenación.

Pese a no existir claras evidencias de daño estructural al sistema nervioso, los pacientes presentan varios déficit cognitivos en los tests neuropsicológicos durante, como máximo, 6-9 meses, aunque algunos se siguen quejando de problemas de memoria años después. Lo más común y característico es la amnesia retroanterógrada (5, 6).

El mecanismo de las alteraciones cognitivas no se conoce bien. Se tiende a pensar en la responsabilidad del sistema colinérgico, dado que la acetilcolina libre intracelular aumenta en la TEC tanto como en el traumatismo de cráneo, y se ha informado, además, disminución de receptores muscarínicos en ratas sometidas a TEC. La apertura de la barrera hematoencefálica podría tener no sólo un rol terapéutico sino también endotóxico, al permitir el ingreso de sustancias que afectan la memoria. Por último, se sospecha la participación de receptores al glutamato.

Se han ensayado diversos procedimientos con el objeto de disminuir, y aun evitar, el trastorno de la memoria:

- Detectar previamente a los pacientes susceptibles, mediante pruebas psicológicas.
- Utilizar la TEC unilateral y pasar a la bilateral solamente si falla la primera.
- 3. Hiperoxigenación preacceso y posacceso.
- Administración de drogas con fines preventivos, como, por ejemplo, pemolina.
- Administración de fármacos en el período posictal (se ha utilizado fisostigmina).
- Fármacos que intentan revertir el déficit una vez producido, como, por ejemplo, el pirazetam. Ni éste ni los dos anteriores han presentado resultados sólidos.
- 7. En fase de anticipación teórica: antagonistas del receptor al glutamato.

La eficacia de la terapia por electroshock está prácticamente fuera de duda en la depresión mayor severa con riesgo suicida y en la depresión psicótica resistente al tratamiento convencional.

Debe recordarse, sin embargo, que su uso, como alternativa ante el fracaso de los antidepresivos, requiere un serio análisis, ya que de lo contrario se repetiría una situación semejante a la del uso de psicofármacos "ante el fracaso de la psicoterapia". Esta manera de actuar por descarte representa una mala evaluación diagnóstica y el desconocimiento del sufrimiento psíquico de un enfermo que se debate entre la vida y la muerte.

Lo que corresponde es formular desde el comienzo un plan general de tratamiento, en el que la electroterapia pueda ser una alternativa más.

## CARACTERISTICAS DEL TRATAMIENTO CON ANTIDEPRESIVOS

# Espectro de acción

Es paradigmático, pese a algunas contradicciones ya expuestas, que la depresión mayor con rasgos endógenos resulta una predictor vigoroso de respuesta favorable a los antidepresivos. Los primeros estudios indicaban que las depresiones que mejor respondían a los fármacos tricíclicos eran aquellas con melancolía, pero actualmente los datos disponibles sugieren que las respuestas de los diversos grados de severidad del episodio depresivo mayor podrían ser en realidad equivalentes, a excepción de las más graves. Cuanto menos intensa es la sintomatología, más tiende a aumentar la respuesta placebo, oscureciendo las diferencias (108).

Los antecedentes de personalidad estable, el retardo psicomotor y una historia

Cuadro 47. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIDEPRESIVOS		
Fármacos Interacciones con antidepresivos		
Acidificantes (ácido ascórbico, cloruro de amonio, metionina, etc.)	Las sustancias acidificantes disminuyen la absorción gastrointestinal y aumentan la excreción urinaria de bases débiles (altamente ionizables a diferentes pH) como los antide- presivos cíclicos; pueden inhibir de esta manera los efectos antidepresivos.	
Alcalinos (bicarbonato de Na, aceta- zolamida, antiácidos, etc.)	<ul> <li>Las sustancias alcalinas incrementan la absorción gastrointestinal y disminuyen la excreción urinaria de bases como los antidepresivos cíclicos; pueden potenciar de esta manera los efectos de los fármacos antidepresivos.</li> <li>El bicarbonato de Na es útil para el tratamiento de la acidosis de la intoxicación de los tricíclicos o similares.</li> </ul>	
Alcohol	Los tricíclicos clásicos potencian los efectos sedantes e hipotermizantes del alcohol y disminuyen la coordinación en las actividades psicomotoras e intelectuales.  Los IMAO clásicos potencian las acciones del alcohol: el efecto hipertensivo de las bebidas alcohólicas ricas en tiramina (vino tinto, vermut, cerveza) y el efecto sedante por inhibir su degradación metabólica, lo que puede ocasionar reacciones del tipo del disulfiram.	
Analgésicos (fenilbutazona, meperidina, dextrometorfano)	<ul> <li>Los tricíclicos clásicos retardan la absorción gastrointestinal de los analgésicos no esteroides por su acción anticolinérgica.</li> <li>Los IMAO clásicos potencian los efectos hipotensivos, atáxicos y parestésicos de ciertos analgésicos.</li> <li>Los IMAO disminuyen la metabolización de la meperidina, acumulándose serotonina en el SNC; se intensifican así los efectos depreso-</li> </ul>	

Cuadro 47 (continuación)		
Fármaco	Interacciones con antidepresivos	
	res. Puede presentarse una reacción fatal por el uso de esta combinación (hiperpirexia maligna, convulsiones, hipotensión, depre- sión respiratoria, etc.). Estos efectos pueden manifestarse aun después de 2 a 3 semanas de haber suspendido los IMAO. La clorpromazi- na disminuye estas acciones.	
Anestésicos	Los IMAO inhiben la metabolización de los anestésicos y potencian sus efectos depresores. Se deben suspender los IMAO clásicos la 2 semanas antes de una intervención quirúrgica; los IRMA, un día antes. En caso de anestesias epidurales, se deberá tener en cuenta la potenciación del efecto hipotensivo de los IMAO clásicos. Deben evitarse anestésicos locales con vasoconstrictores simpaticomiméticos.	
Anfetaminas	<ul> <li>Se potencian recíprocamente.</li> <li>Los niveles de anfetamina aumentan por inhibición de la hidroxilación producida por los antidepresivos.</li> <li>La potenciación con IMAO puede ser fatal (crisis hipertensiva). Esto es válido para otros hipertensores.</li> </ul>	
Antiarrítmicos	Al ser los tricíclicos clásicos antiarrítmicos tipo 1A, la administración concomitante de otras drogas de la misma clase, como quinidi- na, procainamida o disopiramida, puede pro- vocar bloqueo cardíaco o peligrosas arritmias ventriculares.	
Anticoagulantes orales	Los antidepresivos no IMAO e IMAO potencian el efecto de los anticoagulantes orales por inhibición de la metabolización microsómica a nivel hepático de los derivados del	

Cuadro 47 (continuación)		
Fármaco	Interacciones con antidepresivos	
	dicumarol. Se deberán disminuir las dosis del anticoagulante durante el tratamiento con antidepresivos (hasta 3-4 veces la dosis) y se aumentarán al suspenderse los antidepresivos.	
Anticolinérgicos	Los tricíclicos clásicos potencian el efecto de los fármacos anticolinérgicos (atropínicos, etc.) así como de los fármacos que los tienen como efecto secundario (meperidina, notiazi- nas, etc.).	
Anticolinesterasas (eserina, neostigmina)	Las anticolinesterasas usadas en el glaucoma son antagonizadas por los antidepresivos. La eserina atraviesa la BHE y revierte los sínto- mas de intoxicación por tricíclicos clásicos (delirio, coma, etc.).	
Anticonceptivos orales	<ul> <li>Las dosis altas superiores a 50 µg de etiniles- tradiol o equivalente administradas en forma crónica inhiben la metabolización hepática de los tricíclicos y similares, con el consiguiente aumento de sus efectos adversos. Esta asocia- ción puede originar cefaleas, hipotensión, letargia, náuseas, etc. Los tricíclicos también interferirían el metabolismo de los anticon- ceptivos estrogénicos.</li> </ul>	
Anticonvulsivantes	<ul> <li>Los antidepresivos no IMAO pueden potenciar o disminuir el efecto anticonvulsivante.</li> <li>La fenitoína inhibe la unión de los tricíclicos a las proteínas, por lo que pueden potenciarse.</li> <li>La carbamazepina, al ser inductor enzimático, disminuye los niveles plasmáticos de los tricíclicos.</li> <li>La carbamazepina y el valproato aumentan sus niveles plasmáticos en presencia de fluoxetina.</li> </ul>	

Cuadro 47 (continuación)		
Fármaco Interacciones con antidepresivos		
Antidepresivos	<ul> <li>La combinación de fármacos serotoninérgicos (algunos tricíclicos e IRSS) con IMAO puede producir síndrome serotoninérgico central. La combinación de dos IMAO también.</li> <li>La fluoxetina, potente inhibidor del citocromo P450, produce elevaciones de los niveles plasmáticos de hasta 1000 % de tricíclicos como desimipramina y clomipramina.</li> <li>Para potenciaciones terapéuticas véase la sección correspondiente.</li> </ul>	
Antidiabéticos	Los IMAO potencian el efecto hipogluce- miante de la insulina y de los antidiabéticos orales por acción propia y por interferir en los mecanismos homeostáticos adrenérgicos.	
Antihistamínicos	<ul> <li>Se potencian en forma cruzada los efectos anticolinérgicos.</li> <li>Se potencia el efecto sedativo con aquellos antidepresivos tricíclicos clásicos con propiedades antihistamínicas y los SENA.</li> <li>Los IMAO inhiben la metabolización de los antihistamínicos y potencian las acciones cardiovasculares y periféricas de los de tipo fenotiazínico.</li> <li>La cimetidina interfiere la degradación de los antidepresivos a nivel hepático, con aumento de sus niveles plasmáticos. La ranitidina en mucho menor grado.</li> </ul>	
Antihipertensivos	<ul> <li>Los antidepresivos bloqueantes α<sub>1</sub> potencian el efecto hipotensor de los antihipertensivos antiadrenérgicos (prazosin).</li> <li>Los bloqueantes α<sub>2</sub> (cuadro 25) antagonizan clonidina y α-metil-dopa.</li> <li>Los inhibidores de la recaptación NA interfieren la acción de la guanetidina que debe ser captada para actuar. Si se suspende la adminis-</li> </ul>	

Cuadro 47 (continuación)	
Fármaco Interacciones con antidepresivos	
	<ul> <li>tración de antidepresivos con esta propiedad, deberá reducirse la dosis de la guanetidina.</li> <li>El uso continuo de IMAO clásicos inhibe la metabolización del antihipertensivo, por lo que debe reducirse esta última dosis. La metildopa (falsos transmisores), la guanetidina y la reserpina liberan catecolaminas antes de comenzar su acción. Ante el agregado de IMAO pueden causar crisis hipertensivas o de excitación.</li> <li>La mianserina, los ACNA y los IRMA podrían asociarse a los antihipertensivos sin problemas.</li> </ul>
Antipsicóticos	<ul> <li>La ciorpromazina, la tioridazina y el haloperidol producen aumentos de los niveles plasmáticos de los tricíclicos de 30 a 100 % al inhibir su metabolismo.</li> <li>La tioridazina tiene propiedades quinidínicas, por lo que su administración conjunta con tricíclicos es riesgosa.</li> <li>Los antipsicóticos bloqueantes α<sub>2</sub> (levomepromazina) sinergizan hipotensión postural. Deben evitarse con el trazodone porque aumenta el riesgo de hipotensión.</li> <li>La fluoxetina eleva los niveles plasmáticos de la clozapina hasta en un 50 %.</li> <li>La fluoxetina puede aumentar el extrapiramidalismo por antipsicóticos.</li> </ul>
Barbitúricos	<ul> <li>Se potencian recíprocamente los efectos hipnosedantes.</li> <li>Los barbitúricos aumentan el metabolismo hepático de los no IMAO, pudiendo disminuir su acción.</li> <li>No tratar las convulsiones de la intoxicación por tricíclicos con barbitúricos sino con diazepam.</li> </ul>

Cuadro 47 (continuación)		
Fármaco	Interacciones con antidepresivos	
Bloqueantes beta	<ul> <li>Los cíclicos teóricamente antagonizan los efectos de los β-bloqueantes como el propranolol, pero en la clínica esto tiene poca importancia.</li> <li>Se potencian peligrosamente con los IMAO, debiendo evitarse esta asociación.</li> </ul>	
Diuréticos	<ul> <li>Las tiazidas, los inhibidores de la anhidrasa carbónica y los alcalinizantes potencian la acción de los tricíclicos por aumento de la reabsorción tubular.</li> <li>La hipotensión postural por IMAO aumenta.</li> </ul>	
Levodopa	<ul> <li>Los tricíclicos clásicos pueden reducir su absorción intestinal por su acción anticolinérgica.</li> <li>La administración conjunta con IMAO A produce hipertensión, palpitaciones, llamaradas de calor y excitación psicomotriz por inhibición de la degradación DA. La hipertensión de esta reacción puede ser suprimida por el agregado de inhibidores de la decarboxilación periférica (benzerazida, carbidopa).</li> </ul>	
Tabaco	<ul> <li>Siendo el tabaco un inductor de las enzimas hepáticas, puede ocurrir en los fumadores una reducción de los niveles plasmáticos de los tricíclicos.</li> </ul>	
Tranquilizantes	Se potencian mutuamente los efectos sedantes y anticolinérgicos.     Los IMAO pueden potenciar las benzodiazepinas por inhibir su degradación metabólica.	
Triptófano	Los IMAO potencian el efecto del triptófano.  Se han descrito casos de síndrome serotoninérgico central por esta combinación.	

Cuadro 47 (continuación)				
Fármaco	Interacciones con antidepresivos			
Hormonas tiroideas	<ul> <li>Los tricíclicos y las preparaciones tiroideas se potencian recíprocamente en la producción de ciertos efectos colaterales, como el temblor y la taquicardia.</li> <li>Para el sinergismo terapéutico véase el texto "Pacientes que no responden".</li> </ul>			
Vasodilatadores	<ul> <li>Los "vasodilatadores" pueden potenciar la acción hipotensora de los antidepresivos en e caso de que ambos tengan acciones α-blo queantes.</li> </ul>			

de éxito terapéutico con antidepresivos en el pasado también resultan índices de predicción citados a menudo (cuadro 48).

Reiteramos que el diagnóstico de un episodio depresivo mayor obliga a la prescripción de tratamiento somático, y será tomado como base para la descripción de las características de la terapia con antidepresivos.

Si el episodio depresivo resultara parte de la evolución de un *trastorno bipo- lar*, el tratamiento a indicar son los anticiclantes. La gravedad del episodio y su longitud determinarán el cuidadoso agregado de antidepresivos, como se trata en otra parte de este libro.

La presencia de alucinaciones y/o delirios dan testimonio de la presentación clínica como depresión psicótica, caracterizada por su sensibilidad diferente al tratamiento en relación con las depresiones comunes, esto es su carácter refractario a la mayoría de los antidepresivos. En un metaanálisis sobre 12 estudios que incluían un total de 1054 pacientes tratados con tricíclicos clásicos ha resultado que, frente a una tasa de respuesta del 67 % para la depresión mayor no psicótica, la frecuencia de respuesta de la forma psicótica apenas alcanza al 35 %.

Se sabía ya por observaciones clínicas que el agregado de antipsicóticos permite mejorar la eficacia del tratamiento de la depresión en su forma psicótica. La combinación de ambos tipos de psicofármacos resulta potencial, con una magnitud de reacción similar a la encontrada en la depresión mayor con antidepresivos solamente.

La amoxapina, conocida por sus propiedades antipsicóticas, en un estudio doble ciego sobre 46 pacientes resultó comparable a la combinación amitriptilina-perfenazina. Se recuperó un 71 % de los pacientes que recibieron la combinación y un 59 % de los tratados con amoxapina, diferencia que no resultó significativa

		DRES DE RESPUESTA FAVORABLES Y TRATAMIENTO CON ANTIDEPRESIVOS PREDICTORES PSICODINAMICOS	PREDICTORES CLINICOS (DSM-III)
1	• Farmacodinamia Sitio de acción (receptor)  • Farmacocinética —absorción —distribución —metabolismo —excreción	Expectativas de     Paciente     Médico     Familia     Sociedad	Enfermedad depresiva mayor y/o bipolar (depresión endógena)
- FAVORABLE	Biodisponibilidad     Adecuada oferta galénica del AD circulante  AD libre	Respuesta psicoterapéutica favorable .	
ABLE-	en el receptor ← • metab. activos • metab. inactivos	Duelos patológicos	
DESFAVORABLE	Pruebas farmacológicas     MOPEG (orina): ↑ 0 ↓     5-HIA (LCR): ↑ 0 ↓     Test de la supresión a la dexametasona: +	Respuesta favorable a tratamientos anteriores	Ciclotimia
↓ Q	Acortamiento del período de latencia REM: -75'     Mapeo cerebral [test dose]: +     Respuestas terapéuticas anteriores con efectos adversos     Fracasos terapéuticos anteriores	Presencia de síntomas: — psicóticos — hipocondríacos — somáticos  Duelo normal	Distimia (depresión reactiva)

(p < 0,25). Los efectos colaterales fueron inferiores en los tratados con amoxapina, por lo que en ese aspecto parece ventajosa. Las limitaciones son las mismas que las de una combinación fija, esto es, la imposibilidad de ajustar los componentes antidepresivo y antipsicótico por separado. También esta molécula tiene alguna reputación de perder efecto con el paso del tiempo, pero eso no puede afirmarse específicamente para el tema que nos ocupa.

En relación con el trastorno distímico, Akiskal ha identificado un subgrupo de pacientes (alrededor de un 30 %) que presentan buena respuesta a los tricíclicos y/o al carbonato de litio, padeciendo la denominada "distimia subafectiva" (4).

Teniendo siempre en cuenta que el trastorno distímico resulta habitualmente sensible al tratamiento psicoterapéutico, el rol de quien administra la medicación será, además del puramente sintomático cuando resulte necesario, procurar identificar el patrón sintomático del desorden subafectivo y también el de la depresión atípica. En estas dos últimas pueden obtenerse sorprendentes resultados con la administración de IMAO-A o IMAO-AB.

Las drogas antidepresivas también son utilizadas fuera del diagnóstico de depresión, en un espectro que se ha ido ensanchando cada vez más (88).

## Elección del antidepresivo

Resulta de mucha practicidad estar familiarizado con dos o tres tricíclicos de perfil conductual diferente (activante, intermedio, sedante), un sedante no anticolinérgico, uno o dos activantes no anticolinérgicos (por ejemplo, un IRSS y un dopaminérgico) y, al menos, un IMAO. De esta manera, se cubre la gran mayoría de las indicaciones y se pueden conocer en profundidad los efectos terapéuticos y adversos.

Hay cinco elementos de clínica a través de los cuales se tiene que filtrar la información siguiente. Ellos determinan árboles de decisión terapéutica diferentes, por lo que su búsqueda en cada paciente con depresión primaria permitirá un esquema terapéutico racional:

- Antecedentes de manía o hipomanía espontáneas, porque los esquemas terapéuticos difieren y es mandatoria la utilización de anticiclantes.
- Presencia de ideas delirantes o alucinaciones, que implicarán mala respuesta a la monoterapia con antidepresivos e introducen en el tratamiento particularizado de la depresión psicótica.
- 3. Ideas de suicidio. El riesgo inminente de suicidio es indicación de internación. El paciente con ideas suicidas en general requiere un enfoque psicoterapéutico y psicosocial específico, y cuidar de que no disponga de antidepresivos con alto índice de toxicidad fatal a mano. El riesgo suicida

inminente hará considerar la estimulación eléctrica con anestesia general y relajación muscular, si el riesgo de vida no permitiese esperar la latencia de los antidepresivos.

- Presencia, en el cuadro de depresión mayor, de depresión atípica, que ante una historia psicofarmacológica no relevante puede inclinar la balanza hacia la utilización de los IMAO.
- Comorbilidad con desorden obsesivo-compulsivo, situación en la que se espera eficacia diferencial de IRSS o clomipramina (96).

Después de estos importantes elementos de juicio, la primera guía que debe utilizarse es la historia de respuestas previas. Posiblemente, una respuesta favorable a un determinado antidepresivo en el pasado sea el criterio más adecuado de selección, debiendo repetirse el mismo antidepresivo. También parecería de sentido común ensayar drogas que hayan resultado útiles en parientes de primer grado, siempre que no haya fundamentos dinámicos que lo desaconsejen.

Una cuidadosa "historia psicofarmacológica" resulta también muy provechosa para detectar antecedentes de falta de respuesta a tal o cual antidepresivo, pero habrá que tener muy en cuenta las dosis que fueron administradas para no confundir ineficacia con subdosificación. También la historia ilustrará sobre intolerancias a los diversos efectos colaterales. La aparición de respuestas hipomaníacas inducidas (bipolar III) es muy importante, porque indicará la necesidad de asociar anticicantes a la intención de evitar el switch maníaco.

Con estos elementos principales de juicio, el resto de la elección recaerá en los efectos colaterales que se quieran inducir y aquellos que sea necesario evitar.

Los efectos colaterales cuya inducción puede ser deseable son la sedación y la activación. Es una práctica difundida indicar antidepresivos sedativos en las depresiones con ansiedad y/o agitación, y activantes en aquellas con inhibición psicomotriz. Otra alternativa, más común en países europeos, es la asociación de fármacos sedativos como las benzodiazepinas, de ser necesario.

Hay efectos indeseables que se busca evitar porque limitan la obtención de dosis eficaces o resultan en interrupción del tratamiento. La historia psico-farmacológica del paciente suele ser sumamente ilustrativa a este respecto: tal fármaco le "bajó la presión", tal otro lo "dopaba" permanentemente, etc. Conociendo los dinamismos de estos efectos, es relativamente sencillo saber cuáles drogas evitar y cuáles indicar. En el primer ejemplo puede indicarse nortriptilina o un ACNA; en el segundo, desimipramina o un ACNA.

La condición médica del sujeto también obliga a evitar ciertas acciones colaterales: la hipertrofia prostática o el bloqueo de la conducción intracardíaca contraindican los tricíclicos clásicos, etcétera.

La edad avanzada del paciente nos obliga a ser cuidadosos y tratar de evitar en lo posible fármacos que generen mucha hipotensión ortostática (por ejemplo, imipramina) o sean muy anticolinérgicos (como la amitriptilina).

Algunos autores aconsejan en las depresiones muy severas (casos de internados graves) la utilización de los tricíclicos clásicos como drogas de elección (o por vía intravenosa), en virtud de que el cúmulo de datos sobre los fármacos nuevos incluye mayoritariamente a enfermos ambulatorios. Tal vez esto coincida con el hábito, para nada criticable, de utilizar aquello más corroborado por la experiencia, pero lo cierto es que se carece de estudios de gran escala diseñados específicamente para dilucidar este punto.

## Conducción del tratamiento

El tratamiento del episodio depresivo mayor tiene tres períodos bien definidos: 1) tratamiento agudo, 2) tratamiento de continuación y 3) prevención de la recurrencia.

El primero busca obtener la remisión, el segundo tiene por objetivo evitar la recaída y, por lo tanto, lograr la recuperación; el fin del último es impedir la recurrencia. Por "recaída" se entiende esencialmente la reaparición del mismo episodio que está bajo tratamiento, y por "recurrencia", la aparición de un nuevo episodio.

## 1) Tratamiento agudo

Podemos distinguir, a su vez, tres etapas: explicación, titulación y espera.

# a) Explicación

Desde el momento de la prescripción, el paciente debe recibir una explicación, lo más clara posible, acerca de las características del tratamiento con antidepresivos. Todas las explicaciones tienen como objetivo que el paciente sea un aliado adulto en el proceso psicofarmacoterapéutico, y combatan, además, una de las causas más frecuentes de carencia de respuesta al tratamiento, que es la falta de adherencia parcial o total a él. Obviamente, las explicaciones variarán mucho según los extremos de las características de la personalidad del enfermo. Éste deberá conocer al menos que:

- Existe un período de latencia. Lo ayuda a ubicarse en una perspectiva realista y no suponer, a los pocos días, que el tratamiento no lo ayudará. Podrá disponer de una ayuda sintomática más rápida (en caso de insomnio o ansiedad severa, por ejemplo), pero, en última instancia, lo que realmente aliviará sus síntomas es la acción antidepresiva propiamente dicha.
- La dosis ideal del fármaco será hallada con su cooperación, adelantándole en qué consiste la titulación.
- Durante todo el proceso de titulación podrá tener contacto, al menos telefónico, con el médico tratante a fin de aclarar dudas y resolver problemas derivados de la medicación. La mayoría de los problemas consultados se resuelven con medidas simples y el fundamental reaseguro del terapeuta.

## b) Titulación

Son necesarios, sobre todo con los tricíclicos e IMAO clásicos, modelos de descripción del tratamiento. Los niveles plasmáticos de los antidepresivos varían por factores superiores a 10, según los individuos, lo que hace necesaria la titulación.

El objetivo de este período es arribar a una dosis que induzca el máximo beneficio terapéutico. Para ello, se van ajustando las dosis de forma creciente hasta que comienza la mejoría, aparezcan efectos colaterales limitantes o se haya llegado a los 225-300 mg de imipramina o sus equivalentes. Esta dosis se ha mostrado consistentemente superior en cantidades más modestas, como 150 mg. En la actualidad, se considera que la depresión no debe ser considerada resistente al tratamiento si no se ha superado al menos la barrera de los 200 mg o se tiene control por niveles plasmáticos.

Para el caso de la depresión psicótica, las dosis deberán oscilar entre 200 y 300 mg del antidepresivo en equivalentes de imipramina, y de 400 a 800 mg del antipsicótico en equivalentes de clorpromazina. La amoxapina se usa con dosis doble de la imipramina.

El ritmo de incremento de las dosis varía según la condición del paciente (internado o ambulatorio) y las diversas razones clínicas que aconsejen mayor rapidez de acción. Siempre es conveniente, en el primer día, indicar una dosis baja de prueba (por ejemplo, 25 mg de imipramina), y testear la posibilidad de reacciones idiosincrásicas que induzcan severas intolerancias.

Si el enfermo empieza su mejoría es fácil darse cuenta de que la dosis es probablemente correcta, pero por lo general se titula contra efectos colaterales. Es conveniente recordar que muchos efectos adversos pueden ser también síntomas de depresión, por lo que es importante asegurarse de su existencia o de su ausencia *antes* de la indicación de la droga. Las quejas por efectos colaterales son mucho más frecuentes en quienes no responden al tratamiento que en aquellos que mejoran.

El manejo de determinados efectos colaterales es parte del arte de la conducción del tratamiento. En líneas generales, es conveniente al principio repartir las dosis en al menos tres tomas, para evitar la emergencia de picos elevados de concentración plasmática. Si aparece insomnio por la medicación, habrá que administrar toda o casi toda la dosis por la mañana. Otros efectos adversos se aprovechan: la somnolencia para aumentar la dosis nocturna y facilitar de esa manera el sueño, etcétera.

# c) Espera

Una vez titulada la dosis hay que dejar transcurrir el tiempo de latencia.

En esta etapa, es conveniente tender a simplificar el esquema de dosificación a una o a lo sumo dos tomas diarias, excepto en el caso de compuestos de vida media corta, como el trazodone, y sin exceder el equivalente de 150-200 mg de imipramina por dosis. Este esquema tiene la gran ventaja de estar asociado a un

número mucho menor de olvidos en la toma de la medicación (se ha calculado que el 50 % de los pacientes olvida el 50 % de las tomas si éstas llegan a cuatro diarias) y, si la dosis única o la mayor de las dos elegidas es nocturna, puede favorecer el sueño del enfermo. Además, el pico plasmático mayor, que es el momento de más efectos adversos, se produce cuando el paciente está dormido, con lo que el tratamiento tiene mejores efectos subjetivos.

Se encuentra en discusión el tiempo que debe esperarse para descartar un antidepresivo por ineficaz. Un grupo de la Universidad de Columbia revolucionó el
tema al postular, en un estudio doble ciego, que, contrariamente a lo sostenido
durante largo tiempo, los antidepresivos completan su acción recién en seis semanas y no en cuatro. Por esto mismo, algunos autores recomiendan esperar dicho
período antes de modificar el tratamiento. Sin embargo, el estudio aludido ha sido
sometido a críticas, dado que utilizó un procedimiento lento de ajuste de dosis. La
discusión continúa, pero lo más sensato parece ser contar el tiempo de espera de la
latencia (4 semanas) a partir del momento en que se alcanzó la dosis máxima y no
antes.

## 2) Tratamiento de continuación

Una vez lograda la mejoría, la medicación debe continuarse durante un tiempo. Este campo de práctica es uno de los aspectos de la terapia antidepresiva que han sobrellevado los cambios más significativos en la última década.

Debido a que el tratamiento de la depresión con fármacos es considerado más supresor que curativo, era costumbre mantenerlo tanto tiempo como podía suponerse que hubiera durado de no tratarse. Por otra parte, era sabido que el porcentaje mayor de recaídas se observa en los dos o tres primeros meses luego de la remisión. Los regímenes que se acostumbraban consistían en una reducción de, aproximadamente, la mitad de la dosis que había resultado efectiva, por un período aproximado de unos seis meses al año. La contribución de los antidepresivos a la prevención no de las recaídas sino de las recurrencias se consideraba modesta más allá de los dos años de profilaxis.

Sin embargo, la investigación cuidadosa de estos aspectos posteriores del tratamiento en los últimos tiempos permite delinear, de manera más completa, esta importante cuestión.

La tasa de recaídas, si se suspende la medicación, es aproximadamente del 50 % sólo en los seis primeros meses, pero decae al 20 % si se continúa la administración de la medicación. Una prolija pesquisa de discontinuaciones doble ciego sugiere que, a partir de 16-20 semanas después de la remisión, la frecuencia de recaídas entre quienes continúan con drogas y quienes reciben placebo se empareja.

Para comenzar a calcular la duración del período asintomático, se debe ser muy estricto: si dicho lapso *excluye* síntomas leves, la tasa de recaídas en el mantenimiento con medicación es del 4 %, esto es, cinco veces menor.

Dicho en otras palabras, da lo mismo suspender el antidepresivo 4-5 meses, luego de una importante remisión pero con síntomas leves residuales, que suspenderlo habiendo síntomas moderados o severos persistentes.

## 3) Tratamiento de prevención de la recurrencia

El problema del carácter recurrente de la depresión se está tomando con mucha más preocupación. Después de un primer episodio de depresión mayor, las oportunidades de padecer el segundo en algún otro momento de la vida se acercarían al 50 %. Después de padecido el segundo, la probabilidad de recurrir en el futuro sería del 70 al 80 %. Es posible que la edad y la severidad del primer episodio también sean factores de riesgo de recurrencia, así como la presencia de comorbilidad, aunque para el caso específico de la depresión unipolar estos predictores son aún discutidos (118).

De todos modos, el carácter recurrente de un desorden, a menudo severamente incapacitante, como es la depresión mayor, obliga a incorporar a los esquemas terapéuticos la consideración de los tratamientos preventivos.

Para el caso de depresiones unipolares acentuadamente recurrentes (3 o más episodios, los dos últimos separados por menos de dos años) se dispone de excelentes seguimientos llevados a cabo en la Universidad de Pittsburgh. Los resultados son elocuentes:

- El 80 % de los pacientes mantenidos con placebo tuvo recurrencias.
- En quienes llevaban 3 años sin síntomas, se efectuó una prueba de discontinuación doble ciego que se extendió otros 2 años, y se encontró que el 67 % de los que tomaban placebo volvió a experimentar una depresión mayor, comparado con el 9 % de los que continuaron su toma de medicación.

Recientemente se publicaron resultados similares en discontinuaciones luego de 5 años.

¿Durante cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento entonces?

La respuesta a esta pregunta es uno de los grandes temas actuales en discusión, de la psicofarmacología clínica. Deberemos hacernos a la idea de que en determinados patrones evolutivos la duración del tratamiento será posiblemente... de por vida.

Se ha propuesto que los candidatos a tratamiento de por vida sean aquellos que ya cuenten con tres o más episodios, dos o más si son mayores de 40 años, y desde el primer episodio si son mayores de 50 años.

La incorporación de la edad como factor pronóstico en esta propuesta heurística es, a nuestro juicio, prematura, dado que está basada en estadísticas en las que se incluyen tanto depresiones unipolares como bipolares; de estas últimas se sabe que tienen mayor número de recurrencias.

Hasta que las conclusiones sean definitivas, deberán ponderarse cuidadosamente los datos clínicos para proponer o no el tratamiento indefinido.

Si la enfermedad es altamente recurrente, los episodios son muy incapacitantes y/o con acentuado riesgo de suicidio, es probable que deba considerarse el mantenimiento de por vida.

Formas más leves con historia de respuesta positiva a la psicoterapia constituyen otro extremo, donde la alternativa de por vida es impensable. En el cuadro 31 se encuentran factores propuestos de riesgo de recaídas, pero en última instancia uno deberá guiarse por la ecuación riesgos-beneficios de estos tratamientos de muy largo plazo (5, 48).

El tema de las dosis es igualmente sorprendente. Si la terapia de mantenimiento se efectúa reduciendo dosis a la mitad o los dos tercios, el porcentaje de recurrencia oscila entre el 50 y 70 %. Esta es la razón por la que anteriormente se consideraba que los antidepresivos tenían un potencial antirrecurrencial modesto más allá de los dos-tres años.

En consecuencia, la práctica de reducir dosis tiende a desterrarse, y es cada vez más evidente que las dosis que protegen tanto de las recaídas como de las recurrencias son las mismas que resultan efectivas en el tratamiento agudo.

Al tener que mantener durante mucho tiempo las dosis como si fueran de "ataque", las características de tolerancia de cada fármaco adquieren mucho mayor relevancia. En este sentido, se espera con interés el estudio de las propiedades antirrecurrenciales de los nuevos fármacos. La fluoxetina, la sertralina y la paroxetina han demostrado, en lapsos de hasta un año, baja tasa de recaída-recurrencia en relación con el placebo.

## PACIENTES QUE NO RESPONDEN: LA DEPRESION "RESISTENTE"

Este concepto designa un tipo particular de interacción negativa entre una patología dada (la depresión) y un tratamiento supuestamente adecuado. Los investigadores no han conseguido ponerse de acuerdo en su definición, y tienden en general a imponerse descripciones "duras" que delimitan lo que puede llamarse depresión resistente verdadera o genuina.

Un ejemplo conocido conceptúa la depresión como resistente si el paciente no responde a (114): niveles plasmáticos terapéuticos de antidepresivos tricíclicos durante un adecuado período de tiempo, ni a IMAO ni a electroshock bilateral.

Esto circunscribe el tema a una población extremadamente pequeña de pacientes, cuando existe un número mucho más significativo de deprimidos que nos enfrentan al dilema terapéutico que se produce tras el fracaso del primer tratamiento.

¿Cómo seguir?, ¿cuál es la estrategia terapéutica que se debe elegir ahora y que más posibilidades de éxito le ofrezca al paciente?

No resulta práctico conocer que tal o cual exótica combinación dio resultado en dos o tres pacientes que no respondían a ningún tratamiento, si carecemos mientras tanto de decisión racional para la cantidad mucho mayor de deprimidos que no responden a un primer tratamiento.

Llama la atención la escasez de investigaciones que arrojan luz sobre este momento del tratamiento que se observa en el 30-40 % de las depresiones mayores.

# El primer paso

Para el caso de un paciente que no responda al primer tratamiento antidepresivo, el primer paso es, antes de trepar al árbol de las suposiciones, una reevaluación diagnóstica. La falta de respuesta debe generar por nuestra parte reinterrogación, teniendo en cuenta que las llamadas depresiones secundarias, y sobre todo el trastorno afectivo orgánico, suelen manifestarse con una resistencia al antidepresivo.

Dicha reevaluación debe incluir el aspecto psiquiátrico y médico, así como la pesquisa de la toma de drogas depresógenas. La búsqueda de patología orgánica debe orientarse, en parte, según los indicios que se obtengan de la clínica y, por otro lado, en la búsqueda de algunas patologías específicas, como el hipotiroidismo, el cáncer de páncreas y una miscelánea cuya enumeración excede los alcances de este capítulo.

Reafirmado el diagnóstico del trastorno afectivo, existen numerosas estrategias para considerar. Las más importantes, según su difusión y el número de investigaciones que las sustentan, pueden agruparse bajo los rótulos de potenciación, cambio de antidepresivo y electroshock, existiendo muchas otras experimentales, como algunas combinaciones.

### Potenciación

Las estrategias de potenciación consisten en el agregado de fármacos o precursores, los que no se consideran potentes antidepresivos per se, sino que se agregan con el objetivo de revertir la ineficacia del antidepresivo en curso.

Las más estudiadas son las potenciaciones con triptófano, hormonas tiroideas y litio.

# Triptófano

No hay evidencia adecuada de que el agregado de L-triptófano a un tricíclico puede hacer el tratamiento más potente o eficaz. En cambio, parece haber algunas pruebas que favorecen su agregado a un tratamiento con IMAO.

Como tratamiento exclusivo (no como potenciador), las pruebas son más escasas: en una comparación abierta cruzada entre L-5-OH-triptófano y tranilcipromina, en pacientes que no habían respondido a antidepresivos y con depriva-

ción del sueño, ninguno de los 17 enfermos respondió al triptófano, mientras que 16 de 26 respondieron al IMAO.

### Hormonas tiroideas

Los cambios en el eje tiroideo son relativamente comunes en la depresión. El hipotiroidismo de grado III tiene una incidencia del 11 % entre las personas deprimidas, y la curva TRH-TSH resulta, en contraposición, aplanada en un 25 % de los casos.

Además, no siempre la corrección de un hipotiroidismo subyacente revierte la depresión; incluso se especula sobre una carencia de respuesta tisular a la hormona. Se carece de investigaciones que controlen todas estas complicadas variables.

En 1969 se demostró, en un ensayo controlado con placebo, que el agregado de T<sub>3</sub> (25 mcg/día) aceleraba la respuesta a 150 mg de imipramina y la potenciaba. La diferencia entre ambos tratamientos ya se notaba a los 9 días.

Esta propiedad de acelerar la respuesta fue subsecuentemente apoyada por 6 de 8 estudios doble ciego que involucraron aproximadamente a 200 pacientes, la mayoría mujeres. Se ha producido tanto en unipolares como en bipolares, e independientemente del perfil farmacodinámico del antidepresivo y del *status* normal o patológico de la función tiroidea. Se ha utilizado tanto T<sub>3</sub> como T<sub>4</sub>, según las preferencias de los autores. Las dosis han sido de 25-50 mcg para la primera y 50-100 mcg para la segunda.

Se desconoce el porqué de esta propiedad de las hormonas tiroideas; se ha postulado al respecto un rol modulador del receptor beta-adrenérgico por parte de las hormonas tiroideas (38).

Todo no parece tan claro respecto de la capacidad de convertir a los refractarios en respondedores. En nueve estudios abiertos, hasta 1991, la tasa global de respuestas positivas fue del 61 %, cifra más que importante pero que descansa en investigaciones abiertas a serias críticas sobre el método. Los estudios más confiables dan resultados contradictorios, y lo mismo sucede con los dos únicos doble ciego que se han efectuado, en los que uno da resultados positivos y el otro no.

Cuando se aprecia en la clínica el efecto de potenciación éste resulta relativamente rápido: dos a tres semanas pueden bastar; no se justifica esperar más tiempo la respuesta.

#### Litio

Guiados por la hipótesis de que el litio potencia en crisis agudas la neurotransmisión serotoninérgica, De Montigny ensayó en 1981 su agregado a tratamientos de evolución negativa. Obtuvo un 75 % de respuestas positivas en un lapso de 48 horas, lo que despertó interés y perplejidad.

Las investigaciones que se realizaron a posteriori permitieron establecer que el agregado de litio es una estrategia prometedora: sobre ocho estudios abiertos se obtuvieron tasas de respuesta positiva del 60 %, así como en tres de cinco ensayos

doble ciego. Fue encontrado eficaz en casos en los que previamente había fallado la potenciación con  $T_3$ . Las respuestas se han dado tanto en unipolares como en bipolares y también en la depresión psicótica.

Por último, parte de los estudios en los que se demostró su utilidad incluyó a pacientes resistentes a más de un tratamiento antidepresivo.

La posibilidad de éxito parece ser independiente del perfil de recaptación, habiéndose demostrado una tasa de positivización (57 %) en pacientes que no habían respondido a la desimipramina igual que los refractarios a la fluoxetina (60 %).

En relación con el tiempo de latencia, se ha podido establecer que, si bien se observan respuestas sumamente rápidas, éstas son minoritarias. La máxima eficacia se alcanza en una proporción significativa a las dos-tres semanas.

En síntesis, el agregado de litio al primer tratamiento antidepresivo resulta el paso más seguro comprobado dentro de las estrategias de potenciación.

Se utilizan dosis que permitan una litemia de 0,4-0,5 meq/1 como mínimo, y deben esperarse dos semanas para obtener respuesta, lo que puede extenderse a tres y aun a cuatro en el caso de antecedentes de múltiple resistencia.

# Cambio de antidepresivo

Existe y existirá, por supuesto, la tendencia a utilizar antidepresivos más nuevos en los casos en que con los clásicos no se obtenga una respuesta adecuada. No obstante, las expectativas de mayor eficacia de las nuevas moléculas aún no han podido ser satisfechas. Sigue siendo sensato inclinarse primero por lo más comprobado, sin dejar de considerar los fármacos nuevos como alternativa posterior.

Los antidepresivos de incorporación reciente se destacan por provocar intolerancias que impiden arribar a dosis plenas de tricíclicos; estas pseudorresistencias al tratamiento en realidad no son más que una variante del problema de la dosificación inadecuada.

Otra práctica difundida ante la falla del primer tratamiento es pasar a un antidepresivo de diferente perfil de recaptación. Esta estrategia reconoce su lógica última en la partición etiológica de las depresiones, según las perturbaciones de distintos sistemas de neurotransmisión, a partir de la cual parece de sentido común ensayar secuencialmente drogas de diverso perfil.

Algunos investigadores han puesto a prueba, precisamente, este tipo de cambio de antidepresivo. En 1987, en un estudio doble ciego cruzado, pacientes tratados con oxaprotilina (inhibidor selectivo de la recaptación de NA) fueron "cruzados" a tratamiento con fluvoxamina (IRSS) y viceversa. Para los pacientes que no habían respondido a su primer tratamiento, el resultado fue igual en ambos grupos: 20 % de mejorías, resultado modesto pero útil para los enfermos incluidos en ese porcentaje.

En otro estudio llevado a cabo en Holanda entre 1980 y 1985, se incluyó a 71 pacientes resistentes a los tricíclicos clásicos. El primer paso fue utilizar, en diseño

doble ciego, inhibidores selectivos de recaptación, como oxaprotilina y fluvoxamina. Sólo respondió un 13 %. Luego se efectuó el cambio de una droga a la otra, con porcentaje de respuesta del 27 %.

En el siguiente paso, se comparó el resultado, en quienes seguían deprimidos, con nomifensin y tranilcipromina, o con 1-5-OH-triptófano y tranilcipromina. Todos los resultados favorecieron al IMAO, con respuestas del 45 al 67 %, en contraste con escasos 0 a 10 % de sus drogas de comparación.

El grupo de la Universidad de Pittsburgh también hizo este tipo de ensayo estratégico. Tomaron a pacientes con resistencia a la imipramina y utilizaron un criterio de resistencia muy estricto: 12 semanas de tratamiento calibrado con niveles plasmáticos, con dosis promedio superior a los 225 mg/día. El agregado de T<sub>3</sub> no mostró superioridad respecto de un grupo de control histórico. Sí lo hizo la adición de litio. En quienes no respondieron a la imipramina sola, a la potenciación con hormona tiroidea o con litio, el porcentaje de recuperación con IMAO fue del 58 %, siendo aún más alto si el enfermo presentaba depresión atípica, como era de esperar.

En síntesis, el pasaje a un antidepresivo activante no-anticolinérgico (ACNA) o a un sedativo no-anticolinérgico (SENA) tiene claro sentido en caso de no poder alcanzarse las dosis máximas por intolerancia, y no necesita de investigaciones cruzadas. En cambio, la búsqueda de un nuevo perfil de neurotransmisión todavía necesita de mayor sustento en las investigaciones realizadas, aunque aparecen prometedores indicadores en este camino.

### Electroshock

La eficacia antidepresiva de la TEC está suficientemente documentada. El momento de su indicación depende de otras consideraciones, aparte del hecho de haber fracasado el primer antidepresivo, por ejemplo en determinadas ocasiones: riesgo muy elevado de suicidio, depresión psicótica o hipocondríaca resistente, donde a veces puede llegar a ser el primer tratamiento.

La desmoralización del paciente ante prolongados e inútiles tratamientos y el consiguiente debilitamiento de sus ganas de vivir son otros de los motivos por los que este tratamiento está indicado.

Si la resistencia es sólo a la primera droga, su eficacia alcanza entre el 60 y el 85 %. Si la resistencia es a múltiples tratamientos, no debe esperarse un porcentaje tan elevado, aunque sigue siendo la estrategia más potente frente a la falla de los psicofármacos (110).

Deberá considerarse, a propósito de este tratamiento, la cantidad de aplicaciones (6 a 15), y no debe olvidarse que una vez que se ha obtenido la respuesta debe cambiarse el antidepresivo, pues el hecho de que haya fracasado antes lo vuelve ineficaz para el tratamiento de continuación o de prevención de la recurrencia.

# "Árboles" de decisión

Los datos y experiencias analizados pueden conducir a la confección de "árboles" de decisión más confiables que diez años antes.

Las estrategias de potenciación, entre las cuales el carbonato de litio resulta la más recomendable, presentan la inestimable ventaja de su sencillez y celeridad. En primer lugar, debe esperarse una latencia corta, generalmente de dos semanas. En segundo lugar, no es necesaria la reducción gradual del fármaco que se estaba suministrando, cuando no el wash-out, seguida de la titulación del que se ha elegido para reemplazarlo.

# Combinaciones experimentales

Se han ensayado múltiples combinaciones con diversos tipos de fármacos, sea para poner a pruebas teorías neurobioquímicas, sea para tratar a pacientes con resistencia a los tratamientos convencionales. Nos hemos referido en otra parte a las combinaciones con estimulantes y con otros precursores.

En este momento se encuentran en investigación, y no deben recomendarse para la práctica clínica corriente.

La extendida, aunque falsa, noción de que el síndrome menopáusico incluye la depresión entre sus síntomas, y de que los estrógenos aliviarían toda la sintomatología, condujo a experiencias con hormonas estrogénicas como potenciadoras de tratamientos fallidos. Se conoce que pueden existir respuestas de pacientes aislados, pero las evidencias de que este tipo de combinación funcione son muy pobres.

Ha habido estudios sobre potenciación con un breve curso de reserpina (48 horas), basados en la observación de que los animales en tratamiento con tricíclicos presentaban agitación en lugar de sedación, cuando se agregaba reserpina. Los primeros resultados parecían alentadores, pero estudios más recientes con metodologías adecuadas no han podido confirmar estas interesantes observaciones, aunque no puede descartarse que pueda funcionar alguna derivación de este tipo de enfoque.

Algunos autores mencionan la combinación entre tricíclicos clásicos e IMAO, tal vez por el toque exótico que le da el hecho de haber sido reputada de muy tóxica. Pese a ser mencionada en varios textos y revisiones, no parece haber un solo estudio doble ciego que haya sido conducido en pacientes realmente refractarios. En los no resistentes se han combinado tricíclicos fundamentalmente adrenérgicos con IMAO con medias dosis, sin que se diferenciara su tasa de mejorías de la correspondiente a las drogas por separado.

Las series (no ciegas) de casos publicadas sobre depresiones llamadas resistentes pretenden que hay casos individuales en los que se ha observado una respuesta inequívoca, pero, en virtud de su toxicidad potencial, esta clase de combinación deberá estar estrictamente reservada para pacientes que no responden a ninguna de las estrategias más seguras y comprobadas.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1. Ahmad, S.R.: "USA: Fluoxetine Not Linked to Suicide", Lancet, ii: 875-6, 1991.
- Ahmad, S. R. y Clauw, D.: "USA: EMS and L-Tryptophan", Lancet, ii: 1512, 1991.
- Akiskal, H. S.: "Interaction of Biologic and Psychologic Factors in the Origin of Depressive Disorders", Acta Psychiatr. Scand., 319 (supl.): 131-9, 1985.
- 4. Akiskal, H. S. y McKinney, W. T. (h).: "Depressive Disorders: Toward a Unified Hypothesis", *Science*, 182: 20-8, 1973.
- Altamura, A. C.; Montgomery, S. A. y Wernicke, J. F.: "The Evidence for 20 mg a Day of Fluoxetine as the Optimal Dose in the Treatment of Depression", Br. J. Psychiat., 153 (supl. 3): 109-12, 1988.
- Angst, J.: "RIMA's Subtypes of Depression. Focus on Moclobemide", abstracto, 3er Simposio Internacional, Viena, marzo de 1992.
- Aranow, R. B.; Hudson, J. I.; Pope, H. G.; Grady, T. A.; Laage, T. A.; Bell, I. R. y Cole, J. O.: "Elevated Antidepressant Plasma Levels after Addition of Fluoxetine", Am. J. Psychiatry, 146: 911-3, 1989.
- Arieti, S. y Bemporad, J.: Psicoterapia de la depresión, Buenos Aires, Paidós, 1981.
- Ayd, F. J. y Zohar, J.: "Psychoestimulant (Amphetamine or Metilphenidate) Therapy for Chronic and Treatment-Resistant Depression", en Zohar, J. y Belmaker, R. H. (comps.), Treating Resistant Depression, Nueva York, PMA Publish. Corp., 1987, págs. 343-56.
- Baldessarini, R. J.: "Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders", en Goodman, L. y Guilman, A. (comps.), The Pharmacological Basis of Therapeutics, Nueva York, MacMillan, 1980, págs. 391-447.
- 11. Baldessarini, R. J.: "Chemotherapy in Psychiatry. Principles and Practice", Cambridge y Londres, Harvard University Press, 1985, págs. 130-234.
- Baldwin, D.; Bullock, T.; Montgomery, D. y Montgomery, S.: "5-HT Reuptake Inhibitors, Tricyclic Antidepressants and Suicidal Behaviour", *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 6 (supl. 3): 49-56, 1991.
- 13. Balon, R.; Yeragani, V. K.; Pohl, R. y Ramesh, C.: "Sexual Dysfunction During Antidrepressant Treatment", J. Clin. Psychiatry, 54: 209-12, 1993.
- Beckman, H.: "Pharmacokinetics of Reuptake-Inhibiting Antidepressants and new RIMSA", abstracto, Congreso de Psiquiatría Biológica, Florencia, junio de 1991.
- Benfield, P.; Heel, R. C. y Lewis, S. P.: "Fluoxetine. A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy in Depressive Illness", *Drugs*, 32: 481-508, 1986.
- Benfield, P. y Ward, A.: "Fluvoxamine. A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy in Depressive Illness", *Drugs*, 32: 313-34, 1986.

- Bernstein, J. G.: "Psychotropic Drug Prescribing", en Hackett, T. P. y Cassem, N. M. (comps.), *Handbook of General Hospital Psychiatry*, Massachusetts, PBG Publishing Co., 1987, págs. 496-537.
- 18. Blackwell, B.: "Hypertensive crisis due to monoamine oxidase inhibitors", *Lancet*, 2, 840-851, 1963.
- Blackwell, B.; Marley, F.; Price, J. y Taylor, D.: "Hypertensive interactions between monoamine oxidase inhibitors and foodstuffs", *Br. J. Psychiatry*, 113, 349-365, 1967.
- Blackwell, B.: "Newer Antidepressant Drugs", en Meltzer, H. Y. (comp.), Psychopharmacology: The Third Generation of Progress, Nueva York, Raven Press, 1987, págs. 1041-9.
- Blackwell, B.: "Adverse Effects of Antidepressant Drugs", Part 2: 'Second Generation' Antidepressants and Rational Decision Making in Antidepressant Therapy", Drugs, 21: 273-82, 1981.
- Bleichmar, H. B.: La depresión, un estudio psicoanalítico, Buenos Aires, Nueva Visión, 1988.
- Blier, P.; De Montigny, C. y Chaput, Y.: "Modifications of the Serotonin System by Antidepressant Treatments: Implications for the Therapeutic Response in Major Depression", J. Clin. Psychopharmacol., 7 (supl.): S24-S35, 1987.
- Blumberg, P.; Kopin, I.; Gordon, E.; Markey, S. y Ebert, M.: "Conversion of MHPG to VMA: Implications for the Importance of Urinary MHPG", Arch. Gen. Psychiatry, 37: 1095-8, 1980.
- Brown, W. A. y Harrison, W.: "Are Patients who are Intolerant to One SSRI Intolerant to Another?", Psychopharmacol. Bull., 28: 253-6, 1992.
- Bueno, J. A.; Sabanés, F.; Salvador, L. y Gascón, J.: Psicofarmacología clínica, Barcelona, Salvat, 1985, págs. 117-171.
- Cassem, N. H.: "Depression", en Hackett, T. P. y Cassem, N. M. (comps.), Handbook of General Hospital Psychiatry, Massachusetts, PBG Publishing Company, 1987, págs. 227-60.
- Cassidy, S. y Henry, J.: "Fatal Toxicity of Antidepressant Drugs in Overdose", Brit. Med. J., 295: 1021-4, 1987.
- Chiarello, R. J. y Cole, J. O.: "The Use of Psychoestimulants in General Psychiatry. A Reconsideration", Arch. Gen. Psychiatry, 44: 286-95, 1987.
- 30. Ciba-Geigy, 117-2441-B: "Ludiomil Brief Summary", Am. J. Psychiatry-Index to Advertisers, 143: A74, 1986.
- 31. Coccaro, E. F. y Siever, L. J.: "Second Generation Antidepressants: A Comparative Review", J. Clin. Pharmacol., 25: 241-60, 1985.
- Coffey, C. E.; Figiel, G. S.; Djang, W. T.; Sullivan, D. C.; Herfkens, R. J. y Weiner, R. D.: "Effects of ECT on Brain Structure: A Pilot Prospective Magnetic Resonance Imaging Study", Am. J. Psychiatry, 145: 701-6, 1988.
- 33. Craig, Nelson J.: "The Use of Antipsychotic Drugs in the Treatment of

- Depression", en Zohar, J. y Belmaker, R. H. (comps.), *Treating Resistant Depression*, Nueva York, PMA, 1987, págs. 131-46.
- Davidson, J.: "Seizures and Bupropion: A Review", J. Clin. Psychiatry, 50: 256-61, 1989.
- Davis, J. M. y Glassman, A. H.: "Antidepressant Drugs", en Kaplan, H. I. y Sadock, B. J. (comps.), Comprehensive Textbook of Psychiatry/V, Baltimore, Williams & Wilkins, 1989, págs. 1627-55.
- 36. De Jonghe, Swinkels, J. A.: "The Safety of Antidepressants", *Drugs*, 43 (supl. 2): 40-7, 1992.
- Delgado, P. L.; Price, L. H.; Miller, H. L. y otros: "Rapid Serotonin Depletion as a Provocative Challenge Test for Patients with Major Depression: Relevance to Antidepressant Action and the Neurobiology of Depression", Psychopharmacol. Bull., 27: 321-30, 1991.
- De Montigny, C.; Chaput, Y. y Blier, P.: "Modification of Serotonergic Neuron Properties by Long-Term Treatment with Serotonin Reuptake Blockers", J. Clin. Psychiatry, 51 (supl. 12B): 4-8, 1990.
- Feichner, J. P.; Meredith, C. H. y otros: "A Double Blind Study of Bupropion and Placebo in Depression", Am. J. Psychiatry, 141: 525-9, 1984.
- Feighner, J. P.; Herbstein, J. y Damlouji, N.: "Combined MAOI, TCA, and Direct Stimulant Therapy of Treatment-Resistant Depression", J. Clin. Psychiatry, 46: 206-9, 1985.
- Feiner, N. F. y Shopsin, B.: "Neuroquímica de la manía", en Mendlewicz, J., Psiquiatría biológica, Barcelona, Masson, 1990, págs. 91-113.
- Fernández Córdoba, E. y López-Ibor Aliño, J.: "La clomipramina en los trastornos psiquiátricos resistentes y otros tratamientos", Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines, 26: 119-47, 1967.
- Fischer, E.; Spatz, H.; Heller, B. y Reggiani, H.: "Phenethylamine Content of Human Urine and Rat Brain, its Alterations in Pathological Conditions and After Drug Administration", Experientia, 28: 307-8, 1972.
- 44. Frieder, P.: "Antidepresivos no IMAO", Vertex, 2 (supl. I): 7-10, 1991.
- 45. Frieder, P.: "Tratamiento de la depresión atípica", Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría, vol. IV, supl. II, 1993.
- Frieder, P.: "Indicaciones, diferencias, ventajas y desventajas de los IMAO A y AB", Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría, vol. III, supl. II, 26-30, 1992.
- Fuller, R. W. y Wong, D. T.: "Serotonin Reuptake Blockers in Vitro and in Vivo", J. Clin. Psychopharmacol., 7 (supl.): S36-S43, 1987.
- 48. Gargoloff, P.: "Tratamiento antidepresivo de largo plazo. Curso de psicofarmacología del capítulo de psicofarmacología clínica", IX Congreso Argentino de Psiquiatría, Iguazú, 1993.
- Gelenberg, A. J.: "Fluoxetine and Self-destructive Feelings", BTP, 14: 29-32, 1991.
- 50. Gelenberg, A. J.: "Fluoxetine Levels and Interactions", BTP, 14: 45-7, 1991.

- Gershanik, O. S.: "Farmacología de la enfermedad de Parkinson", en Moizeszowicz, J.: Psicofarmacología psicodinámica II, Buenos Aires, Paidós, 1988, págs. 553-622.
- Gold, P. W.; Goodwin, F. K. y Chrousos, G. P.: "Clinical and Biochemical Manifestations of Depression. Relation to the Neurobiology of Stress (first part)", N. Engl. J. Med., 319: 348-53, 1990.
- Golden, R. N.; Gilmore, J. H.; Corrigan, M. H. N.; Ekstrom, R. D.; Knight, B. T. y Garbutt, J. C.: "Serotonin, Suicide and Agression: Clinical Studies", J. Clin. Psychiatry, 52 (supl. 12): 61-9, 1991.
- Goodman, W. K.; McDougle, C. J. y Price, L. H.: "Pharmacotherapy of Obsessive Compulsive Disorder", J. Clin. Psychiatry, 53 (supl. 4): 29-37, 1992.
- Goodwin, F. K.; Cowdry, R. W. y Webster, M. H.: "Predictors of Drug Response in the Affective Disorders: Toward an Integrated Approach", en Lipton, M. A.; DiMascio, A. y Killam, K. F. (comps.), Psychopharmacology: A Generation of Progress, Nueva York, Raven Press, 1978, págs. 1277-88.
- Grahame-Smith, D. G.; Green, A. R. y Costain, D. W.: "Mechanism of the Antidepressant Action of Electroconvulsive Therapy", *Lancet*, i: 254-6, 1978.
- Gulley, L. R. y Nemeroff, C. B.: "The Neurobiological Basis of Mixed Depression-Anxiety States", J. Clin. Psychiatry, 54 (supl. 1); 16-9, 1993.
- Harington, M. A.; Zhong, P.; Garlow, S. J. y Ciaranello, R. D.: "Molecular Biology of Serotonin Receptors", J. Clin. Psychiatry, 53 (supl. 10): 8-27, 1992.
- Hwang, A. S. y Magraw, R. M.: "Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone due to Fluoxetine", Am. J. Psychiatry, 146: 399, 1989.
- Healy, D.: "The Structure of Psychopharmacological Revolutions", Psychiat. Dev., 4: 349-76, 1987.
- Hillman, E.; Kripke, D. F. y Gillin, J. C.: "Sleep Restriction, Exercise, and Bright Lights: Alternative Therapies for Depression", en Goldfinger, S. M. y Kaufmann, C. A., Annual Reviews in Psychiatry, vol. 9, 1990, págs. 132-44.
- Hollister, L. E.: "Strategies for Research in Clinical Psychopharmacology", en Meltzer, H. Y. (comp.), Psychopharmacology: The Third Generation of Progress, Nueva York, Raven Press, 1987, págs. 31-8.
- 63. Hopkins, H. S.: "Antidotes for Antidepressant-Induced Sexual Dysfunction", *BTP*, 15: 34-6, 1990.
- Janicak, P. G.; Lipinski, J. y Davis, J. M.: "S-Adenosyl-Methionine in Depression: A Literature Review and Preliminary Report", *Alabama J. Med. Sci.*, 25: 306-13, 1988.
- Janowsky, D. S. y Risch, S. C.: "Role of Acetylcholine Mechanisms in the Affective Disorders", en Meltzer, H. Y. (comp.), *Psychopharmacology: The* Third Generation of Progress, Nueva York, Raven Press, 1987, págs. 527-33.
- 66. Jones, J. S. y Stanley, M.: "Serotonergic Agents in the Treatment of Refrac-

- tory Depression", en Roose, S. P. y Glassman, A. (comps.), *Treatment Strategies for Refractory Depression*, Washington, American Psychiatric Press, 1990, págs. 143-68.
- Katona, C.: "Optimizing Treatment for the elderly Depressive: New Antidepressants in the Elderly", J. Psychopharmacol., 7 (1 supl.), 131-4, 1993.
- Kaye, W. H.; Weltzin, T. E.; Hsu, L. K. G. y Bulik, C. M.: "An Open Trial of Fluoxetine in Patients with Anorexia Nervosa", J. Clin. Psychiatry, 52: 464-71, 1991.
- Kendell, R. E.: "The Major Functional Psychoses: Are They Independent Entities or Part of a Continuum? Philosophical and Conceptual Issues Underlying the Debate", en Kerr, A. y McClelland, H. (comps.), Concepts of Mental Disorder. A Continuing Debate, Londres, Gaskell, 1991.
- 70. Khan, A.; Mirolo, M. H.; Hughes, D. y Bierut, L.: "Electroconvulsive Therapy", *Psychiatr. Clin. North. Am.*, 16: 497-513, 1993.
- 71. Kielholz, P.; Pöldinger, W. y Adams, C.: *Masked depression*, Colonia, Deutscher Aerzte Verlag, 1982, págs. 63-78.
- Koe, B. K.: "Preclinical Pharmacology of Sertraline: A Potent and Specific Inhibitor of Serotonin reuptake", J. Clin. Psychiatry, 51 (12 supl. B): 13-7, 1990.
- 73. Kuhn, R.: "The Treatment of Depressive States with G22355 (imipramine hydrochloride)", *Am. J. Psychiatry*, 115: 459-64, 1958.
- Labrid, C.: "Farmacología del Amineptino", Simposio Internacional Sobre Depresión, Actas II Congreso de Psiquiatría, Córdoba, Argentina, 1986, págs. 41-5.
- Lader, M.: "New Psychopharmacological Strategies for Treatment of Anxiety Disorders", en Costa e Silva, J. y Nadelson, C. C. (comps.), *International Review of Psychiatry*, vol. 1, Washington, American Psychiatric Press, 1993, págs. 263-302.
- Lecrubier, Y. y Puech, A.: "Neuropharmacology", en Costa e Silva, J. y Nadelson, C. C. (comps.), *International Review of Psychiatry*, vol. 1, Washington, American Psychiatric Press, 1993, págs. 441-82.
- 77. Leonard, B. E.: "Toxicity of Antidepressants in Overdose", Int. J. Clin. Pharm. Res., IX (2): 101-10, 1989.
- Leonhardt, K.; Korff, I. y Schulz, H.: "Die Temperamente in den Familien der Monopolaren und Bipolaren Phasischen Psychosen", Monogr. Neurol. Psychiatr., 143: 416-34, 1962.
- Leonard, B. E.: "Pharmacological Differences of Serotonin Reuptake Inhibitors and Possible Clinical Relevance", Drugs, 43 (supl. 2): 3-10, 1992.
- Liebowitz, M. R.; Quitkin, F. M.; Stewart, J. W. y otros: "Phenelzine vs. Imipramine in atypical depression: preliminary report", Arch. Gen. Psychiatry, 1984; 41: 669-677.
- 81. Lipinski, J. F.; Mallya, G.; Zimmerman, P. y Pope, H. G.: "Fluoxetine-induced

- Akathisia: Clinical and Theoretical Implications", J. Clin. Psychiatry, 50: 339-42, 1989.
- Maas, J. W.; Koslow, S. H.; Katz, M. M. y otros: "Pretreatment Neurotransmitter Levels and Response to Tricyclic Antidepressant Drugs", Am. J. Psychiatry, 141: 1159-71, 1984.
- Mann, J. J. y Arango, V.: "Integration of Neurobiology and Psychopathology in a Unified Model of Suicidal Behavior", J. Clin. Psychiatry, 12: 2S-7S, 1992.
- 84. Meltzer, H.: "Serotonergic Dysfunction in Depression", Br. J. Psychiat., 155 (supl. 8): 25-31, 1989.
- Mitchell, P. B.; Bearn, J. A.; Corn, T. H. y Checkley, S.A.: "Growth Hormone Response to Clonidine after Recovery in Patients with Endogenous Depression", Br. J. Psychiat., 152: 34-8, 1988.
- Moizeszowicz, J.; Guala, S.; Delucchi, G.; Zaratiegui, R. y Luppo, C.: "National Prescribing Patterns of Psychotropic Medications by Non Psychiatrists", IX World Congress of Psychiatry, Río de Janeiro, 1993.
- Moizeszowicz, J.; Lagomarsino, A.; Oubiña, L. y Guala, S.: "National Prescribing Patterns of Psychotropic Medications by Psychiatrists in Affective Disorders", IX World Congress of Psychiatry, Río de Janeiro, 1993.
- Moizeszowicz, J.: "Actualización en psicofarmacología", Vertex, 1 (supl. 2): 1, 1991.
- Moizeszowicz, J.: "Tratamiento psicofarmacológico del dolor", Vertex, II: 35-7, 1991.
- Moizeszowicz, J.: Psicofarmacología psicodinámica II, Buenos Aires, Paidós, 1988.
- Moizeszowicz, J.: "Actualización en psicofarmacología", Vertex, 1 (supl. 2): 1, 1992.
- Moizeszowicz, J.: "Actualización en psicofarmacología", Vertex, 1 (supl.): 1, 1993.
- Montgomery, S. A.; Cronholm, B.; Åsberg, M. y Montgomery, D. B.: "Different Effects on Suicidal Ideation of Mianserin, Maprotiline and Amitriptyline", Br. J. Clin. Pharmacol., 5: 77S-80S, 1978.
- Montgomery, S. A.: "Suicide and Antidepressants", Drugs, 43 (supl. 2): 24-31, 1992.
- Montgomery, S. A.: "Rapid Onset of Action and Superior Clinical Efficacy of Venlafaxine", IX World Congress of Psychiatry, Río de Janeiro, 1993.
- Montgomery, S. A.: "New Psychotropic Drugs for the Acute Treatment of Depressive Episodes", en Costa e Silva, J. y Nadelson, C. C. (comps.), *International Review of Psychiatry*, vol. 1, Washington, American Psychiatric Press, 1993, págs. 139-60.
- 97. Murphy, D. L.; Zohar, J.; Benkelfat, C.; Pato, M. T.; Piggot, T. A. e Insel, T. R.: "Obsessive-Compulsive Disorder as a 5-HT Subsystem-Related Behavioural Disorder", *Br. J. Psychiat.*, 155 (supl. 8): 15-24, 1989.

- Murphy, D. L.; Campbell, I. y Costa, J. L.: "Current Status of The indolamine Hypothesis of the Affective Disorders", en Lipton, M. A.; DiMascio, A. y Killam, K. F. (comps.), Psychopharmacology: A Generation of Progress, Nueva York, Raven Press, 1978, págs. 1235-47.
- Nemeroff, C. B.; Bissette, G.; Akil, H. y Fink, M.: "Neuropeptide Concentrations in the Cerebrospinal Fluid of Depressed Patients Treated With Electroconvulsive Therapy. Corticotrophin-Releasing Factor, β-endorfin and Somatostatin", Br. J. Psychiat., 158: 59-63, 1991.
- 100. Nierenberg, A. A. y Cole, J. O.: "Antidepressant Adverse Drug Reactions", J. Clin. Psychiatry, 52 (supl. 6): 40-7, 1991.
- 101. Nies, A. y Robinson, D. S.: "Monoamine oxidase inhibitors", en Paykel, E. S. (dir.), Handbook of affective disorders, Nueva York, Churchill Livingstone, 1982, págs. 246-261.
- 102. Paykel, E. S. y Youdim, M. S.: "Reversible and Selective MAO Inhibitors", abstracto, XVIII Congreso del CINP, Niza, junio de 1992.
- 103. Paykel, E. S.; Mueller, P. S. y De la Vergne, P. M.: "Amitriptyline, Weight Gain and Carbohidrate Craving: A Side Effect", Br. J. Psychiat., 123: 501-7, 1973.
- 104. Perris, C.: "A Study of Bipolar (manic-depressive) and Unipolar Recurrent Depressive Psychoses", Acta Psychiatr. Scand., 42 (supl. 194): 1-188, 1966.
- Perris, C.: "An Interactionistic Integrating View of Depressive Disorders and Their Treatment", Acta Psychiatr. Scand., 84: 413-23, 1991.
- 106. Pöldinger, W.: Compendium de sychopharmacothérapie, Basilea, Hoffman-La Roche & Cie., 1967, pág. 94.
- 107. Post, R. M.; Lake, C. R.; Jimerson, D. C.; Bunney, W. E.; Wood, J. H.; Ziegler, M. G. y Goodwin, F. K.: "Cerebrospinal Fluid Norepinephrine in Affective Illness", Am. J. Psychiatry, 135: 907-12, 1978.
- 108. Potter, W. Z.; Rudorfer, M. V. y Manji, H. K.: "Potential New Pharmacotherapies for Refractory Depression", en Goldfinger, S. M. y Kaufmann, C. A., Annual Reviews in Psychiatry, vol. 9, Washington, American Psychiatric Press, 1990, págs. 145-69.
- Preskorn, S. H. y Fast, G. A.: "Therapeutic Drug Monitoring for Antidepressants: Efficacy, Safety and Cost Effectiveness", J. Clin. Psychiatry, 52 (supl. 6): 34-9, 1991.
- Price, L. H.: "Pharmacological Strategies in Refractory Depression", en Goldfinger, S. M. y Kaufmann, C. A., Annual Reviews in Psychiatry, vol. 9, págs. 116-31, 1990.
- Prien, R. F. y Gelenberg, A. J.: "Alternatives to Lithium for Preventive Treatment of Bipolar Disorder", Am. J. Psychiatry, 146: 840-8, 1989.
- Rampello, L.; Nicoletti, G. y Raffaele, R.: "Dopaminergic Hypothesis for Retarded Depression: A Symptom Profile for Predicting Therapeutical Responses", Acta Psychiatr. Scand., 84: 552-4, 1991.

- Richelson, E.: "Pharmacology of Antidepressants", Psychopatology, 20 (supl. 1): 1-12, 1987.
- 114. Roose, S. P.; Dalack, G. W. y Woodring, S.: "Death, Depression and Heart Disease", J. Clin. Psychiatry, 52 (supl. 6): 34-9, 1991.
- 115. Rosenthal, N. E.; Sakc, D. A.; Gillin, J. C.; Lewy, A. J.; Goodwin, F. K.; Davenport, Y.; Mueller, P. S.; Newsome, D. A. y Wehr, T. A.: "Seasonal Affective Disorder: A Description of the Syndrome and Preliminary Findings with Light Therapy", Arch. Gen. Psychiatry, 41: 72-80, 1984.
- 116. Rothschild, A. J. y Locke, C. A.: "Reexposure to Fluoxetine after Serious Suicide Attempts by Three Patients: The Role of Akathisia", J. Clin. Psychiatry, 52: 491-3, 1991.
- 117. Rudorfer, M. V.; Golden, R. N. y Potter, W. Z.: "Second Generation Antidepressants", *Psychiatr. Clin. North Am.*, 7 (3): 519-34, 1984.
- Schapira, B.; Calev, A. y Lerer, B.: "Optimal Use of Electroconvulsive Therapy: Choosing a Treatment Schedule", *Psychiatr. Clin. North Am.*, 14: 935-46, 1991.
- Schatzberg, A. F. y Rothchild, A. J.: "Psychotic (Delusional) Depression: Should It Be Included as a Distinct Syndrome in DSM-IV?", Am. J. Psychiatry, 149: 733-45, 1992.
- Shaw, D. M.; Camps, E. F. y Eccleston, E. G.: "5-Hydroxitryptamine in the Hindbrain of Depressive Suicides", Br. J. Psychiat., 113: 1407-11, 1967.
- 121. Scheleifer, S. J.; Macari-Hinson, M. M.; Coyle, D. A. y otros: "The Nature and Course of Depression Following Miocardial Infarction", Arch. Intern. Med., 149: 1785-9, 1989.
- Schildkraut, J. J.: "The Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders: A Review of Supporting Evidence", Am. J. Psychiatry, 122: 509-522, 1965.
- 123. Schildkraut, J. J.: "Current Status of the Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders", en Lipton, M. A., DiMascio, A. y Killam, K. F. (comps.), Psychopharmacology: A Generation of Progress, Nueva York, Raven Press, 1978, págs. 1223-34.
- 124. Schweizer, E.; Rickels, K.; Amsterdam, J. D.; Fox, I.; Puzzuoli, G. y Weise, C.: "What Constitutes an Adequate Antidepressant Trial for Fluoxetine?", J. Clin. Psychiatry, 51: 8-11, 1990.
- Sheehan, D. V.: "The treatment of panic and phobic disorders", en Berstein, J. G. (comp.), *Clinical Psychopharmacology*, Boston, John Weight-PSG, 1984, 2<sup>a</sup> ed., págs. 93-109.
- 126. Siever, L.: "Role of Noradrenergic Mechanisms in the Etiology of the Affective Disorders", en Meltzer, H. Y. (comp.), Psychopharmacology: The Third Generation of Progress, Nueva York, Raven Press, 1987, págs. 493-504.
- Smith Kline Beecham: "Paxil (Paroxetine HCl)", Folleto de información científica.
- 128. Stone, A. B.; Pearlstein, T. B. y Brown, W. A.: "Fluoxetine in the Treatment

- of Late Luteal Phase Dysphoric Disorder", J. Clin. Psychiatry, 52: 290-3, 1991.
- 129. Swedo, S. E.; Leonard, H. L.; Rapoport, J. L.; Lenane, M. C.; Goldberger, E. L. y Cheslow, D. L.: "A Double-Blind Comparison of Clomipramine and Desipramine in the Treatment of Trichotillomania (Hair Pulling)", N. Engl. J. Med., 321: 497-501.
- Teicher, M. H.; Glod, C y Cole, J. O.: "Emergence of Intense Suicidal Preoccupation During Fluoxetine Treatment", Am. J. Psychiatry, 147: 207-10, 1990.
- 131. Träskman-Bendz, L.; Alling, C.; Oreland, L.; Regnell, G.; Vinge, E. y Ohman, R.: "Prediction of Suicidal Behavior from Biological Tests", J. Clin. Psychopharmacol., 12 (supl.): 21-6, 1992.
- 132. Tulloch, I. F. y Johnson, A. M.: "The Pharmacologic Profile of Paroxetine, a New Selective Serotonin Reuptake Inhibitor", J. Clin. Psychiatry, 53 (2 supl.): 7-12, 1992.
- 133. Tulloch, J. F.: "The Neurobiology of Depression: Focus on Receptors and Neurotransmitters", IX World Congress of Psychiatry, Río de Janeiro, 1993.
- 134. Van Praag, H. M.: "Neurotransmitters and CNS Disease: Depression", *Lancet*, ii: 1259-64, 1982.
- 135. Van Praag, H. M.: "Monoamine Precursors in Depression: Present State and Prospects", en Zohar, J. y Belmaker, R. H. (comps.), *Treating Resistant Depression*, Nueva York, PMA Publish. Corp., 1987, pags. 279-306.
- Van Praag, H.: "Monoaminas y depresión. Conceptos actuales", en Mendlewicz, J., Psiquiatría biológica, Barcelona, Masson, 1990, págs. 49-63.
- Warrington, S. J.: "Clinical Implications of the Pharmacology of Serotonin Reuptake Inhibitors", Int. Clin. Psychopharmacol., 7 (supl. 2): 13-9, 1992.
- Wehr, T. A.; Muscettola, G. y Goodwin, F. K.: "Urinary 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol Circadian Rhythm", Arch. Gen. Psychiatry, 37: 257-63, 1980.
- 139. Wehr, T. A.: "Improvement of Depression and Triggering of Mania by Sleep Deprivation", *JAMA*, 267: 548-51, 1992.
- 140. Wernicke, J. F.: "The Side Effect Profile and Safety of Fluoxetine", J. Clin. Psychiatry, 46 (sec. 2): 59-67, 1985.
- 141. Wu, J. C. y Bunney, W. E.: "The Biological Basis of an Antidepressant Response to Sleep Deprivation and Relapse: Review and Hypothesis", Am. J. Psychiatry, 147: 14-21, 1990.
- Zaratiegui, R. M.: "Antidepresivos inhibidores de la recaptación serotoninérgica", Vertex, 3 (supl. 2): 68-72, 1992.
- Zaratiegui, R.: "Sueño y depresión", IX Congreso Argentino de Psiquiatría, Iguazú, 1993.
- Zisook, S.: "Treatment of Dysthymia and Atypical Depression", J. Clin. Psychiatry Monograph., 1992; 10 (1): 15-23.

- 145. Zohar, J.: "New Findings in OCD and OCD Related Disorders", IX World Congress of Psychiatry, Río de Janeiro, 1993.
- 146. Fiasquet, R.; Moizeszowicz, J.; Holland, M.; Pagano, M.; Frieder, P. y Fideleff, H.: "Niveles plasmáticos de hormona de crecimiento en la depresión mayor", Rev. Arg. Psicofarmacología, en prensa.

## Capítulo 6

### PSICOFARMACOS ANTICICLICOS O ANTIMANIACOS

### I. LITIO

### HISTORIA

El litio, metal alcalino del grupo 1A en la tabla de los elementos, no se encuentra libre en la naturaleza. Se atribuye su descubrimiento a Afwerdson en Suecia, en 1817. Durante todo el siglo XIX, el litio fue utilizado para el tratamiento de la enfermedad artrítica.

A partir de 1900 se lo utilizó en la profilaxis de la depresión y como antipiléptico o hipnótico.

El antecedente más nefasto de la historia del litio se remonta a los años 1940, cuando se lo indicaba como sustituto de la sal común en pacientes cardiópatas, con innumerables casos de intoxicaciones y muertes, por lo que su venta fue prohibida en Estados Unidos.

Casi simultáneamente, Cade, en Australia, descubre el efecto antimaníaco del litio, al tratar de solubilizar los uratos urinarios de animales de laboratorio, a los cuales se les había administrado orina de enfermos que padecían diferentes trastornos mentales. Pudo comprobarse que después de ingerir litio, los animales entraban en un letargo muy especial, sin cambios notorios en el comportamiento.

Desde entonces, el interés por el litio ha aumentado de manera explosiva a partir de la década del 60.

En Estados Unidos, su uso fue permitido por la FDA sólo a partir de 1970 para el tratamiento de la manía aguda y, de 1974, como profiláctico.

### ESTRUCTURA QUIMICA

El litio pertenece al grupo de metales alcalinos; es el más liviano de ellos. Comparte el grupo con el sodio, el rubidio, el potasio y el cesio. Es abundante en algunas aguas minerales de manantiales alcalinos.

Su estructura electrónica y la alta densidad de carga positiva en su núcleo hacen que sea una sustancia extremadamente activa.

Como metal, no se halla libre en la naturaleza, sino como compuesto de sales

monovalentes. Es activo en forma de ion Li+, por lo que todas las sales tienen la misma acción farmacológica.

Se desconoce su función fisiológica en el organismo, pero se lo halla en una concentración de 10 a  $40~\mu gr/1$ .

### FARMACOCINETICA

La única vía de utilización del litio es la oral. Su absorción se realiza de forma completa en la mucosa digestiva como iones libres, completándose al cabo de 8 horas. Su biodisponibilidad es de 100 %.

El pico de concentración plasmática se alcanza entre 1 y 4 horas, atribuyéndosele la aparición de ciertos efectos secundarios (náuseas, irritación gastrointestinal, tenesmo rectal, temblor). Los preparados de liberación lenta permiten retardar la absorción y disminuir la intensidad de estos efectos secundarios.

El litio se difunde de forma relativamente lenta a través de las membranas celulares. Los gradientes de concentración son mucho más pequeños que los correspondientes al sodio y al potasio. No se une a las proteínas plasmáticas. El pasaje de la barrera hematoencefálica es lento y por difusión pasiva. En el LCR, el litio tiene una concentración 40-50 % menor que la plasmática.

La vida media en el adulto es de 24 horas, y de 36 en el anciano, aproximadamente. El equilibrio en la distribución se alcanza entre 5 y 7 días, luego de instaurado el tratamiento de forma continuada.

La eliminación se realiza en dos fases: una inicial, cuya duración es entre 6 y 12 horas (30-60 %) y una lenta de 10-14 días.

En 1972, algunos investigadores comprobaron que en ciertos enfermos existía una relación entre el litio dosado en glóbulos rojos y el litio plasmático, oscilando entre 5 y 40 %. Los pacientes que presentaban recaídas de tipo maníaco o depresivo tenían un cociente bajo de la relación litio en glóbulos rojos/litio plasmático. Se sugirió así que el eritrocito, a semejanza de la neurona, tenía en estos pacientes una alteración en la bomba de sodio (32).

Se pudo establecer una relación entre ciertos efectos colaterales, como por ejemplo la neurotoxicidad, y la presencia de niveles altos de litio en los glóbulos rojos. Aunque todavía no se ha determinado de forma concluyente la utilidad de este tipo de dosificación, hay un grupo de enfermos cuyo cociente litio en glóbulos rojos/litio plasmático aumenta luego de la mejoría clínica.

El litio pasa a la leche materna entre un 30 y 100 % (33).

Durante mucho tiempo se pensó que los cambios climáticos, la deshidratación y la pérdida de sodio incrementaban los valores séricos de litio.

Algunos pacientes que toman regularmente litio y practican deportes incrementan marcadamente la sudoración con disminución de sus litemias.

En una experiencia realizada en corredores a quienes se les administraron 900 .

mg de litio durante 4 días, se determinó la litemia —luego de correr 20 km— y se encontró que había descendido, y que la eliminación de litio en el sudor era mayor que la de sodio (16).

En pacientes bipolares tratados con litio luego de haber corrido 5 millas, las litemias descendieron a 0,7 mEq/1, de valores previos de 1 mEq/1. Los niveles de litio en el sudor eran de 2,2 mEq/1 (30).

Por lo tanto, en condiciones de intensa sudoración, la concentración sanguínea de litio tiende a declinar.

A diferencia de la mayoría de los psicofármacos, el litio no presenta metabolitos activos. La eliminación de una dosis oral es renal en el 95 %; el 5 % restante se elimina por saliva, heces y sudoración. Se ha intentado correlacionar los niveles de litio en saliva con su concentración plasmática, pero los resultados han sido controvertidos.

El 70-80 % del litio filtrado en el nivel glomerular se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal. El *clearance* de litio corresponde al 20 % del de la creatinina; en el adulto es de 15-30 ml/min.

Cuando se interrumpe un tratamiento, el litio se elimina de forma rápida; los niveles plasmáticos caen en las primeras 12-24 horas, manteniéndose este ritmo de eliminación por 5-6 días.

Un aumento en la carga de sodio incrementa la eliminación de litio. Es por esto que ante niveles tóxicos de litio, las primeras medidas terapéuticas consisten en administrar sal común o soluciones salinas por vía parenteral.

En síntesis, la farmacocinética del litio es variable, pero es estable en un mismo individuo. Se deben siempre tener en cuenta las modificaciones por cambios hidroeléctricos y las posibles interacciones con otros fármacos (diuréticos tiazídicos, aminofilina, etc.).

#### MECANISMOS DE ACCION

Las acciones del litio pueden agruparse de la siguiente manera:

## a) Efectos sobre el ritmo circadiano

Los distintos ritmos circadianos (ciclo sueño-vigilia, movimientos oculares rápidos del dormir, temperatura corporal, secreción de cortisol) se encuentran alterados en los trastornos afectivos. Por ejemplo, en los estados depresivos se adelantan, mientras que en la manía siguen un patrón anárquico. El litio lentifica el ciclo sueño-vigilia en sujetos sanos, por lo que se cree que la acción sobre estos ritmos podría ser, en parte, responsable de su eficacia clínica, al menos en el tratamiento de ciertos trastornos afectivos.

## b) Efectos sobre la neurotransmisión

Sistema gabaérgico. El litio produce un incremento de la actividad GABA en el SNC.

En pacientes bipolares —en fase depresiva—, se encuentran disminuidos los niveles del GABA, y en la fase maníaca se hallan normal o ligeramente incrementados

Los niveles elevados de GABA se asociarían a los síntomas maníacos, por lo que el efecto antimaníaco del litio no estaría relacionado con el GABA.

Sistema colinérgico. El litio incrementa el transporte de la colina en las terminales nerviosas, sobre todo en el nivel del hipocampo durante la fase de comienzo del tratamiento. Este efecto se revierte con la administración crónica de litio. Según algunos autores, existe un incremento en la concentración, en la síntesis y en el turn-over de la acetilcolina, tanto en la corteza como en el cerebro medio y el hipocampo.

Sistema catecolaminérgico. La mayoría de los estudios revelan ausencia de cambios en el nivel de la síntesis, pero coinciden en el aumento de la recaptación.

Se produce un incremento de la actividad presináptica (regulación ascendente) y una disminución de la actividad del receptor beta-postsináptico (regulación descendente), posiblemente por efecto de la adenilciclasa dependiente.

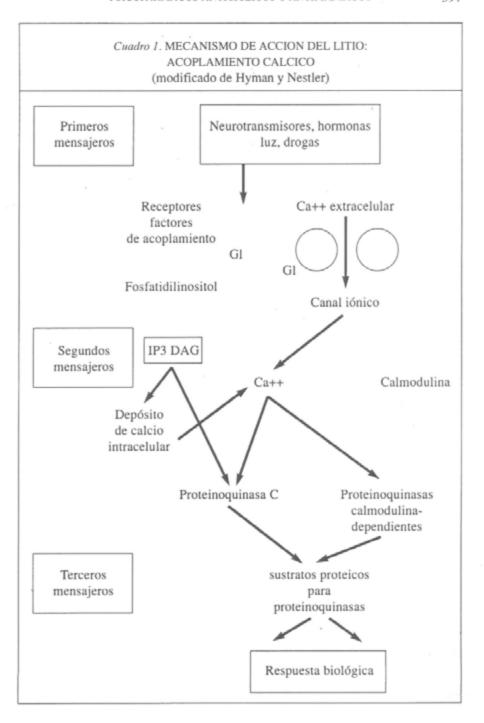
En el nivel del receptor dopaminérgico, previene la hipersensibilidad inducida por el haloperidol, y disminuye la concentración, la síntesis y el aumento del catabolismo de dopamina con la administración crónica.

Sistema serotoninérgico. Inicialmente se produce un incremento de la captación del triptófano en las sinapsis. Luego, aumenta la síntesis de serotonina, fenómeno que se revierte con la administración crónica del litio. El metabolismo se encuentra incrementado, con disminución de los depósitos. Algunos autores sugieren que existe una relación entre el efecto antiagresivo del litio y los niveles incrementados de serotonina, evidenciada por un aumento del turn-over y de los niveles de 5-HIA (49).

## c) Efectos neuroendocrinos

El litio disminuye los niveles de testosterona, con un aumento compensatorio de la hormona luteinizante. Este efecto se ha relacionado con la acción antiagresiva.

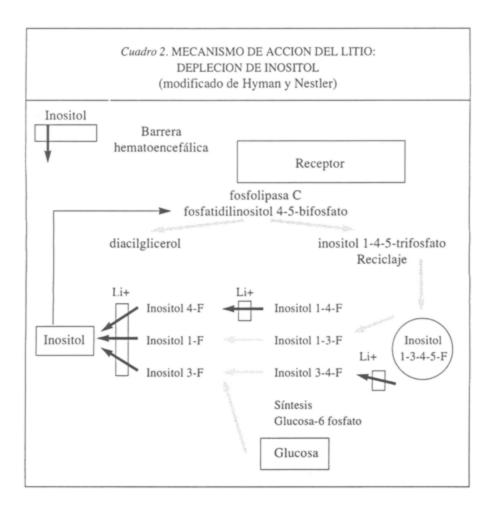
Actúa, además, en el nivel de las hormonas tiroideas, disminuyendo los niveles séricos, y de la glándula pineal, produciendo una hiperplasia parenquimatosa con aumento de los niveles de melatonina, relacionada con los ritmos circadianos.



## d) Efectos celulares y en el nivel de membrana

El litio puede reemplazar al sodio, el potasio, el calcio y el magnesio en el nivel intracelular, interfiere los procesos de transporte de membrana y bloquea las activaciones enzimáticas, de las cuales la más conocida es la inhibición selectiva de la adenilciclasa noradrenalina sensible, que puede ser antagonizada por el magnesio, y probablemente por el calcio, de forma competitiva. Ello inhibe la síntesis de AMP cíclico o segundo mensajero, alterando así la cadena de neurotransmisión (15).

El calcio es el principal catión involucrado en los fenómenos de transmisión de información intracelular. Es necesario para la activación de distintas enzimas, como la proteinquinasa C y las calmodulina-calcio-dependientes, que son mediadores de toda la información (cuadro 1).



Para la movilización del calcio intracelular de los depósitos, es necesaria la activación del inositol trifosfato (ITP 3) y del diacil-glicerol (DAG). Estos se forman a partir de la hidrolización del fofatidil-inositol-bifosfato, generado por un mecanismo proteína G dependiente, resultado de la unión del receptor con su ligando y consecuente activación de la fosfolipasa C (cuadro 2).

El fosfatidil-inositol tiene como principal sustrato al inositol. Este es un isómero de la glucosa que no atraviesa la barrera hematoencefálica; por lo tanto, su única fuente es la síntesis endógena a partir de la glucosa o por la hidrólisis de los fosfatidil-inositoles.

El litio inhibe las enzimas que hidrolizan los fosfatidil-inositoles y disminuye la formación de inositol libre, necesario para la continuación del ciclo.

Esta acción del litio ha sido postulada como uno de los probables mecanismos de acción subyacentes a su efecto clínico (hipótesis de la depleción de inositol) (cuadro 2).

#### EFECTOS ADVERSOS

Existe cierta renuencia de los psiquiatras para emplear el litio, en parte debido a la historia, pero también al desconocimiento de la real magnitud de sus efectos adversos.

En general, estas acciones colaterales son manejables clínicamente siguiendo las conductas adecuadas. Los beneficios del litio, en ciertas afecciones, no han sido aún superados, por lo que este temor no debería impedir que los pacientes se beneficiaran con su empleo (cuadro 3).

#### 1) Renales

El litio se excreta en un 95 % por el riñón, según los cambios en el volumen del filtrado glomerular y del balance de sodio.

La mayoría de los pacientes que padecen de enfermedades tratables con litio son mayores de 40-45 años; en esa edad es común que la suficiencia renal y cardíaca esté disminuida.

Antes de iniciar un tratamiento con litio es conveniente obtener una detallada historia del paciente, evaluar la función renal y recomendar que se mantenga una adecuada ingesta de líquidos, particularmente si tiene poliuria.

El clearance de creatinina y la ausencia de albúmina en la orina indicarían la suficiencia de la filtración glomerular (5, 23).

Por otra parte, la presencia aumentada en la orina de beta-2-microglobulina, que normalmente es reabsorbida por el túbulo proximal, indicaría una lesión tubular (15).

El 70-80 % del litio filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal; le sigue el sodio, por lo que los cambios en el balance de sodio afectan la reabsorción del litio.

	ADVERSOS DEL LITIO s y tóxicos)
COMUNES (	dosis habituales)
Agudos	Crónicos
<ul> <li>Temblor fino</li> <li>Somnolencia</li> <li>Contracciones musculares</li> <li>Polidipsia-poliuria</li> <li>Trastornos gastrointestinales</li> </ul> TOXICOS (s	Temblor fino Aumento de peso Edema pretibial Aumento de la sed y de la diuresis  sobredosificación)
Leves	Graves
<ul> <li>Dificultad para hablar</li> <li>Somnolencia</li> <li>Vértigo</li> <li>Trastornos gastrointestinales</li> </ul>	Confusión Temblores generalizados Espasmos musculares Cardiotoxicidad Coma

Con un balance negativo de sodio comienza el aumento compensatorio de su reabsorción en el túbulo proximal, que se acompaña con un aumento de la reabsorción del litio, con los peligros de intoxicación que esto puede llegar a ocasionar.

Las lesiones renales se caracterizan por presentar atrofia glomerular y fibrosis intersticial, que retrogradan si se suspende el litio. Algunos investigadores sostienen que es preferible la administración de dosis únicas, pues son las elevadas concentraciones plasmáticas del litio con la deshidratación las que producen las alteraciones (2, 8, 23, 31, 34).

El tratamiento con litio está contraindicado en la insuficiencia renal aguda. Sin embargo, se puede usar en la insuficiencia renal crónica, si ésta no es muy severa. Hay informes de pacientes dializados con cuadros maníacos e hipomaníacos, que fueron tratados con éxito con una dosis de litio durante o después de la diálisis; incluso se ha utilizado el litio para la manía secundaria al tratamiento con prednisona-azatioprina, luego del trasplante renal.

Después de un año de tratamiento se establece una disminución del 10-20 % de la filtración glomerular (9, 13).

En un alto porcentaje de los pacientes tratados con litio ocurren distintos grados de alteración de la excreción del volumen urinario.

La poliuria y la polidipsia son frecuentes, pero sólo llegan a una diabetes insípida nefrogénica entre el 12 y 20 % de los casos, con volúmenes urinarios mayores que los tres litros diarios.

La poliuria puede ir acompañada por nicturia, pero rara vez por incontinencia. La polidipsia es secundaria a los cambios de fisiología renal y al aumento de renina.

El litio inhibe la acción de la hormona antidiurética por un mecanismo competitivo con el magnesio. El AMPc es inhibido por el sistema proteína-G-dependiente, que permite la acción de la hormona antidiurética.

Al no poder actuar la hormona antidiurética en su función sobre la permeabilidad al agua, a nivel de la membrana celular, se producen micrones de mayor volumen y de muy baja osmolaridad (24, 29).

Para controlar estos síntomas, se puede recurrir a las siguientes medidas:

- Reducir la dosis; litemias de 0,45-0,75 mEq/1 disminuyen la poliuria y suelen ser terapéuticas.
- 2. Administrar la droga en una sola toma diaria.
- Agregar potasio a la dieta (bananas, leche o compuestos de potasio suplementario), 10-20 mEq/1 por día para reducir la poliuria.
- Emplear amiloride (diurético inhibidor de la excreción de potasio) en dosis iniciales de 10 mg por día. Si se lo usa, las dosis de litio deben ser menores y serán necesarias litemias de control.
  - Si no se controlara la poliuria con 20 mg de amiloride, es conveniente el agregado de una tiazida.
- Indometacina: la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PGE2) disminuiría el flujo sanguíneo renal y la poliuria. No se recomienda su uso de manera continuada.

## 2) Cardiovasculares

El efecto más descrito es un cambio no significativo en la repolarización ventricular, que aparece en el electrocardiograma.

En alrededor del 15 % de los pacientes tratados y dependiendo de la dosis puede aparecer aplanamiento o inversión de la onda T, similares a los observados en la hipokalemia. Aparecen en las primeras semanas; permanecen constantes o bien desaparecen de forma espontánea.

Con litemias de niveles tóxicos, se ha observado descenso en el segmento S-T, prolongación del intervalo Q-T, ensanchamiento del complejo QRS, T picudas; estas alteraciones electrocardiográficas son similares a las que aparecen en la hiperkalemia (4).

Se han descrito arritmias de distinto tipo en pacientes con patología preexistente o con litemias tóxicas. Sus efectos cardiovasculares se asocian a cambios en el potasio intracelular, con interacciones con el metabolismo del magnesio y del calcio.

Se han informado cambios reversibles en la función del nódulo sinusal, taquicardia sinusal, bradicardia, bloqueos aurículo-ventriculares, extrasístoles ventriculares, fibrilación ventricular, etc. (28).

En pacientes con patología cardiovascular hay que realizar monitoreos más frecuentes y recordar su mayor riesgo de intoxicación por trastornos hidroelectrolíticos, dietas con bajo contenido de sodio, diuréticos asociados, etcétera.

La contraindicación del tratamiento con litio varía según los autores, pero la enfermedad del nódulo sinusal sería una de ellas (7).

## Tiroides

La incidencia de efectos en el nivel tiroideo —más común en la mujer— oscila entre el 5 y el 15 % de los pacientes tratados a largo plazo.

El mecanismo subyacente es la disminución de la liberación de hormona tiroidea, posiblemente por estabilización de microtúbulos, mecanismo AMPc-dependiente. Esto determina un aumento de la síntesis y liberación de la hormona liberadora de tirotrofina (TRH), con incremento de la liberación de la tirotrófica (TSH).

En la mayoría de los pacientes tratados, los mecanismos compensatorios son adecuados; puede existir un ligero aumento del tamaño glandular. En algunos pacientes puede desarrollarse bocio.

En los casos de enfermedad previa (tiroiditis, bocio, etc.) o predisposición genética, la glándula puede no ser capaz de compensar la disminución de hormona circulante, desencadenándose, entonces. hipotiroidismo clínico.

El litio impide la captación de iodo por la glándula tiroides, la iodinización periférica de la triiodotironina (T3) y de la tirosina (T4), y los efectos de la hormona tirotrófica (TSH).

Produce la disminución de los niveles de T3, T4, PBI [protein bound iodine] y aumento de la TSH y de la respuesta de la TSH a la TRH.

Se cree que podría haber una relación entre anormalidades tiroideas y ciclizadores rápidos.

Además de la evaluación, previa a la instauración del tratamiento con litio, que incluye determinación de niveles de T3, T4, T4 libre, TSH y anticuerpos antitiroideos, se sugiere monitorear cada 6 a 12 meses los niveles de TSH.

## 4) Neurológicos

En el comienzo del tratamiento pueden aparecer trastornos leves como letargo, disforia y disminución de la espontaneidad.

Pero el efecto secundario característico del litio es un temblor fino en las manos, que se agrava con el cansancio, la ansiedad y la cafeína, y puede entorpecer la realización de tareas delicadas. Disminuye con el pasar del tiempo. El tem-

blor distal es más frecuente en pacientes con antecedentes de temblores esenciales o familiares.

En caso de que el temblor persista, se pueden implementar algunas de las siguientes medidas para atenuarlo:

- disminución de la dosis,
- exclusión de la cafeína de la dieta,
- indicar preparados de liberación lenta,
- uso de beta-bloqueantes (propranolol) en dosis de 40-160 mg/d administradas de forma fraccionada, ya que este tipo de temblor no responde a los antiparkinsonianos ni a los anticolinérgicos.

Las estadísticas varían entre 30 y 40 % para las primeras semanas. Persiste en el 4 % de los pacientes luego de 2 años de tratamiento (42).

Es muy útil informar al enfermo acerca de esta dificultad antes que aparezca, y aclararle la posibilidad de que el temblor remita a fin de que no abandone la medicación ante las primeras molestias.

La debilidad muscular desaparece de forma espontánea y no necesita tratamiento; se han descrito síntomas miasteniformes y el litio puede potenciar la acción de los relajantes musculares (11).

En algunos estudios se hallaron ondas lentas y prolongación de los potenciales evocados en el ECG (18).

Los síntomas de neurotoxicidad no aparecen con litemias dentro del rango terapéutico; con 1,5 mEq/1 comienzan a aparecer algunos (desorientación, somnolencia, disartria) y con 2 mEq/1 o más el cuadro es grave (alteraciones cerebelosas, disartria, nistagmo, ataxia y convulsiones) (35).

La neurotoxicidad del litio asociado a neurolépticos fue descrita a partir de algunos casos informados en 1974. Es un síndrome caracterizado por delirio, disfunción cerebelosa, síntomas extrapiramidales y, en algunos casos, inestabilidad autonómica. La dosificación que se usó en esos pacientes (1500 mg de carbonato de litio y hasta 60 mg/día de haloperidol) no es la habitual en nuestro medio, ni siquiera en casos de crisis maníacas agudas. Se desconoce la causa de esta grave toxicidad, que determina destrucción neuronal y disquinesia tardía (5).

Más adelante se llegó a la conclusión de que los síntomas atribuidos a la combinación del litio con los neurolépticos correspondían a los picos de dosis altas de haloperidol solo o en combinación con anticolinérgicos, por lo que se sugiere que con los datos disponibles hasta el presente se puede utilizar la combinación de litio y neurolépticos de manera segura (16, 27, 43).

## 5) Aumento de peso

Es un índice de la mejoría clínica del enfermo. Sin embargo, el litio produce aumento del apetito y de la ingesta alimentaria —en especial hidrocarbonada—

por causas que aún se desconocen. Esta acción podría deberse a un factor hipotalámico (como ocurre en el caso de la inhibición de la hormona antidiurética) y a una modificación del metabolismo hidrocarbonado, que provoca una curva de tolerancia a la glucosa de tipo diabético (45).

## Dermatológicos

Sobre la piel las lesiones son esporádicas y reversibles al suspender el litio. Las erupciones eritematosas, maculopapulares y acneiformes pueden aparecer en pacientes predispuestos a reacciones dermatológicas.

Se han observado reactivaciones de procesos psoriásicos compensados o latentes. El riesgo es mayor en mujeres, y durante el primer año de tratamiento con litio.

En un estudio comparativo entre pacientes que eran tratados con litio por dos semanas, con otros que tomaban otros psicofármacos, el 34 % de los tratados con litio tenían manifestaciones cutáneas, contra el 14 % del grupo no tratado (36).

Algunas de las reacciones pueden atribuirse a los excipientes contenidos en las preparaciones con litio, y otras, a las alteraciones tiroideas.

El acné y la psoriasis podrían desencadenarse cuando el litio, al actuar sobre el número, la movilidad y la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares, aumenta su circulación, su *turn-over* y su migración. El aumento de la cantidad de leucocitos depende de la acción del litio sobre las células madre (unidad de cofactor de fosfatasa). La acción directa e indirecta de los leucocitos en la epidermis aceleraría la proliferación celular (14, 25).

Los desórdenes afectivos tienen efectos sobre el cabello, modificando los niveles de ciertas sustancias que lo conforman, como la iodina, el molibdeno, el selenio, el bario y el vanadio. Se ha encontrado que todos ellos están aumentados en pacientes maníaco-depresivos tratados o en remisión.

El litio se acumula en el cabello. Cerca del 42 % de pacientes tratados con litio observaron cambios en sus cabellos; las descripciones incluyen pérdida de cabello, cambio de textura, color, etcétera.

Si ello ocurriera se recomienda, luego de estudiar otras causas de pérdida de cabello, observar si hay remisión espontánea antes de reducirlo o suspenderlo.

## 8) Gastrointestinales

Algunos pacientes experimentan en las primeras semanas de recibir tratamiento con litio síntomas digestivos: náuseas, vómitos, deposiciones blandas, dolor abdominal. Ocurren en las primeras semanas de tratamiento y disminuyen con el curso del mismo o con medidas apropiadas.

Es importante diferenciar los síntomas digestivos atribuibles al litio en dosis terapéuticas, de los propios de la intoxicación por litio.

Estudios realizados en ratas mostraron un incremento de la captación de dglucosa, aminoácidos, agua y varios electrolitos (Na, Cl, K) en el intestino, en comparación con los grupos de control. En veterinaria, el litio se usa como agente antidiarreico (44).

Las náuseas y los vómitos son más comunes en pacientes que toman preparados de absorción rápida aparecen después de unas horas de la ingesta, y coinciden con el pico plasmático del litio. Disminuyen cuando baja el nivel sérico. En estos casos, es conveniente administrar preparados de liberación lenta (10).

Algunas investigaciones demostraron la acción del litio sobre las úlceras gástricas, donde podría tener un efecto beneficioso. Esta acción se debería a que el litio disminuiría la liberación de gastrina sérica en condiciones basales y luego de la estimulación alimentaria (3, 12).

## 9) Metabolismo mineral

El litio puede reemplazar al sodio en algunos mecanismos de transporte activo, pero es extraído del interior de las células con menos eficacia que el sodio.

En el primer día, después de la administración de litio se produce eliminación aumentada de sodio en la diuresis. Del tercero al quinto día se retiene sodio, debido a la disminución de la excreción urinaria y al incremento de la aldosterona.

Si se aumenta la dosis de litio y se mantiene constante la ingesta de sodio, se puede ocasionar un aumento de la natruresis —con la consiguiente elevación del nivel sérico del litio—, debido a la disminución de la reabsorción del sodio en el túbulo proximal, en el contorneado distal y en los colectores. El litio impediría la acción de la aldosterona. El retorno a niveles normales del balance del sodio se debería a mecanismos compensatorios del sistema renina.

El litio inhibe la reabsorción del potasio en el túbulo proximal y la excreción máxima en el túbulo distal. La excreción urinaria es similar a la del sodio, pero de menor magnitud.

Entre los pacientes tratados con litio, se halló un aumento del potasio corporal en maníacos y un descenso en depresivos.

Los cambios en la onda T del electrocardiograma recuerdan los cambios por hipokalemia.

La administración del litio aumentaría los niveles séricos y la excreción de magnesio. Algunos autores le asignan un efecto antimaníaco, dado que actuaría como regulador de numerosas enzimas en el nivel intracelular.

El metabolismo del calcio está controlado por la paratohormona (PTH), que actúa en los niveles renal y óseo en conjunción con la vitamina D.

El aumento del calcio sérico se observa después del tratamiento con litio, por aumento de la reabsorción renal. El litio actuaría en el nivel de la glándula paratiroides, alterando su sensibilidad; se necesitan niveles más elevados de calcio para inhibir la producción de PTH. También se ha encontrado en algunos estudios aumento en los niveles de calcitonina.

Es importante destacar que, si bien los cambios en la función de la paratiroides y del calcio son comunes, las manifestaciones clínicas no lo son. Un hiperparatiroidismo clínico ocurre con muy poca frecuencia y tiene relación con patologías preexistentes.

No se han descrito enfermedades óseas ni aumento de fracturas por uso del litio.

## 10) En el embarazo y el recién nacido

La acción teratogénica del litio durante el primer trimestre de embarazo ha sido bien establecida, por lo que es necesario advertir de este tipo de riesgo a las mujeres en edad fértil, que reciben este tratamiento (17, 21, 33, 37, 47).

Se observó una incidencia inusual de enfermedad de Ebstein (alteración congénita de la válvula tricúspide). Esta enfermedad se puede diagnosticar con un ecocardiograma que se realiza en la semana 23<sup>a</sup> de gestación (2).

La toxicidad neonatal del litio se manifiesta por puntajes de APGAR bajos con hipotonía, cianosis y bradicardia. También han sido publicados casos de anormalidades cardíacas, renales y endocrinas.

Las mujeres bipolares tienen mayor riesgo de presentar depresión o manía en el puerperio (40 %). Se podría instalar el tratamiento profiláctico con litio (o carbamazepina) en el tercer trimestre, o poco antes del parto, en aquellas pacientes con historia de episodios afectivos previos.

Es preferible abstenerse de emplear litio durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, e indicar otros métodos anticíclicos.

#### FORMAS DE TRATAMIENTO

Antes de administrar litio, es necesaria una completa evaluación clínica del paciente, incluyendo hemograma y el estudio de las funciones renal, toridea y cardíaca.

En el hemograma se prestará atención a los valores basales de glóbulos blancos, ya que es frecuente la aparición de leucocitosis con la administración crónica del litio.

Para la evaluación de la función renal, deberá descartarse patología clínica preexistente que pueda afectar la normal eliminación del litio; para ello se solicitará el análisis de orina completo (para descartar infecciones, presencia de cilindros hialinos indicadores de lesión tubular, etc.), uremia y *clearance* de creatinina (capacidad de filtración glomerular).

La función tiroidea deberá ser evaluada para descartar patología previa, ya que el litio puede producir bocio eutiroideo o hipotiroidismo clínico. Se necesitan valores basales de T3, T4, T4 libre, TSH y anticuerpos tiroideos.

La función cardíaca se evaluará mediante un ECG para descartar trastornos de la conducción.

Debe informarse al paciente acerca de los efectos de la dieta sobre la concen-

tración plasmática del litio. El conocimiento de los hábitos alimentarios del enfermo es importante para evaluar su ingesta de sodio.

Por ejemplo, un régimen alimentario estándar aporta entre 4 y 6 gramos diarios de sodio. En los regímenes pobres en sodio, este aporte puede ser inferior a 1 gramo diario. Así, por ejemplo, un pocillo de café con crema contiene 13 mg de sodio; la Coca-Cola 70 mg/litro y la Pepsi-Cola 910 mg/litro. Es particularmente útil tener en cuenta estos datos en aquellos pacientes con hipertensión arterial, con dietas hiposódicas y/o tratamientos medicamentosos.

#### TRATAMIENTO DEL EPISODIO AGUDO

Ante un cuadro de manía agudo el litio constituye la droga de primera elección.

La imposibilidad de realizar una psicoterapia directa (irritabilidad, verborrea, fuga de ideas, agresividad, insomnio) y la necesidad de actuar antes de los siete días, hacen perentoria la administración de litio con antipsicóticos por vía oral o parenteral.

Desde el comienzo del tratamiento hasta la aparición de los efectos clínicos transcurre un período de latencia variable, observándose de un 70 a 80 % de eficacia entre 10 y 14 días.

Empíricamente, puede comenzarse con 600 mg/día en dos tomas y realizar una litemia a los 5 o 7 días, momento en que se alcanza el equilibrio en la distribu-

	EDEN PREDECIR UNA RE LE AL TRATAMIENTO CO	
	Predicción favorable	Predicción desfavorable
Historia familiar maníaca	Con antecedentes	Sin antecedentes
Edad de comienzo	20-40 años	+ de 40 años
Episodios / Año	Menos de 4	Más de 4
Tipo de comienzo	Forma maníaca	Forma depresiva o con psicosis
Carácter	Maníaco-expansivo	Obsesivo-ansioso
	Maníaco-depresivo	
	Ciclotímico	Perturbación del pensamiento
Trastorno afectivo	Primario	Secundario

ción. Una vez hecha la corrección de la dosis, deberán monitorearse las litemias semanalmente durante el primer mes, quincenalmente durante el segundo y tercer mes, mensualmente del cuatro al sexto mes y trimestralmente mientras se mantenga el tratamiento.

Debe procurarse alcanzar valores de litemia entre 0,8 y 1 mEq/1. Para realizar las litemias, es conveniente que la extracción sanguínea se realice 12 horas después de la última toma del medicamento, momento en el cual se expresarán los valores más bajos.

Clínicamente, puede predecirse una buena respuesta al tratamiento con litio cuando existen antecedentes heredofamiliares de trastornos afectivos, menos de 4 episodios por año con edades entre 20 y 40 años (cuadro 4).

#### TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO O SOSTEN

Una vez que la fase aguda ha remitido, se realizará un tratamiento de mantenimiento (ausencia de sintomatología) con litemias entre 0,6 y 1 mEq/1 durante 1-5 años: durante 5 años en patología unipolar, durante 4 años en patología bipolar y durante 3 años en afecciones esquizoafectivas (1).

El objetivo del tratamiento es suprimir o disminuir la frecuencia de los episodios agudos maníacos o depresivos, su severidad y su duración. Al comienzo del tratamiento, pueden presentarse algunas de las siguientes alternativas:

- a) El paciente tiene niveles plasmáticos útiles de litio y retorna a su forma de vida nabitual, previa al episodio agudo. En este momento, debe considerarse la conveniencia de comenzar el tratamiento profiláctico.
- Aparecen francos síntomas de recaída de tipo maníaco o hipomaníaco. Se evaluará la necesidad de aumentar la medicación o combinar el litio con neurolépticos.
- c) Se asiste a una gradual inversión de fase, con síntomas claramente depresivos. En este momento, se decidirá el pasaje al tratamiento profiláctico en combinación con antidepresivos y/o carbamazepina.

#### TRATAMIENTO PROFILACTICO

Es aconsejable mantener litemias bajas, pero clínicamente eficaces (0,5-0,8 mEq/1). Algunos autores postulan que incluso litemias más bajas pueden resultar efectivas clínicamente, ya que en muchos casos habrá que evaluar si el tratamiento será de por vida (29, 37).

Dadas las características de la enfermedad bipolar, es necesario el abordaje integral de estos pacientes. Es muy frecuente que quienes han experimentado epi-

sodios maníacos o hipomaníacos busquen activamente retornar a lo que consideran un estado placentero —frente a los períodos anhedónicos por los cuales transcurre la etapa depresiva de la enfermedad—, obviando, o incluso abandonando, la medicación.

Una adecuada psicohigiene que contemple el conocimiento integral de la enfermedad, su curso, las posibles consecuencias (fundamentalmente, desastres financieros), tanto para sí como para terceras personas, puede ayudar a mejorar el pronóstico de los enfermos.

Con el tratamiento psicológico individual se procurará que el paciente aprenda a reconocer situaciones de sobreexigencia o estresantes que puedan "gatillar" la descompensación; se ha de fomentar el cumplimiento riguroso de las indicaciones médicas, independientemente de la mejoría sintomática.

El abordaje individual y familiar y los grupos de autoayuda facilitan la toma de conciencia y le otorgan un grupo de pertenencia, que le permite sobrellevar con más entereza la enfermedad.

#### INDICACIONES

1) Trastorno bipolar mixto, maníaco o depresivo

El litio posee un efecto antimaníaco muy efectivo y específico, con el único inconveniente de presentar un período de latencia de 5 a 14 días desde el comienzo de su acción. Por lo tanto, ante un episodio maníaco severo o ante cuadros de agitación grave es conveniente combinarlo con antipsicóticos.

Actualmente se distinguen los siguientes seis tipos de trastorno bipolar (48):

- a) Tipo I. Episodio depresivo mayor, con manía, que requiere hospitalización (DSM-III-R: trastorno bipolar).
- Tipo II. Episodio depresivo mayor, con hipomanía (DSM-III-R: trastorno bipolar atípico).
- c) Tipo III. Ciclotimia (síntomas depresivos e hipomaníacos frecuentes).
- d) Tipo IV: Trastorno orgánico afectivo (secundario a drogas o enfermedades).
- e) Tipo V. Episodio depresivo mayor, con historia familiar de trastorno bipolar.
- f) Tipo VI. Trastorno unipolar maníaco (DSM-III-R: trastorno bipolar, maníaco).

Los últimos cinco pueden evolucionar con el transcurso del tiempo al tipo I. También han demostrado su eficacia diferentes anticonvulsivantes en el control de la manía aguda. Un episodio depresivo, en un paciente con antecedentes de manía (hipomanía), prioriza el tratamiento con litio solo o asociado a antidepresivos.

## 2) Profilaxis del trastorno afectivo mayor

La eficacia del litio en la prevención de los episodios afectivos oscila entre 60 y 80 %. El término profilaxis implica tanto la reducción de la frecuencia a lo largo del tiempo como de la gravedad de la sintomatología durante la crisis.

Un 20 a 30 % de los pacientes no responden al litio, sea como consecuencia de la aparición de efectos secundarios o bien por pertenecer al grupo de los cicladores rápidos. Se llaman así a aquellos pacientes que presentan un mínimo de 4 episodios al año de enfermedad. Se debe tener en cuenta que los ciclos pueden estar asociados a:

- inducciones medicamentosas (fundamentalmente a la utilización de antidepresivos tricíclicos);
- desórdenes endocrinos (hipotiroidismo clínico o subclínico) y
- enfermedades neurológicas (esclerosis múltiple, trastornos del lóbulo temporal).

En este tipo de pacientes es conveniente la asociación de litio y anticonvulsivantes (carbamazepina, clonazepam, valproatos), clorgilina o levotiroxina (aun en enfermos eutiroideos).

## 3) Depresión resistente

En depresiones resistentes, la adición de litio a los antidepresivos potencia sus efectos (véase el capítulo de "Psicofármacos antidepresivos"). En particular, la asociación a inhibidores de la recaptación de 5-HT, como por ejemplo la sertralina (10).

## 4) Trastorno esquizoafectivo

Cuanto mayor es el componente afectivo, mayor es la posibilidad de obtener buenos resultados con la combinación de antipsicóticos y/o antidepresivos (88).

## 5) Trastornos fronterizos

La asociación más frecuente a la personalidad de tipo *borderline* es el trastorno afectivo, en especial, la distimia, la ciclotimia y la bipolaridad de tipo II; de allí surge la utilidad del litio en esta patología (89).

## 6) Agresividad e impulsividad

La eficacia del litio para controlar estados de agresividad y de hipersexualidad, asociados al estado maníaco, fue informada en los primeros estudios realizados por Cade en 1949. En los últimos años, se publicaron numerosos trabajos sobre su utilidad en la agresividad infantil, adolescente y adulta con retraso mental, epilepsia, psicosis crónicas, lesiones cerebrales orgánicas, y en delincuentes.

El efecto antiagresivo estaría relacionado con la acción del litio en la vía serotoninérgica (40, 41).

En los animales estudiados, la disminución de la serotonina en el tronco cerebral —ya sea por inhibición de la síntesis, lesión de las neuronas centrales o regímenes pobres en triptófano— se acompaña por un aumento de la agresividad. Por el contrario, el aumento de los niveles de serotonina disminuye los comportamientos agresivos espontáneos o inducidos.

Los estudios en humanos han sido realizados con poblaciones claramente diferenciadas, con parámetros y criterios de evaluación (la agresividad) disímiles —muchas veces acompañados por otras medicaciones—, por lo que los resultados no son siempre claros ni inequívocos.

Los tratamientos efectuados en prisioneros violentos (sin enfermedad maníaco-depresiva ni retraso mental) demostraron la eficacia del litio para reducir el número de incidentes en prisión que requerían acciones disciplinarias. Las litemias fueron de 0,6-0,9 mEq/1 durante tres meses (39, 40).

En varios estudios realizados en pacientes con retraso mental, con episodios auto o heteroagresivos, ei litio fue efectivo cuando fracasaron las benzodiazepinas o los neurolépticos. La acción antiagresiva era específica, ya que no modificaba la hiperactividad, los niveles cognitivos ni los movimientos estereotipados. Las litemias fueron de 0,6-1,5 mEq/1 (6, 41).

#### Alcoholismo

Distintos estudios demuestran disminución de los efectos causados por la intoxicación alcohólica (confusión, deseos de continuar bebiendo, trastornos perceptuales y cognitivos, signos de abstinencia) (19, 20, 92).

Su efecto se atribuye a su acción sobre el sistema de transmisión serotoninérgico (48).

Aún se necesitan mayores elementos para avalar su utilidad en el tratamiento del alcoholismo, aunque es de utilidad cuando existen desórdenes afectivos acompañantes (26).

## Síndrome de tensión premenstrual

El litio es de mayor utilidad cuando hay un aumento de peso premenstrual y síntomas afectivos concomitantes (95, 96, 97).

## 9) Granulocitopenias

Dado su efecto estimulante sobre los glóbulos blancos, se lo ha usado en el tratamiento de diferentes tipos de granulocitopenias (idiopática, inducida por fármacos, síndrome de Felty, asociada a poliartritis y esplenomegalia).

## INTERACCIONES

Se recomienda evitar la polifarmacia, ya que los niveles plasmáticos de litio son muy sensibles a diversos fármacos. Se deberá vigilar a los pacientes que reciban medicación cardiovascular y a los ancianos con tratamientos neurolépticos (cuadro 5).

Cuadro 5. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DEL LITIO	
Fármaco	Interacciones con litio
Alcalinos	El bicarbonato de Na inhibe la acción del car- bonato de Li por aumentar la excreción urina- ria de este último.  Los alcalinos se emplean para tratar la intoxi- cación por Li.
Aminofilina	La aminofilina inhibe la acción del carbonato de Li por aumentar la excreción urinaria de este último.
Anfetaminas o similares (dietilpropión, fentermina, mazindol, etc.)	<ul> <li>El Li inhibe la acción anoréxica y estimulante de las anfetaminas.</li> <li>Los anorexígenos potencian la toxicidad neurológica del Li. La disminución de la ingesta en general y la de Na en particular provoca un aumento de la reabsorción renal del Li.</li> </ul>
Antiinflamatorios (diclofenac, fenilbutazona, buprofeno, naproxeno, zulindac, etc.)	Los antiinflamatorios aumentan la concentra- ción plasmática del Li al reducir el clearance; se produce así la potenciación de sus efectos tóxicos.  La acción se debería a una inhibición de las prostaglandinas y al aumento de la reabsor- ción tubular renal.
Benzodiazepinas	La asociación produjo hipotermia en un caso.
Bloqueantes beta-adrenérgicos	Los beta-bloqueantes mejoran el temblor pro- vocado por el Li. Los receptores beta-1 y

	Cuadro 5 (continuación)	
Fármaco	Interacciones con litio	
	beta-2 han sido relacionados con el temblor esencial.	
Carbamazepina	Se ha descrito en algunos casos una interac- ción neurotóxica en enfermos depresivos. En la manía, se ha observado sin embargo una interacción beneficiosa. Se cree que esta inte- racción es mediada por la hormona antidiuré- tica y el metabolismo del Na. El Li inhibe la acción de esa hormona en el nivel renal y la carbamazepina la estimula.	
Diuréticos	<ul> <li>La acetozalamida inhibe los efectos del Li al aumentar su excreción renal por impedir la reabsorción tubular proximal y la alcalinización urinaria.</li> <li>Los diuréticos depletores de Na y K que actúan en el túbulo distal (tiazidas) potencian más los efectos cardiotóxicos y neurotóxicos del Li que los que actúan sobre el asa de Henle (ácido etacrínico, bumetanida) o los que no inhiben la reabsorción tubular de K (amilorida, espironolactona, triamtirene).</li> <li>El Li se reabsorbe con Na en el túbulo proximal y las tiazidas inhiben en el distal la reabsorción de Na y aumentan la excreción de K, Cl y agua. En el tratamiento crónico con tiazidas o regímenes hiposódicos aumenta la concentración plasmática de Li y disminuye su depuración renal.</li> <li>El litio potencia la depleción intracelular de K, lo que puede originar una irritabilidad de conducción miocárdica con los consiguientes peligros de extrasístoles ventriculares prematuros. Este efecto es menos manifiesto con diuréticos no depletores de K.</li> <li>Los diuréticos osmóticos (manitol, urea) o la</li> </ul>	

Cuadro 5 (continuación)		
Fármaco	Interacciones con litio	
	administración de Na y K se utilizan en la intoxicación por Li.	
Fenitoína	<ul> <li>La fenitoína potencia los efectos tóxicos del Li, aun con litemias dentro de rangos tera- péuticos.</li> </ul>	
Iodo	Los compuestos de iodo (incluye las sustancias de contraste radiológico) y los de litio interactúan potenciándose mutuamente los efectos hipotiroideos y bociógenos.  Tanto el Li como el I que se almacenan en la tiroides son capaces de inhibir la producción de triiodotironina y tiroxina, recomendándose evitar este sinergismo.	
Metildopa	La metildopa potencia los efectos del Li pro- bablemente por el aumento de la recaptación neuronal central del Li.	
Neurolépticos	<ul> <li>El uso combinado de Li con clorpromazina, haloperidol, hidroxicina y tioridazina ha presentado, en algunos casos y en dosis altas, variados grados de toxicidad neurológica (sonambulismo, síntomas encefalopáticos como letargia, fiebre, temblores, confusión, extrapiramidalismo, disfunciones cerebelosas, daño cerebral irreversible y disquinesias tardías). Probablemente la interacción tóxica esté más relacionada con los neurolépticos que posean un potente bloqueo dopamínico-adenilciclasa sensible (haloperidol, flupentixol, etc.), ya que es conocida la acción del Li sobre dichos receptores en otros lugares (túbulo renal, tiroides, etc.), lo que haría pensar en un sinergismo tóxico impredecible a nivel del SNC, porque los casos registrados tenían litemias dentro del rango esperado.</li> </ul>	

Cuadro 5 (continuación)		
Fármaco	Interacciones con litio	
Simpaticomiméticos	El Li disminuye la respuesta presora de los simpaticomiméticos directos (noradrenalina metoxamina), así como también la de los de efecto indirecto (anfetamina, metilfenidato efedrina, etc.).	
Tetraciclinas	Las tetraciclinas potencian los efectos tóxicos del Li por aumento de la concentración plas mática, probablemente por una acción nefro- tóxica directa.	

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Abou-Saleh, M.: "Who responds to prophylactic lithium therapy", British J. Psychiatry, 163: 21 (supl.) 20-26, 1993.
- Allan, L. D.; Desai, G. y Tynan, M. J.: "Prenatal echocardiographic screening for Ebstein's anomaly for mothers on lithium therapy", *Lancet*, 2: 875-876, 1982.
- Bone, S.; Roose, S. P. y Dunner, D. L.: "Incidence of side effects in patients on long term lithium therapy", Am. J. Psychiatry, 137: 103-104, 1980.
- Buthc, G. y Smigan, L.: "EEG-changes during lithium therapy: a prospective study", Acta Med. Scand., 216: 101-104, 1984.
- Cohen, W. J. y Cohen, N. H.: "Lithium carbonate, haloperidol and irreversible brain damage", JAMA, 230: 1283-1287, 1974.
- Craft, M.: "Lithium in the treatment of aggression in mentally handicapped patient", British J. Psychiatry, 154: 685-689, 1987.
- Csernansky, J. G. y Hollister, L. E.: "Using lithium in patient with cardiac and renal disease", Hospital Formulary, 20: 726-735, 1985.
- Decina, P. y Oliver, S. A.: "Effect of lithium therapy on glomerular filtration rate", Am. J. Psychiatry, 140: 1065-1067, 1983.
- Dinan, T. G.: "Lithium Augmentation in sertraline resistant depression: a preliminary dose-response study", Acta. Psych. Scandinavica, 88: 300-301, 1993.
- Ehrlich, B. E. y Diamond, J. M.: "Lithium absorption: implications for sustained-release lithium preparations", *Lancet*, 1: 306,1983.
- Granacher, R. P.: "Neuromuscular problems associated with lithium", Am. J. Psychiatry, 134: 702, 1977.

- 12. Haggerty, J. J. y Drossman, D. A.: "Use of psychotropic drugs in patients with peptic ulcer", *Psychosomatics*, 26: 277-284, 1985.
- 13. Hallgren, R.; Alm, P. O. y Hellsing, K.: "Renal function in patients on lithium treatment", *Br. J. Psychiatry*, 135: 22-27, 1979.
- Heng, M. C. Y.: "Cutaneous manifestations of lithium toxicity", Br. J. Dermatol., 106: 107-109, 1982.
- 15. Hyman, S. y Nestler, E.: *The molecular Foundation of Psychiatry*, Washington, American Psychiatric Press, 1993.
- 16. Jefferson, J. W.: "Effects of extremous exercise on serum lithium level in man", *Am. J. Psychiatry*, 139: 1593-1595, 1982.
- 17. Johansen, K. T. y Ulrich, K.: "Preliminary studies of possible teratogenic effect of lithium", *Acta Psychiatr. Scand*, (supl.) 207: 91-97, 1969.
- Johnson, G.: "Lithium and the EEG: an analysis of behavioral, biochemical and electrographic changes", *Electroenceph. Clin. Neurophysio.*, 27: 656-657, 1969.
- Judd, L. L. y Huey, L. Y.: "Lithium antagonizes ethanol intoxication in alchoholics", Am. J. Psychiatry, 141: 1517-1521, 1984.
- Judd, L. L.; Hubbard, R. B. y Huey, L. Y.: "Lithium carbonate and ethanol induced 'highs' in normal subjects", Arch. Gen. Psychiatry, 34: 463-467, 1977.
- 21. Katona, C. L. E.: "Puerperal mental illness: comparison with nonpuerperal controls", *Br. J. Psychiatry*, 141: 444-452, 1982.
- 22. Kessek, J. B.; Verghese, C. y Simpson, G. M.: "Neurotoxicity related to lithium and neuroleptic combinations? A retrospective review", *J. Psychiatry Neurosci.*, 17: 1-5, 1992.
- 23. Kincal-Smith, P.; Burows, D. G. y Davies, B. M.: "Renal Biopsy findings in lithium and prelithium patients", *Lancet*, 2: 700-701, 1979.
- 24. Lahmeyer, H. W. y Gaviria, M.: "Bradycardia persistent diabetes insipidus and tardive diskynesia with lithium intoxication", *Psychiatric J. of the University of Ottawa*, 5: 283-286, 1980.
- Lazarus, G. S. y Gilgor, R. S.: "Psoriasis, polymorphonuclear leukocytes and lithium carbonate: important clue", Arch. Dermat., 115: 1183-1184, 1979.
- 26. Merry, J.; Reynolds, C. M. y Bayley, J.: "Prophilactic treatment of alcoholism by lithium carbonate: a controlled study", *Lancet*, 2: 481-482, 1976.
- Miller, F. y Menninger, J.: "Lithium-neuroleptic neurotoxicity is dose dependent?", J. Clin. Psychopharmacology, 72: 89-91, 1987.
- 28. Mitchel, J. E. y Mackenzie, T. B.: "Cardiac effects of lithium therapy in man: a review", *J. Clin. Psychiatry*, 43: 47-51, 1982.
- National Institute of Mental Health: "Consensus development conference statement. Mood disorders: pharmacologic prevention of recurrences", Am. J. Psychiatry, 142: 469-476, 1985.

- Noorman, T.: "Effects of exercise on serum lithium levels", J. Clin. Psychopharmacology, 7: 434-435, 1987.
- Norman, K. P. y Cerrone, K. L.: "Renal lithium clearance as rapid and accurate predictor of maintenance dose", Am. J. Psychiatry, 139: 1625-1626, 1982.
- 32. Ong, Y. L.: "Lithium levels in white blood cells and their relationship to observed side effects", *Br. J. Psychiatry*, 143: 36-39, 1983.
- Paks, B. R.; Douglas, B. H. y Rawson, J. E.: "The effect of lithium administration on lithium concentration in maternal blood, breast milk, and neonatal blood in subhuman primates", *Pediatr. Res.*, 10: 333, 1976.
- Ramsey, A. T. y Malcolm, C.: "Lithium and the kidney: a review", Am. J. Psychiatry, 139: 443-449, 1982.
- Reisberg, B. y Gershon, S.: "Side effects associated with lithium therapy", *Arch. Gen. Psychiatry*, 36: 879-887, 1979.
- Sarantidis, D. y Waters, B.: "A review and controlled study of cutaneous condition associated with lithium", Am. J. Psychiatry, 143: 42-50, 1983.
- Schou, M. y Weinstein, M. R.: "Problems of lithium maintenance treatment during pregnancy, delivery and lactation", Aggressologie, 21: 7-10, 1980.
- Sellers, E. M.; Cooper, S. D. y Sen, A. K.: "Lithium Treatment of alcoholic withdrawal", Clin. Pharmacol. Ther., 15: 218-219, 1974.
- Sheard, M. H.: "Effect of lithium on human aggression", Nature, 230: 113-114, 1971.
- Sheard, M. H.: "The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man", Am. J. Psychiatry, 133: 1409-1413, 1976.
- Schiff, H. G.: "Lithium in aggressive behavior", Am. J. Psychiatry, 139: 1346-1348, 1982.
- 42. Shou, M.; Baastrup, P. C. y Grof, P.: "Pharmacological and clinical problems of lithium profilaxis", *Br. J. Psychiatry*, 116: 615-619, 1970.
- 43. Schou, M.: "Adverse lithium neuroleptic interactions are there permanent effects?", *Human Psychopharmacology*, 5: 263-265, 1990.
- Sidhu, G. S. y Metha, J.: "Effects of chronic lithium ingestion on nutrient absorption and brush border membrane enzimes in rat intestine", *Journal of Medical Science*, 12: 377-378, 1984.
- Vendsborg, P. B.; Bach-Mortense, N. y Rafaelsen, O. J.: "Fat cell number and weight gain in lithium treated patients", *Acta Psychiatr. Scandinavica*, 53: 355-59, 1976.
- Weinstein, M. R.: "Lithium treatment of women during pregnancy and the post-delivery period", en Johnson, F. N., Handbook of Lithium Therapy, Lancaster, MTP Press, 1980. págs. 421-429.
- 47. Wilbanks, G. D.; Bressler, B. y Peete, C. H.: "Toxic effects of lithium carbonate in a mother and newborn infant", *JAMA*, 213: 865-867, 1970.
- 48. Young, R. y Klerman, G.: "Mania in late life: Focus on age at onset", Am. J. Psychiatry, 149: 867-876, 1992.

49. Zucker, D. K. y Branchey, L.: "Lithium, CNS serotoninergic tone, and intoxication", Am. J. Psychiatry, 142: 886-887, 1985.

#### II. ANTICONVULSIVANTES

Fue el deprimido magnate norteamericano Jacques Dreyfus el primero en utilizar un anticonvulsivante, la difenilhidantoína, como antidepresivo, con un éxito tan rotundo que las versiones afirmaron que invirtió más de quince millones de dólares durante el resto de su vida para probar la utilidad de esta indicación.

Con la buena respuesta obtenida con la carbamazepina en los trastornos maníacos por Okuma en Japón, en 1973, se empezó a pensar en los anticonvulsivantes como un tratamiento alternativo al litio en la enfermedad bipolar (16).

El descubrimiento clínico de que la carbamazepina podía atenuar la fase maníaca inauguró la era de los anticonvulsivantes en psiquiatría.

Los anticonvulsivantes más usados en los trastornos bipolares son, por orden de frecuencia:

- 1) Carbamazepina
- 2) Clonazepam
- 3) Acido valproico, valpromide
- Oxcarbazepina
- 5) Difenilhidantoína

#### CARBAMAZEPINA

La carbamazepina fue considerada la alternativa preferencial del tratamiento anticíclico, cuando existía intolerancia del paciente al litio por sus efectos secundarios, o una patología de base que imposibilitaba su uso.

Actualmente, sabemos que los predictores de una buena respuesta al litio son diferentes de los de la carbamazepina. De allí también la posibilidad de su elección teniendo en cuenta que en los pacientes con trastornos bipolares el carbonato de litio sólo es efectivo en el 20 al 40 %, de manera parcial en el 20 % y sólo en el 10 % en los cicladores rápidos.

Los predictores favorables de la carbamazepina son la existencia de disforia,

los episodios de ciclización rápida (4 o más por año) y la no existencia de antecedentes familiares de bipolaridad, en la primera generación (cuadro 1) (2).

# Cuadro 1. FACTORES QUE PUEDEN PREDECIR UNA RESPUESTA FAVORABLE AL TRATAMIENTO CON ANTICONVULSIVANTES (en especial a la carbamazepina)

- 1) Disforia
- Ciclización rápida (+ de 4 episodios anuales)
- 3) Ausencia de enfermedad bipolar en los familiares de primer grado

## Estructura química y farmacocinética

La carbamazepina tiene una estructura química intermedia entre la imipramina y la promazina: es un tricíclico (dibenzoazepina) con un nitrógeno en el anillo de siete átomos (cuadro 2).

Tiene una vida media de 40 horas, que puede disminuir o variar ostensiblemente por ser muy sensible al aumento de metabolización hepática que pueden producir otras drogas.

Quizá la mejor manera de controlar su dosificación sea logrando una concentración plasmática de 6-12 µg/ml.

Debido a la inducción microsómica hepática y al aumento de su propia degradación, sus dosis deberán incrementarse al cabo de 2 a 8 semanas.

La eficacia de los tratamientos profilácticos prolongados —que han abarcado hasta estudios de siete años de duración— muestra disminución de las recaídas maníaco-depresivas en más de la mitad de los casos. Los efectos adversos de la carbamazepina son menos molestos que los del litio, aunque presenta riesgos de exantemas, agranulocitosis y anemia aplástica (cuadro 3).

Lógicamente, la gravedad de los enfermos, la elección de la carbamazepina luego del litio y la evolución normal de la enfermedad hacen difícil evaluar los resultados.

## Mecanismo de acción

El mecanismo de acción más importante es su acción anticonvulsiva sobre el "efecto kindling" (de actividad propagada) de la amígdala.

La acción antimaníaca se desarrollaría fundamentalmente en el sistema límbico al reducir el *turn-over* de noradrenalina y dopamina (11).

El bloqueo de los canales de sodio y la reducción de la liberación de glutamato producirían la estabilización de la membrana neuronal, responsable de su acción antiepiléptica.

Los mecanismos de tipo GABA-agonista no serían responsables de los efectos anticonvulsivos ni antidepresivos.

La explicación de los mecanismos de acción por el aumento del GABA, por la disminución de la somatostatina como efecto anticonvulsivante, por las acciones agonistas sobre la vasopresina y por la capacidad de inhibir, al igual que el electroshock, las descargas epilépticas provocadas por estimulación eléctrica en el sistema límbico de animales de laboratorio, es aún insuficiente.

Cuadro 3. PRINCIPALES DIFERENCIAS ENTRE LOS EFECTOS ADVERSOS DEL LITIO Y DE LA CARBAMAZEPINA

	Litio	Carbamazepina
Sistema nervioso		
Temblores	++	-
Alteraciones cognoscitivas	+	-
Somnolencia-vértigo-diplopía	-	++
Balance hidroelectrolítico		
Vasopresina	Inhibe	Estimula
Sodio y calcio	-	Disminuye
Polidipsia	+	-
Poliuria	+	-
Aumento de peso	+	-
Piel		
Erupciones y exantemas	-	++
Hígado		
Alteración en el hepatograma	-	+
Sangre		
Anemia aplástica	-	+
Leucocitos	Aumenta	Disminuye
Agranulocitosis	-	1/20.000 casos
Trombocitos	-	Disminuye
Tiroides		
T3	Disminuye	Disminuye
T4	Disminuye	Disminuye
TSH	Aumenta	

La indicación sobre la superioridad de la carbamazepina en las crisis maníacas agudas sigue todavía en discusión.

La prueba de estimulación por el metilfenidato que separa a los enfermos depresivos con respuesta positiva —pasibles de un tratamiento efectivo con antidepresivos desinhibitorios, como la desimipramina— de aquellos otros con respuesta negativa —pasibles de un tratamiento exitoso con antidepresivos sedativos, como la amitriptilina— fue utilizada en pacientes eutímicos con antecedentes maníaco-depresivos.

La carbamazepina o el placebo, administrados antes de la infusión de 30 mg de metilfenidato, no pudieron inhibir la respuesta positiva (desinhibición, aumento de excitación psicomotriz) (21).

## Indicaciones de la carbamazepina

En la actualidad se ha restringido su uso a:

- 1) Profilaxis de la enfermedad maníaco-depresiva.
- Tratamiento asociado a litio, antidepresivos y/o neurolépticos en pacientes resistentes o con recidivas circulares.
- Crisis maníaca aguda.
- 4) Neuralgia del trigémino y dolores paroxísticos.
- 5) Deshabituación alcohólica.
- 6) Deshabituación a sustancias adictivas.
- Antiagresivo.

La mayor proporción de éxitos (70 y 72 %) se obtienen en el período agudo y en la profilaxis del trastorno maníaco. En el primer caso, la comparación se realizó con neurolépticos, litio y placebo; en el segundo, los porcentajes de eficacia se obtienen, con diferentes períodos de evolución, utilizando la carbamazepina sola o en combinación con el litio (2, 15, 19).

En la forma unipolar depresiva, los éxitos fueron sólo del 31 %, y del 53 % en combinación con litio (12).

En cambio, otros investigadores señalan que:

- 1) La efectividad de la carbamazepina es similar a la del litio (6).
- Que es necesario el uso de antipsicóticos en el grupo tratado con carbamazepina.
- 3) La carbamazepina es más efectiva como profiláctica.

Para otros autores, en cambio, la forma más útil de tratamiento es la combinada, modalidad indicada cuando:

- a) existen respuestas deficientes a cualquiera de las dos por separado;
- aparece intolerancia a la dosis efectiva;
- c) falta la obediencia del paciente a las indicaciones médicas;
- d) los enfermos son ciclizadores rápidos, y
- e) es conocido, de forma previa, el beneficio de la combinación (19, 22).

#### Dosis

La dosis de la carbamazepina oscila entre 400 y 1600 mg/día; la concentración útil plasmática es de 6-12 mg/ml. Estos niveles séricos son aún especulativos, y es preferible guiarse por la dosis útil que produzca los mínimos efectos adversos.

## Efectos adversos

Los efectos adversos sobre el sistema nervioso, como mareos, ataxia y diploplía, dependen de las dosis iniciales, por lo que se recomienda comenzar por 200 a 400 mg/día (cuadro 3).

Los efectos más precoces son la somnolencia, a las 24-48 horas, en tanto que la acción antimaníaca no produce el efecto antes de la primera a tercera semana.

Puede producir agranulocitosis (menos de 3000 glóbulos blancos/mm³). Es conveniente diferenciar la disminución de los glóbulos blancos de forma benigna, de la reacción indiosincrásica de agranulocitosis o anemia aplástica (que es rara). El litio puede revertir este efecto, ya que es estimulante medular.

Al producir una inducción enzimática microsómica hepática al cabo de 2-8 semanas, aumenta su propia degradación metabólica y, en consecuencia, su vida media plasmática, por lo que es necesario aumentar la dosis.

Tiene efecto teratogénico; produciría espina bífida y microcefalia.

#### Interacciones

La carbamazepina induce el aumento microsómico hepático con la aceleración de los procesos metabólicos de difenilhidantoínas, cumarínicos y ciertos antibióticos. A su vez, la eritromicina, el propoxifeno, la isoniazida, la eritromicina, la oleoandomicina y los bloqueantes cálcicos (usados como antimaníacos), como el verapamil y el diltiazem, pueden disminuir la depuración de la carbamazepina por la inhibición de las enzimas hepáticas, con el consiguiente aumento de la concentración plasmática y el peligro de toxicidad.

Los efectos neurotóxicos pueden incrementarse cuando se asocia desimipramina, litio, metoclopramida y neurolépticos.

A su vez, la carbamazepina puede disminuir los niveles de haloperidol, anticonceptivos, difenilhidantoína, cumarínicos y antibióticos.

## Asociación carbamazepina-litio

La asociación carbamazepina-litio estaría indicada:

- Cuando existen respuestas deficientes a cualquiera de los dos por separado.
- Cuando aparece intolerancia a la dosis efectiva.
- Cuando falta compliance (es decir, la obediencia del paciente a las indicaciones médicas).
- Cuando los enfermos son ciclizadores rápidos (más de 2 a 4/año).
- 5) Cuando se conoce el beneficio de la combinación (4).

En los casos en los que se use esta combinación, hay que tener en cuenta la neurotoxicidad, con ataxia, visión borrosa y vértigo, que puede aparecer. La concentración plasmática de litio será la habitual, y la de carbamazepina es conveniente que se mantenga en los rangos entre 4,6 y 8,8 μg/ml, ya que hay estudios que demostraron que dentro de estos límites existe un menor riesgo de neurotoxicidad (9).

#### CLONAZEPAM

El clonazepam, descubierto en 1969, siete años después que la carbamazepina y el valproato, estuvo durante muchos años relegado a indicaciones neurológicas (epilepsia mioclónica, espasmos infantiles, enfermedad de Gilles de la Tourette, síndrome de piernas inquietas, espasmos faciales).

Su poderoso efecto sedativo amplió su uso a cuadros de excitación psicomotriz, en especial en los gerontes, al no producir fenómenos expiramidales, como los neurolépticos. Por su acción antinoradrenérgica, se lo indica en la deshabituación de sustancias adictivas, aun cuando éstas fueran benzodiazepinas de grupos análogos.

Últimamente demostró poseer acciones antipánico y antimaníaca (20, 21).

Por su efecto sedante es de utilidad en pacientes que presentan, en la fase aguda maníaca, síntomas de agitación, verborragia y excitación psicomotriz, comprobándose éxitos que oscilan entre el 44 y 66 % (3).

La eficacia del clonazepam —como profiláctico o estabilizador para la manía— está dividida según los autores. En cambio, existe acuerdo en su utilidad en la manía aguda, y como profiláctico de las crisis de pánico con mejores resultados que el alprazolam, ya que no produce tolerancia ni su suspensión induce ansiedad de tipo rebote (cuadro 4) (1).

Además de sus indicaciones como profiláctico o estabilizador para la manía aguda, su uso se extendió a:

- 1) La excitación psicomotriz, principalmente en la adolescencia.
- En casos de agitación psicótica (retardo mental).
- Para lograr efectos sedativos en el síndrome cerebral orgánico de los gerontes.

			Objetivo
Estadio I	(Extrovertido, excitable)	Clonazepam Lorazepam	Asegurar el dormir
Estadio II	(Eufórico, grandilocuente, hiperactividad)	Clonazepam Lorazepam Antipsicóticos	Prevenir agravamiento Disminuir la psicosis
Estadio III	(Paranoide, delirante,	Antipsicóticos Clonazepam	Sedación

Entre los mecanismos de acción que se postulan se señala que potencia la transmisión gabaérgica, incrementa la concentración de serotonina en el nivel sináptico y actúa periféricamente, de forma similar a la glicina. Se ha podido comprobar el aumento del 5-hidroxiindolacético en el líquido cefalorraquídeo, correlacionándose este hallazgo con lo demostrado experimentalmente en el córtex frontal de las ratas, donde apareció un aumento de los receptores serotoninérgicos de tipo 1 y 2. De forma similar a la carbamazepina, inhibe el efecto kindling (6).

Dado su lento tiempo de eliminación (vida media de casi 80 horas), puede administrárselo en 1 a 2 tomas diarias con dosis que oscilan de 1 a 8 mg/día.

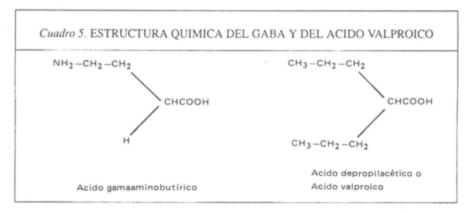
Los efectos adversos más comunes, ataxia y somnolencia, son dosis-dependientes. El efecto paradójico que se observa ocasionalmente con dosis habituales es difícil de predecir y, al igual que para otras benzodiazepinas, es más común en niños y gerontes. Se caracteriza por depresión, reacciones paranoides o hipomaníacas, hostilidad, agresividad, ataques de furia, etcétera. De mucho menor frecuencia son las disfunciones sexuales y la depresión.

Es conveniente vigilar la presión arterial cuando se lo indica en combinación con neurolépticos y antidepresivos, por su potencial efecto sobre la hipotensión postural.

Se ha visto en varios estudios que, en pacientes bipolares tratados crónicamente con neurolépticos, su asociación con el clonazepam permite disminuir sustancialmente las dosis de los primeros. Conviene disminuirla gradualmente, tomando como equivalente 5 mg de haloperidol por 2 mg de clonazepam (20).

#### ACIDO VALPROICO O VALPROMIDE

El ácido valproico es conocido en Europa desde 1966 por sus propiedades progabaérgicas y su efectividad como anticonvulsivante (cuadro 5).



Recientemente, su amida (valpromide) demostró poseer una mayor rapidez de acción, una vida media más corta y un mayor volumen de distribución, en comparación con el ácido valproico. Esta se transforma, luego de su administración oral o parenteral, inmediatamente en ácido valproico (7).

Los valproatos inhiben el catabolismo, activan la síntesis y aumentan los efectos postsinápticos del GABA (cuadro 10, pág. 48) (18).

Si bien no se ha podido demostrar que la patología de los trastornos afectivos depende de un trastorno exclusivo en la transmisión gabaérgica, al igual que otros anticonvulsivantes el valproato tiene eficacia en los cuadros maníacos (6).

Numerosos estudios han demostrado la utilidad de su administración, combinado con litio o carbamazepina, en el período agudo o profiláctico, oscilando su efectividad entre el 56 y 72 %. Sin embargo, como monoterapia, los porcentajes de éxito son menores en la fase aguda, en la fase profiláctica o en los ciclizadores rápidos (5, 11).

Se absorbe rápidamente, luego de la ingestión oral, y alcanza su pico máximo entre 1 y 4 horas, pasando inmediatamente, en más del 90 % de los casos, al sistema nervioso central. La vida media oscila entre las 8 y 17 horas. Su excreción se realiza por vía hepática; produce metabolitos que conservan efectividad anticonvulsivante. No provoca aumento del metabolismo microsomal hepático, sino que, por el contrario, puede inhibir la metabolización de otros fármacos, por ejemplo, la carbamazepina. No existe una buena correlación entre la clínica y su nivel plasmático, pero en concentraciones de 50 µg/ml los depósitos de albúmina comienzan a saturarse.

Los efectos adversos incluyen síntomas neurológicos, como temblor, sedación y raramente ataxia; alteraciones gastrointestinales, como anorexia, náuseas, vómi-

tos, dispepsia y diarrea, y hepatotoxicidad benigna con elevación de las transaminasas (44 %) (12).

Existe una toxicidad de tipo idosincrásica que se atribuye a la formación de un metabolito tóxico en el citocromo P 450. Son 37 los casos informados en el término de 15 años en Estados Unidos (con una incidencia de toxicidad hepática de 1/37.000 en el grupo que recibió valproato, frente a 1/10.000 de hepatotoxicidad general). Los autores señalan factores de riesgo como corta edad, uso de otros anticonvulsivantes y presencia de alteraciones neurológicas diferentes de los de la epilepsia.

De forma más excepcional se presenta alopecía, hiperorexia y trastornos hematológicos.

La respuesta terapéutica aparece después de 1 a 2 semanas de administrar 500 a 1000 mg/día en 4 tomas, tratando de alcanzar un nivel plasmático de 50 a 100 µg/ml.

En general, se debe priorizar su administración en:

- Trastornos afectivos con síntomas psicóticos donde exista intolerancia o resistencia a medicaciones de tipo estándar.
- Historia de accesos maníacos.
- Ciclizadores rápidos.
- Enfermos con trastornos afectivos que presenten síndromes cerebrales orgánicos.
- 5) Pacientes con cuadros mixtos resistentes.

#### OXCARBAZEPINA

La oxcarbazepina, de estructura y perfil farmacocinético similares a los de la carbamazepina, tiene la ventaja de que su vía de metabolización es a través de una glucoronil transferasa, sin interferir con el citocromo P 450 —como lo hace la carbamazepina—, que de forma final induce a un aumento de la actividad microsómica hepática, con el consiguiente aumento del metabolismo de la misma carbamazepina y otras drogas (haloperidol, anticonceptivos, vibramicina, etc.) (16).

Las ventajas de la oxcarbazepina frente a la carbamazepina se deben a la menor incidencia de:

- a) reacciones alérgicas,
- b) efectos adversos como mareo, vértigo y somnolencia,
- c) inducción hepática microsómica y
- d) interacciones con otros fármacos (haloperidol, anticonceptivos, eritromicina, vibramicina, etc.).

La dosis recomendada como monoterapia es de 0,6 a 1,2 g/día, que puede llegar a ser mayor en tratamientos combinados.

Ha demostrado tener una buena efectividad en el período agudo de la manía. Otros autores han propuesto su uso en solución, porque aumenta así su rapidez de acción (10, 25).

Como profiláctico del trastorno bipolar tiene una eficacia similar a la del litio.

#### DIFENILHIDANTOINA O FENITOINA

La difenilhidantoína fue el segundo anticonvulsivante descubierto, alrededor de 1940, luego del fenobarbital. Anula la fase tónica de las convulsiones experimentales del electroshock y las convulsiones de tipo *kindling* (activación propagada).

Se une a la albúmina y a los tejidos nerviosos y se satura rápidamente, lo cual aproxima la dosis terapéutica a la tóxica.

Ello puede ocasionar hipertrofia gingival, reacciones alérgicas cutáneas (eritemas, dermatitis exfoliativas, síndromes lupoides), hirsutismo e interferencia en el metabolismo de la vitamina D. Su uso se ha limitado a casos maníacos o ciclizadores rápidos muy resistentes (14).

## III. BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

## Verapamil

A semejanza de la carbamazepina, se lo considera como fármaco antimaníaco, y se lo administra cuando fracasan los antidepresivos y el litio (6).

Son numerosos los estudios que indican la existencia de una relación entre los cambios del estado afectivo y el metabolismo del calcio. El litio, la calcitonina y la hormona paratiroidea muestran acciones sobre el SNC.

El litio compite en la placa neuromuscular con el calcio, inhibe su captación por el hueso y produce un ligero hiperparatiroidismo.

Los enfermos con trastornos bipolares presentan cambios del calcio en suero y en líquido cefalorraquídeo. Tanto el litio como los bloqueantes cálcicos bloquean la entrada de calcio intracelular cerebral.

El calcio tiene efecto sobre los neurotransmisores: en la presinapsis aumenta su síntesis, y en la postsinapsis estimula la fosforilasa de membrana, lo que sensibiliza los receptores a la norepinefrina. El verapamil no modifica el calcio sérico (23).

La calcitonina, que es un péptido segregado por la tiroides y que se caracteriza por disminuir la concentración plasmática de calcio y provocar anorexia, mejora a enfermos depresivos de tipo bipolar.

La despolarización de células miocárdicas se realiza por dos corrientes iónicas: rápida y lenta. La corriente rápida está caracterizada por el aumento de permeabilidad al sodio (canal rápido), bloqueado por algunos anestésicos locales y por la tetrodotoxina (producida por microorganismos con los que se alimentan los crustáceos y cuya coloración en el mar se llamó "marea roja") que, al bloquear los canales de sodio, inhiben el potencial de acción de músculos y nervios.

La corriente lenta (canal lento) es debida al ingreso de los iones de calcio a través de los poros celulares, y es inhibida por los bloqueadores de los canales de calcio: manganeso, verapamil, nifedipina. Actualmente, se usa una variante de esta última, la nimodipina —que atraviesa de forma rápida la barrera hematoencefálica—, para mejorar los procesos cognitivos de las afecciones demenciales.

El verapamil se ha usado como antiarrítmico y antianginoso. Produce un decremento de la liberación de catecolaminas y, por el bloqueo del calcio, un "efecto estabilizador" de la membrana. Por su alto poder lipofílico, atraviesa la barrera hematoencefálica, y seguramente debe de tener acciones centrales además de las periféricas.

Presenta escasos efectos secundarios (mareos, cefaleas, enrojecimiento, hipotensión, bloqueo aurículo-ventricular). En combinación con el litio puede producir neurotoxicidad y cardiotoxicidad.

Pareciera ser una buena alternativa al litio en pacientes que presentan síntomas maníacos leves o moderados. En los casos severos, su utilidad aún no es clara.

Puede ser utilizado en combinación con antidepresivos.

Las dosis varían entre 160 y 320 mg/día, repartidos durante el día en 2 a 4 tomas.

#### IV. INHIBIDORES DE LA IMAO-A

## Clorgilina

Los IMAO-A elevan los niveles de noradrenalina y serotonina, mejoran el humor depresivo e hiposensibilizan los receptores alfa-2 beta-adrenérgicos (regulación descendente).

La clorgilina produce, en enfermos bipolares, sola o en combinación con litio, una notable disminución de los ciclos, aun en aquellos pacientes resistentes al litio. Las dosis utilizadas, de 5-30 mg/día, impidieron *switches* maníacos y mostraron la "estabilización" sintomatológica de pacientes bipolares.

Como con todos los IMAO, deben seguirse las restricciones dietéticas. No han sido aún comprobados sus efectos profilácticos.

## Cuadro 6. CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DEL EPISODIO MANIACO (DSM-III-R)

- A. Un período delimitado y persistente en el que hay un estado de ánimo anormalmente elevado, expansivo o irritable.
- B. Durante el período de alteración del estado de ánimo, como mínimo se han mantenido presentes de forma significativa 3 de los síntomas siguientes (4, si el estado de ánimo sólo es irritable):
  - 1) autoestima excesiva o grandiosidad;
  - disminución de la necesidad de dormir; por ejemplo, el sujeto se siente descansado después de dormir sólo 3 horas;
  - el paciente está más hablador que lo habitual o necesita hablar continuamente;
  - fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos se suceden a gran velocidad;
  - distractibilidad; por ejemplo, la atención se dirige con facilidad hacia, estímulos externos irrelevantes o poco importantes;
  - 6) incremento de la actividad dirigida hacia un objetivo (tanto social como laboral, escolar o sexual) o agitación psicomotora;
  - implicación excesiva en actividades con una alta posibilidad de consecuencias negativas, sin que ello sea reconocido por el sujeto; por ejemplo, gastar dinero en juergas, indiscreciones sexuales, invertir en negocios absurdos.
- C. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave como para provocar un notable deterioro en la vida laboral, en las actividades sociales habituales o en las relaciones con los demás, o como para requerir hospitalización en prevención de posibles perjuicios para el paciente o para los demás.
- D. Fuera del contexto de la alteración anímica (antes de la aparición de los síntomas y después de que han remitido) no ha habido en ningún momento ideas delirantes ni alucinaciones que hayan durado más de dos semanas.
- E. El trastorno no está superpuesto a una esquizofrenia ni a un trastorno esquizofreniforme ni a un trastorno delirante o psicótico no especificado.
- F. No puede establecerse que un factor orgánico haya iniciado y mantenido la alteración. Nota: El tratamiento somático antidepresivo (por ejemplo, fármacos, TEC), que aparentemente desencadena una alteración del estado de ánimo, no debe ser considerado como un factor etiológico de naturaleza orgánica.

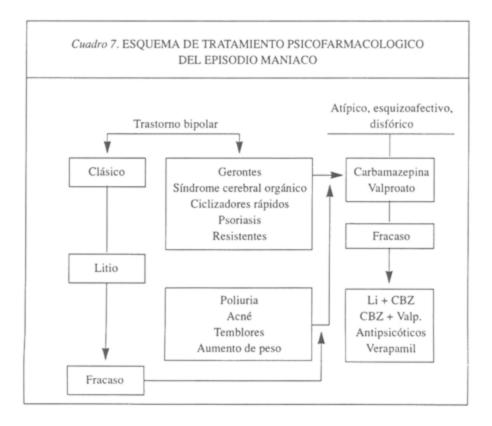
#### V. ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA

## Espironolactona

La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio, calcio y potasio, acción que es bloqueada por la espironolactona en el receptor aldosterónico renal solamente en presencia de aldosterona. Se ha usado en algunos pacientes resistentes al litio como medida profiláctica de la enfermedad bipolar. Los efectos adversos más comunes son trastornos gastrointestinales, ginecomastia y desarrollo de tumores en ratas de laboratorio.

Las dosis oscilan entre 25 y 50 mg/día.

En los cuadros 6 y 7 se pueden observar los criterios diagnósticos del episodio maníaco, según el *DSM-III-R* y un esquema de tratamiento psicofarmacológico, respectivamente.



#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Aronson, T.A.; Shukla, S. y Hirschowitz, J.: "Clonazepam treatment of five Lithium-refractory patients with Bipolar Disorder", American J. Psychiatry, 146: 77-80, 1989.
- Ballenger, J. C.: "The clinical use of Carbamazepine in affective disorders", J. of Clinical Psychiatry, 49: 13-19, 1988.
- Bradjwejn, J.; Shriqui, C.; Koszycki, D. y Meterissian, G.: "Double-blind comparison of the effects of Clonazepam and Lorazepam in Acute Mania", Journal of Cl. Psychopharmacology, 10: 403-408, 1990.
- Cabrera, J.; Albrecth, J. y Muller-Oerlinghausen, B.: "Tratamiento combinado con litio y carbamazepina u oxcarbazepina en la profilaxis de la enfermedad maníaco-depresiva", Revista chilena de Neuro-Psiquiatría, 25: 191-195, 1987.
- Calabrese, J. R.; Delucchi, G. A.: "Phenomenology of Rapid Cycling Manic Depression and its treatment with Valproate", J. Clin. Psychiatry, 50: 3 (supl.), 30-34, 1989.
- Chou, J. C.: "Recent advances in treatment of Acute Mania", J. Cl. Psychopharmacology, 11: 3-21, 1991.
- Chouinard, G.: "Clonazepam in treatment of Bipolar Patients after discontinuation of Neuroleptics", American J. Psychiatry, 146: 1642, 1989.
- Chouinard, G.; Young, S. y Annable, L.: "Antimanic effect of clonazepam", Biological Psychiatry, 18: 451-466, 1983.
- Di Constanzo, E. y Schifano, F.: "Lithium alone or in combination with Carbamazepine for treatment of rapid-cycling bipolar disorder", *Acta Psychiatr. Scandinavica*, 83: 456-459, 1991.
- Emrich, H.: "Studies with Oxcarbazepine (Trileptal) in Acute Mania", Inter. Cl. Psychopharmacology, S: 1 (supl.) 83-88, 1990.
- 11. Fawcett, J.: "Valproate Use in Acute Mania and Bipolar Disorder. An International Perspective", J. Clin. Psychiatry, 50: 3 (supl.) 10-12, 1989.
- Frankenburg, F. R.; Tohen, M.; Cohen, B. M. y Lipinski, J.: "Long Term Response to Carbamazepine: a Retrospective Study", J. Clin. Psychopharmacology, 8: 130-132, 1988.
- McElroy, S. L.; Keck, P. E.; Pope, H. G. y Hudson, J. I.: "Valproate", J. Cl. Psychiatry, 50: 3 (supl) 23-29, 1989.
- 14. Moizeszowicz, J.: "Tratamiento de la depresión resistente", Vertex, Rev. Arg. de Psiquiatría, 2: 1 (supl.) 22-26, 1991.
- Okuma, T. y otros: "Clinical Efficacy of Carbamazepina in Affective, Schizoaffective and Schizophrenia Disorders", *Pharmacopsychiatry*, 232: 127-129, 1988.
- Okuma, T.; Yamashita, T. y otros: "Comparison of the antimanic efficacy of Carbamazepine and Lithium Carbonate by double blind controlled study", *Pharmacopsychiatry*, 232: 143-150, 1990.

- Olpe, H. R. y Schumtz, M.: "Carbamazepine (Tegretol) in Psychiatric Indications: Recent findings on its mechanisms of action", *International Cl. Psychopharmacology*, 1990.
- Pope, H. G.; Mc Elroy, S. L.; Keck, P. E. y Hudson, J. I.: "Valproate in the treatment of Acute Mania", Arch. Gen. Psychiatry, 48: 62-68, 1991.
- Post, R. M.: "Non Lithium Treatment for Bipolar Disorder", J. Cl. Psychiatry, 51: 8 (supl.) 9-19, 1990.
- Santos, A.; Morton, A. W.: "Use of Benzodiazepines to improve management of Mania agitation", Hospital and Community Psychiatry, 40: 1069-1072, 1989.
- Sachs, G. S.; Rosenbaum, J. F. y Jones, L.: "Adjunctive Clonazepam for maintenance treatment of Bipolar Affective Disorder", J. Clin. Psychopharmacology, 10: 42-47, 1990.
- Small, J. G.; Klapper, M.; Milstein, V.; Kellams, J.; Miller, M. J.; Marhenke, J. D. y Small, I. F.: "Carbamazepine compared with Lithium in the treatment of Mania", Arch. Gen. Psychiatry, 48: 915-921, 1991.
- Solomon, L. y Williamson, P.: "Verapamil in Bipolar Illness", Can. J. Psychiatry, 31: 442-444, 1986.
- Trimble, M. R.; Post, R. M. y Pippenger, C. E.: Clinical use of anticonvulsants in psychiatric disorders, Nueva York, Demos, 1989.
- Wildgrube, C.: "Case studies of Profilactic Long Term Effects of Oxcarbazepine in Recurrent Affective Disorders", Int. Clin. Psychopharmacology, 5: 1 (supl.) 89-94, 1990.



## Capítulo 7

## PSICOFARMACOLOGIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

#### INTRODUCCION

La psicofarmacología pediátrica comenzó en 1937, en Rhode Island (EE.UU.), mucho antes que la psicofarmacología clínica de adultos. Fue Bradley quien introdujo el uso de estimulantes (la anfetamina) en niños que presentaban severos trastornos de conducta y agitación. Sin embargo, se necesitaron más de 50 años para comprobar su utilidad (21).

La psicofarmacoterapia en niños y adolescentes constituye una de las áreas más controvertidas de la psicofarmacología. Existen muchas razones para ello (182):

- Las categorías diagnósticas son menos claras que en los adultos. El proceso de maduración y cambio y las distintas etapas del desarrollo condicionan los criterios de normalidad y enfermedad. Por ejemplo, no es patológica la enuresis a los 3-4 años, y en cambio sí lo es en un niño de 10.
- 2) Algunos síntomas pueden ser manifestaciones del proceso de maduración o de un trastorno psiquiátrico subyacente. Es importante considerar la situacionalidad de los síntomas infantiles, mucho más evidente que en los adultos, pues el niño puede presentar el trastorno únicamente en una determinada situación —la casa o la escuela— o mostrarse agresivo e inquieto cuando requiere atención sostenida, sin manifestar signo alguno cuando recibe apoyo.

Esto tiene por consecuencia que los padres (que son los principales informadores) puedan suministrar datos parciales, por lo que la información deberá provenir en lo posible no sólo de ellos, sino también de maestros y profesores. Muchas veces no hay correlación entre lo aportado por los padres y los maestros, y puede haber discordancias aun entre lo informado por cada uno de los padres (128).

- 3) Las dificultades diagnósticas también se manifiestan en la falta de reconocimiento de algunos trastornos, como la depresión, cuya existencia en la niñez se negaba hasta hace poco tiempo. La tasa creciente de suicidios en la población infanto-juvenil recuerda la importancia de este trastorno (172).
  - 4) El crecimiento y los cambios en el nivel fisiológico, que ocurren desde la

primera infancia hasta la adolescencia, son más rápidos y de mayor amplitud que en cualquier otro período de la vida. En razón de estos rápidos cambios psicológicos, conductuales y fisiológicos, es lógico que exista la preocupación de que los psicofármacos puedan alterar los procesos normales del desarrollo.

A pesar de los riesgos potenciales, la utilización juiciosa de los psicofármacos puede proporcionar al clínico un recurso terapéutico para reducir el sufrimiento del niño, permitiéndole afrontar mejor las vicisitudes de su desarrollo (70).

Niños con trastornos de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), que no puedan alcanzar buen rendimiento escolar; con trastornos por angustia de separación, que se manifiesten en fobia escolar; adolescentes deprimidos que contemplen el suicidio como salida a sus conflictos, pueden, a través de una adecuada intervención psicofarmacológica, continuar con su actividad escolar y mejorar su relación con su entorno social y familiar. Entonces, las crisis adolescentes no engrosarán la estadística de los suicidios (13, 172).

Otro motivo de preocupación al administrar psicofármacos es si se predispone a los pequeños pacientes al abuso o dependencia de drogas. Hasta la fecha no se ha comprobado drogadependencia en niños ni adolescentes que recibieron anfetaminas o metilfenidato, como forma de tratamiento (3).

Los principios de una buena práctica psicofarmacológica en el tratamiento de niños y adolescentes son similares a los de la práctica en adultos: debe realizarse un cuidadoso diagnóstico y, si el tratamiento psicofarmacológico está indicado, se usarán los fármacos que beneficien más al paciente con los mínimos efectos adversos.

Deberá tenerse en cuenta, además, que un mismo síntoma puede ser la manifestación de diferentes trastornos, por lo que deberá ser tratado en función del proceso subyacente. Por ejemplo, un niño puede presentar insomnio en el curso de un proceso psicótico, de una depresión o de un trastorno con hiperactividad y, en cada caso, podrá variar el tratamiento (17).

El tratamiento psicofarmacológico debe formar parte de un plan terapéutico global, en el que se tomarán en cuenta todos los aspectos de la vida del niño:

la psicofarmacoterapia deberá estar integrada en este plan terapéutico como coadyuvante de la psicoterapia individual, de la terapia familiar, de las intervenciones educativas, y no debe ser utilizada como una alternativa a todas estas otras intervenciones, de forma aislada, ni recurrir a ella sólo cuando éstas hayan fracasado (13).

Es importante recordar que la totalidad de los niños y la mayoría de los adolescentes son llevados a la consulta por sus padres y, muchas veces, los motivos no están determinados por la gravedad del cuadro sino por la falta de tolerancia de los padres a la conducta o los problemas de su hijo (4).

Esta tolerancia está determinada por el equilibrio emocional, por la salud mental y por el grado de conflicto matrimonial de los padres, entre otras cosas. Es

por ello que la psicopatología y el tratamiento del niño o del adolescente están relacionados con su vida familiar, y la terapéutica deberá plantearse no sólo para el "paciente-problema" sino también "con los padres y para ellos".

### TRATAMIENTO PSICOFARMACOLOGICO

## 1) Principios generales

Antes de iniciar un tratamiento psicofarmacológico se debe realizar una evaluación cuidadosa del niño y su familia, tomando en cuenta los aspectos psiquiátrico, clínico, social, cognoscitivo y educativo.

Es conveniente realizar una historia clínica que incluya antecedentes personales y familiares. Según qué psicofármaco se considere administrar, se deberán solicitar distintos análisis clínicos (cuadro 1).

Es preferible realizar diagnósticos de tipo multiaxial, basados en los manuales del *DSM-IV* o el *ICD-10*, teniendo en cuenta los diagnósticos diferenciales y los factores médicos y neurológicos que acompañen al cuadro clínico (17).

## Cuadro 1. HISTORIA CLINICA PREVIA A LA INDICACION PSICOFARMACOLOGICA

- Historia médica que incluya trastornos renales, cardiológicos, neurológicos, antecedentes convulsivos, uso de medicamentos o dietas que interfieran en la regulación del sodio.
- 2) Hemograma, hepatograma
- 3) Ionograma
- 4) Función tiroidea (T3, T4, TSH)
- 5) Función renal (orina de 24 horas, clearance de creatinina)
- 6) ECG
- 7) EEG
- 8) Ritmos de sueño y alimentación
- 9) Peso, altura, frecuencia cardíaca y presión arterial.
- Escalas de evaluación

En los casos con problemas de aprendizaje, se deberá efectuar una evaluación psicopedagógica, para incluir un plan educativo acorde con las necesidades y posibilidades del niño. Cuando coexistan varios trastornos, como por ejemplo un trastorno por déficit de atención con hiperactividad o con tics (síndrome de Tourette), se dará prioridad a la intervención psicofarmacológica más adecuada: la que actúe sobre los aspectos que más perturban al niño en su vida emocional y social.

Siempre deberá tenerse en cuenta el principio de prima non nocere, y se debe-

rán explicar al niño y a sus padres los posibles efectos adversos que pueda producir, a corto y largo plazo, la medicación prescrita (122).

Se comienza siempre con dosis bajas del fármaco elegido y se las va elevando muy lentamente hasta alcanzar la dosis útil terapéutica. No hay que olvidar que la mayoría de los fármacos tienen un período de latencia de 2 a 6 semanas para actuar o estabilizarse en el organismo. Este período puede ser interpretado por los padres o el médico administrador como falta de respuesta del organismo y llevar a incrementar innecesariamente las dosis.

Estas consideraciones son importantes y necesarias para establecer una buena alianza terapéutica con el niño y su familia. El logro de una buena respuesta al tratamiento depende también de las expectativas favorables o desfavorables, conscientes e inconscientes, respecto de la medicación (efecto placebo positivo o negativo) tanto del niño como de sus padres y, en forma más amplia, del entorno escolar y social.

Además de la respuesta al fármaco del niño y su familia, se deberán evaluar posibles repercusiones sobre el aprendizaje, a través de los informes periódicos de los educadores.

Es aconsejable mantener la medicación durante un mínimo de 6 a 12 meses y, en caso de suspenderla, debe hacerse de forma lenta y paulatina (17).

A continuación se clasifican los psicofármacos de acuerdo con su uso terapéutico. Se han de tener en cuenta las características farmacodinámicas y farmacocinéticas específicas para recomendar las dosificaciones habituales en niños y adolescentes, y se discutirán las categorías diagnósticas y los trastornos para los que se utilicen de acuerdo con la terminología empleada en el *DSM-III-R* (21, 8).

# 2) Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas específicas

Los psicofármacos se clasifican en:

- 1) Estimulantes
- 2) Antidepresivos
- 3) Antipsicóticos
- 4) Carbonato de litio
- 5) Ansiolíticos
- 6) Anticonvulsivantes
- 7) Otros medicamentos (beta-bloqueantes, clonidina, fenfluramina)

Se clasifica a las etapas infanto-juveniles en cuatro períodos, según sus características fisiológicas, y los mecanismos que intervienen en la biotransformación de los fármacos (114):

- Período neonatal: que incluye los prematuros y recién nacidos a término, hasta el primer mes,
- 2) Período infantil: de 1 a 12 meses,

- 3) Período de la niñez: de 1 a 12 años y
- 4) Período de la adolescencia: de 13 a 18 años.

La farmacocinética de los psicofármacos cambia a medida que aumenta la edad, de acuerdo con el desarrollo de las funciones fisiológicas.

Algunos mecanismos metabólicos todavía no están desarrollados en el prematuro y el recién nacido. Por lo tanto, pueden producirse acumulaciones tóxicas de los fármacos si la conversión de las dosis se efectúa teniendo en cuenta solamente el peso corporal y las dosis utilizadas en los adultos (115, 23).

La respuesta a los fármacos durante las primeras semanas de vida varía ostensiblemente, y recién a partir del primer año comienza a asemejarse a la de los adultos.

## a) Absorción

En líneas generales, no existen diferencias notables en la absorción intestinal de niños y adultos. Sin embargo, durante las primeras semanas de vida el peristaltismo es irregular, el pH gástrico fluctúa —adquiere los valores del adulto a los 3 años— y la motilidad gástrica se normaliza entre los 6-12 meses.

Por el aumento del pH en el período neonatal, aumenta la absorción de fármacos con labilidad ácida. La secreción ácida gástrica tendría un patrón bifásico, con una concentración ácida más alta en los primeros 10 días y más baja entre los 10 y 30 días, alcanzándose el límite inferior de los adultos a los 3 meses.

En niños mayores de un año, la absorción de ciertos anticonvulsivantes y de la imipramina está aumentada, mientras que en los neonatos la absorción del fenobarbital está disminuida.

Las enfermedades del tracto gastrointestinal, típicas de la infancia, pueden alterar la absorción de fármacos administrados por vía oral. La absorción por vía intramuscular suele ser errática y estar disminuida, al contrario de la vía subcutánea, que suele ser más rápida y extensa que en los adultos.

## b) Distribución

Es un parámetro que está influenciado por factores dependientes de la edad, como la cantidad de agua corporal, del tejido adiposo y la cantidad y capacidad de unión a proteínas plasmáticas.

Hasta el primer año, la composición corporal difiere sustancialmente de la del adulto. La proporción de agua corporal (total y extracelular) es mayor en el recién nacido; desciende progresivamente hasta alcanzar valores similares a los del adulto a los 12 meses.

También varía el tejido subcutáneo, que es más voluminoso hasta los 9 meses y desciende progresivamente hasta los 6 años, para aumentar nuevamente en la adolescencia.

Estos cambios afectan la distribución de los fármacos liposolubles, como por ejemplo el diazepam.

La biodisponibilidad de los fármacos depende de su unión con las proteínas plasmáticas. Durante las primeras semanas de vida, está disminuida para algunos fármacos, y adquiere los valores de los adultos hacia el primer año.

Hay poca información acerca de la significación clínica de los cambios en la unión proteica. El fenobarbital y la imipramina son dos fármacos con menor afinidad en la unión proteica, mientras que la del diazepam es similar en niños y adultos.

En los neonatos con hiperbilirrubinemia, los fármacos con alta afinidad por las proteínas plasmáticas pueden desplazar la bilirrubina y, en consecuencia, determinar concentraciones tóxicas en el nivel cerebral.

## c) Metabolismo

La capacidad de los recién nacidos para metabolizar los fármacos es baja, aunque está en función de la integridad de los sistemas enzimáticos específicos para cada vía metabólica. Durante el primer año de vida se desarrollan, de manera gradual, los diferentes sistemas enzimáticos; el período perinatal es el más sensible a los efectos deletéreos de fármacos y compuestos (por ejemplo, bilirrubina) que se eliminan por biotransformación hepática (122).

La mayoría de los psicofármacos que se eliminan por vía hepática tiene una vida media más larga, lo que condiciona la reducción de la dosis y el aumento de los intervalos entre las tomas. Por otra parte, si la madre ha recibido inductores enzimáticos durante el embarazo, puede resultar afectada la vida media de los fármacos de la misma familia que el niño tome con posterioridad.

En el caso del diazepam, la maprotilina, el fenobarbital y la fenitoína, existen pruebas de que hay un alargamiento de su vida media plasmática.

Durante el período infanto-juvenil, la metabolización está aumentada, y declina gradualmente a medida que aumenta la edad, con una importante reducción en la pubertad hasta alcanzar los valores de los adultos.

#### d) Excreción

La función renal de los recién nacidos está disminuida, y alcanza valores semejantes a los del adulto sólo a los 6-12 meses de vida. Los psicofármacos, que se excretan en proporciones elevadas por vía renal, deben administrarse con suma precaución en niños de meses.

En general, y a efectos prácticos, se presume que a partir del primer año de vida los niños y los adolescentes requieren dosis más altas de psicofármacos por unidad de peso corporal que los adultos, para alcanzar niveles plasmáticos y eficacia terapéutica similares. Ello se explica por dos factores:

- a) el metabolismo hepático es más rápido y
- b) la filtración glomerular está aumentada en niños, en comparación con los

adultos. Al ser más eficientes los mecanismos de eliminación, la vida media de los fármacos disminuye.

Estas características disminuyen gradualmente durante la infancia. Puede ocurrir un cambio abrupto en la pubertad, y llegar a los niveles del adulto en la adolescencia media tardía. Por esto se debe estar muy alerta a los posibles cambios farmacocinéticos durante la pubertad, y ajustar las dosis. Si en un niño que entra en la adolescencia aparece un cambio en la respuesta terapéutica a un fármaco, es conveniente pedir el dosaje de concentración plasmática (89).

Existen, además, cambios farmacodinámicos (mecanismo fármaco-efector) producidos por la maduración de las vías neurológicas y sus funciones, y cambios farmacocinéticos causados por cambios madurativos en la distribución, el metabolismo y la excreción (14).

Hay algunas evidencias de que, en la niñez, los sistemas catecolaminérgicos (noradrenalina, adrenalina y dopamina) no estarían desarrollados de manera plena, desde el punto de vista anatómico y funcional (136).

La prevalencia relativamente alta del TDAH en niños y la mejoría espontánea, en algunos casos, con el paso del tiempo podrían reflejar cambios madurativos en la función catecolaminérgica.

El hecho de que los niños respondan a la medicación estimulante sin excitación o euforia, respecto de lo anímico, con el agregado de que la manía es rara en esta edad, podría explicarse por la inmadurez de los sistemas catecolaminérgicos y considerado como el resultado de factores farmacodinámicos relacionados con el desarrollo.

Existe una clara relación entre la concentración plasmática y la respuesta clínica a la imipramina en sujetos prepúberes y en adultos con depresión endógena, pero no en adolescentes. Ello se debería al incremento de los niveles de hormonas sexuales, que tendría un efecto negativo sobre la acción antidepresiva de la imipra-

# Cuadro 2. CARACTERISTICAS FARMACODINAMICAS Y FARMACOCINETICAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

(comparativas con las de los adultos)

Absorción	Similar
Distribución (tejido adiposo)	Disminuida
Biotransformación hepática	Aumentada
Excreción renal	Aumentada
Vida media	Disminuida
Dosis requeridas	Mayores
Sistema catecolaminérgico	Disminuido
Sistema serotoninérgico	?

mina. Los IMAO podrían ser particularmente útiles en adolescentes deprimidos que no respondiesen satisfactoriamente a los tricíclicos (24).

Finalmente, existen variaciones farmacocinéticas no sólo entre grupos etarios sino también entre individuos de la misma edad. Por razones genéticas no del todo explicadas, algunas personas pueden ser muy sensibles a una medicación dada (metabolizadores lentos, 5 a 10 % de la población), mientras que otros pueden ser relativamente resistentes o no respondedores (metabolizadores rápidos) (17).

El cuadro 2 resume las características farmacodinámicas y farmacocinéticas más importantes en niños y adolescentes.

#### ESTIMULANTES

Constituyen los fármacos de elección en el trastorno por déficit de la atención con hiperactividad (TDAH); son los más comúnmente prescritos para los niños en los Estados Unidos (18).

Se estima que entre 750.000 y 1,6 millón de niños los utilizan anualmente. Según diferentes estadísticas, su uso varía entre el 0.04 % y el 7 % de la población en edad escolar, con una relación varón/mujer que pasó de 8:1 a 5:1, y se ha registrado un incremento de su empleo en la población de las escuelas secundarias. Esto podría deberse al mayor reconocimiento y tratamiento del TDAH en niños y adolescentes (156, 196).

Se denominan estimulantes por su capacidad de incrementar el nivel de actividad o alerta del SNC. Son fármacos simpaticomiméticos de estructura similar a la de las catecolaminas endógenas (79).

Los estimulantes más utilizados son: dos de acción corta, metilfenidato y danfetamina, y uno de acción más prolongada, la pemolina de magnesio.

# Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas

Se cree que actúan como agonistas directos e indirectos sobre el receptor adrenérgico postsináptico como si fuesen noradrenalina o dopamina. Además, incrementan su disponibilidad por bloqueo de la recaptación y por aumento de la liberación de monoaminas en el nivel terminal presináptico (189).

El *metilfenidato* (utilizado en el 90 % de los casos) es un derivado ciclizado de la anfetamina, sintetizado en 1944, que actúa de manera preponderante sobre la actividad dopaminérgica (cuadro 3).

Un modelo propuesto para explicar los efectos de los estimulantes en el TDAH incluye la influencia inhibitoria de la actividad cortical frontal (predominantemente noradrenérgica) sobre las estructuras inferiores (núcleo estriado), relacionada con la actividad dopaminérgica (197).

# Cuadro 3. CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS DE LOS ESTIMULANTES (modificado de Green, 1991)

	Metilfenidato	D-anfetamina	Pemolina
Metabolismo	Hepático (76 %), ácido ritanílico (inactivo)	Hepático (hidroxi- lación, demetila- ción, deaminación y conjugación)	Hepático (deriva- dos conjugados)
Comienzo del efecto	30-120 min	1-2 hs	semanas
Pico plasmático	1,5-2,5 hs	1-3 hs	2-4 hs
Vida media	2-4 hs	4-6 hs	7-8 hs
Excreción	Renal: 80 % ácido ritanílico (24 hs)	Renal: en orina ácida 80 %; en orina alcalina 3 %	Riñón: 50 % Hígado: 25-40 %

Estudios recientes del flujo cerebral muestran que, durante el tratamiento con estimulantes, se incrementan tanto la actividad en el estriado como las conexiones entre la región órbito-frontal y límbica (110, 111).

La tomografía por emisión de positrones demostró un aumento del metabolismo en las áreas órbito-frontales bilaterales y en las sensoriomotoras parietales izquierdas, luego de una dosis única de metilfenidato. También se observó la supresión de la actividad en el área temporal izquierda (140).

Por su vida media corta deben administrarse en dosis divididas a lo largo del día, con intervalos de 4 horas. Los horarios convenientes para administrar el metilfenidato y la D-anfetamina son antes de partir para el colegio y durante el almuerzo, para asegurar un nivel plasmático adecuado en las horas de escuela (cuadro 3).

Los niños que presentan trastornos por la tarde deberán tomar otra dosis, pero les puede producir insomnio.

La *pemolina*, por su vida media más larga, puede darse en dosis matinal única y tiene menor efecto rebote al atardecer. Su acción terapéutica no aparece antes de las 3 a 4 semanas, debido al gradual incremento de su dosificación.

Se ha descrito la aparición de movimientos coreiformes de cara, tronco y extremidades, y movimientos anormales bucolinguales en niños a los que se les habían prescrito las dosis de pemolina de forma rápida.

La administración de los estimulantes con las comidas no parece afectar su absorción o farmacocinética, y puede evitar la disminución del apetito (efecto anorexígeno) (121).

No se ha demostrado la utilidad del dosaje de niveles plasmáticos de los estimulantes (121, 163).

La tolerancia a los estimulantes no parece estar comprobada, aunque existe la impresión clínica de que los efectos iniciales son más pronunciados. Debido a esto, algunos niños requerirán incrementos en las dosis y, en algunos casos, será necesario cambiar de estimulante (56).

En estudios recientes se observó que cuando se van ajustando las dosis por peso corporal, en función del crecimiento del niño, no disminuyen los efectos terapéuticos, es decir, las dosis permanecen constantes por kg/d (155, 157).

Los estudios iniciales parecerían indicar una diferencia en las dosis requeridas para obtener efectos sobre el aprendizaje y la conducta en niños hiperactivos (disociación entre respuesta cognitiva y social). Específicamente, se consideraba que dosis más bajas de 0,3 mg/kg de metilfenidato producirían la máxima mejoría sobre el aprendizaje, mientras que las dosis más altas eran beneficiosas para los trastornos de conducta con detrimento sobre el aprendizaje (174).

Estudios actuales, por el contrario, han demostrado que las dosis entre 0,3 y 1,0 mg/kg mejoran, de forma óptima, tanto el desempeño académico-cognitivo como el conductual (198).

Las dosificaciones se pueden observar en el cuadro 4.

	Metilfenidato	D-anfetamina	Pemolina
Dosis			
— inicial (mg/d)	5-10	2,5-5	20
— diaria (mg/d) (mínima-máxima)	10-60	10-40	20-120
— diaria (mg/kg)	0,3-1,0	0,3-1,5	1,0-2,5
— incrementos	5-10	2,5-5	20
	cada 3 días	cada 3 días	cada 7 días
Posología	1 a 3/día	1 a 3 /día	1/día
Presentación NR	Ritalina	Dexedrina	Tamilan
(comprimidos)	10 mg (recetario	5 mg	20 mg

## Indicaciones

- Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), con o sin epilepsia, en niños y adolescentes (posiblemente también sea eficaz en el del adulto)
- Retraso mental con TDAH
- Autismo con TDAH
- Narcolepsia
- Obesidad
- Depresión resistente
- · Demencia por sida

Cuadro 5. MANEJO CLINICO DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS ESTIMULANTES			
Efectos adversos	Manejo		
Anorexia Náuseas Adelgazamiento	Administrarlos con las comidas. Con pemolina, control de función hepática cada 6 meses (2 % de hepatitis, reversibles). Usar suplementos calóricos.		
Reducción de los incrementos de la talla	Interrupciones temporarias: fines de semana, en vacaciones. Medicaciones alternativas.		
Insomnio Pesadillas	Administrarlos temprano. Discontinuar la toma vespertina. Otras medicaciones: antihistamínicos, clonidina, antidepresivos.		
Efecto rebote	Usar los de acción prolongada. Medicaciones alternativas.		
Irritabilidad	Reducción de las dosis. Investigar momento de aparición (pico o retirada plasmática). Evaluar comorbilidad. Otras medicaciones (litio, anticonvulsivantes, antidepresivos).		
Disforia Excitación	Evaluar comorbilidad. Reducción de las dosis. Otras medicaciones (litio, anticonvulsivantes, anti- depresivos).		

## Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes son las alteraciones del sueño (dificultad para conciliar el sueño) y la disminución del apetito (que se controla con cambios en los horarios de administración del fármaco). Sólo en un 3,6 % de los niños fue necesario suspender el tratamiento por los efectos adversos.

En el cuadro 5 se observan los efectos adversos más frecuentes y la manera de contrarrestarlos en la clínica.

Otros efectos adversos menos frecuentes son: alteraciones del estado de ánimo, tendencia al llanto, sensibilidad emocional, cefaleas, molestias abdominales, somnolencia y fatiga (12, 98).

Puede haber leve aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, sin importancia clínica (96, 22).

Se ha visto la aparición de psicosis tóxica (con alucinaciones visuales) cuando se los administra en dosis altas de forma rápida. Este tipo de psicosis difiere de la exacerbación de los síntomas psicóticos de la esquizofrenia (por lo que debe evaluarse cuidadosamente para descartar un trastorno psicótico previo) (19).

El tratamiento con estimulantes durante el período de latencia infantil no influye sobre la estatura que alcanzará el niño en la adolescencia; casi todos los casos llegan a los valores pronosticados de acuerdo con la estatura de los padres.

Sin embargo, se ha comprobado que los estimulantes pueden producir un pequeño retraso en la velocidad de crecimiento, que se compensa durante las interrupciones de los fármacos.

En caso contrario, se deberá considerar una medicación alternativa (99, 100).

## Contraindicaciones

Están contraindicados en casos de ansiedad intensa, agitación, procesos psicóticos, hipersensibilidad conocida, síndrome de Tourette, tics motores.

#### Interacciones

En el cuadro 6 se observan las interacciones más comunes.

# Toxicidad y sobredosis

Los estimulantes son fármacos seguros, con una dosis letal media (LD 50), de 367 mg/kg por vía oral para el metilfenidato, y de 55 mg/kg para la anfetamina (47).

No se ha comprobado su potencial adictivo en niños y adolescentes con TDAH; la más euforizante es la anfetamina, seguida por el metilfenidato y la pemolina (83, 109).

	TERACCIONES DE LOS ESTIMULANTES icado de Wilens y Biederman, 1992)
Medicación	Efectos
Antihipertensivos Anticoagulantes	Aumento del nivel plasmático.
IMAO	Potenciación. Crisis hipertensivas. Disminución del metabolismo de los estimulantes.
Antidepresivos Tricíclicos	Potenciación de efectos.  Aumento de los niveles plasmáticos de los tricíclicos.
IRSS	Potenciación de efectos.  Aumento de los niveles plasmáticos de los estimulantes.
Antihistamínicos	Reducción del efecto estimulante.
Anticonvulsivantes	Aumento de los niveles plasmáticos de los anticon- vulsivantes.  Disminución de la absorción de los estimulantes.
Antiasmáticos	Potenciación de efectos (palpitaciones, taquicardia, vértigo, agitación). Usar aerosol o inhalaciones, <i>no</i> por vía oral.

En el cuadro 7 se resumen las principales características de los tres estimulantes más usados.

#### ANTIDEPRESIVOS

Los usos actuales más comunes de los antidepresivos son los trastornos del ánimo y la ansiedad, el déficit de la atención con hiperactividad y la enuresis.

Los antidepresivos más estudiados son los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) y los tricíclicos (TC), entre éstos, en especial la imipramina.

Estimulantes	Ventajas	Desventajas
Metilfenidato	Más común     Mejor estudiado     Reduce hiperactividad	Vida media corta     Mayores dosis     Rebote vespertino
Pemolina	Una toma diaria     Baja potencia adictiva	Toxicidad hepática     Insomnio     Menor eficacia
D-anfetamina	Bajo costo     Mayor duración de acción	Anorexia     Alta potencia adictiva     "Mal vista"

Actualmente han aparecido nuevos antidepresivos de segunda y tercera generación (mianserina, maprotilina, amoxapina, trazodone, amineptino) y los inhibidores selectivos de la recaptación serotoninérgica (IRSS) como la fluoxetina, la sertralina y la paroxetina. Sobre estos últimos aún no existe suficiente información sobre su uso, eficacia y toxicidad en niños y adolescentes.

En el capítulo 5 se puede encontrar su clasificación y mecanismos de acción. Aquí analizaremos su uso específico en niños y adolescentes.

# Consideraciones farmacodinámicas o farmacocinéticas

Algunos estudios sugieren que los antidepresivos tricíclicos serían menos efectivos en niños y adolescentes que en adultos. Ello se atribuye a las diferencias en el medio hormonal del cerebro y a la maduración incompleta de los sistemas de neurotransmisión involucrados en el control del afecto, además de las diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas.

Los fármacos utilizados, en la mayoría de los estudios, son inhibidores puros o que actúan de manera preponderante sobre la recaptación noradrenérgica.

Por ejemplo, la nortriptilina y la desimipramina, los tricíclicos más estudiados, son compuestos relativamente noradrenérgicos puros. En cambio, con respecto a la imipramina y a la amitriptilina, una vez metabolizados sus compuestos originales por vía hepática, quedan más metabolitos con actividad noradrenérgica, siendo la relación final entre la actividad noradrenérgica y serotoninérgica más alta que la que se observa en adultos. Esta variación es significativa, porque el sistema noradrenérgico no se desarrolla totalmente anatómica ni funcionalmente hasta la adultez. En consecuencia, fármacos con acciones adrenérgicas no pueden desarrollar un efecto completo (153, 72, 173, 181).

En la adolescencia existe un período con altos niveles de cetosteroides, que tienen efectos significativos sobre el sistema noradrenérgico central (149). En consecuencia, si bien la depresión en niños y adolescentes sería etiológicamente similar a la de los adultos, la respuesta clínica a los antidepresivos es menor, cuando se la compara con la de los adultos.

Los tricíclicos se metabolizan más rápidamente en niños y adolescentes que en adultos.

Existe menor unión a las proteínas plasmáticas que en adultos (137, 57).

La biotransformación hepática de los TC implica mecanismos de oxidación, hidroxilación y dimetilación. En los adultos existe una amplia variación interindividual (hasta 30 veces) en los niveles plasmáticos para una dosis dada. Esto mismo ocurre en los niños, con un 5-10 % aproximadamente de "hidroxiladores lentos", que por lo tanto tienen una vida media muy prolongada (137, 57, 171, 133, 151, 132).

Siempre es conveniente indicar las tomas de manera fraccionada, varias veces en el día, para evitar las oscilaciones en las concentraciones plasmáticas, como resultado del rápido metabolismo. El control de los niveles plasmáticos puede ayudar a diferenciar los metabolizadores lentos —que tendrán niveles tóxicos con dosis bajas— de los metabolizadores rápidos —que requerirán de mayores dosis para alcanzar un nivel terapéutico eficaz— (154).

Los niños tienen una mayor capacidad hepática en relación con su talla; por ello metabolizan más rápidamente los fármacos que utilizan esa vía y requieren de dosis relativas mayores que en los adultos (2-3 mg/kg); en ciertos casos se deberá llegar hasta 5 mg/kg/día (57, 128).

La vida media de los fármacos es más corta que en los adultos, y requieren de un mayor tiempo de administración para tener efectos terapéuticos. A diferencia de lo observado en los adultos, cuyo tiempo de latencia varía de 2 a 4 semanas, en los niños a veces se ha de esperar hasta 4 o 6 semanas (135).

En los adultos, debido al mayor volumen del tejido adiposo, los fármacos y sus metabolitos se almacenan durante más tiempo. Por eso los niños están más expuestos a los fenómenos de abstinencia, cuando se discontinúan los antidepresivos de manera abrupta.

Se debe descartar el fenómeno de abstinencia por omisión de alguna dosis, en un niño que presenta un cuadro de tipo gripal, con síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor de estómago, malestar general, cefalea, fiebre, decaimiento) (67, 68).

La discontinuación de los antidepresivos tricíclicos se debe hacer de forma gradual, en un período mínimo de 2 semanas.

Niño Nº

 $12.8 \pm 1.6$ 

 $18,5 \pm 1,5$ 

 $18,8 \pm 2,7$  $20,1 \pm 1,8$ 

Por las grandes variaciones interindividuales en la metabolización de los TC, la administración de dosis fijas no es del todo conveniente: en los metabolizadores rápidos no habrá respuesta, y los lentos presentarán toxicidad.

En el cuadro 8 se observan las amplias variaciones interindividuales en el nivel plasmático de nortriptilina para una dosis fija.

Cuadro 8. VARIACIONES DE I DE NORTRIPTILINA EN (DOSIS FIJA (tomado de 0	NIÑOS DE 6 A DE 20 MG)	5 A 10 AÑOS
Nortriptilina	Niño	Nortriptilina
plasmática (ng/ml)	Nº	plasmática (ng/ml)

10

 $48.3 \pm 8.3$ 

 $61,3 \pm 6,7$  $68,1 \pm 14,2$ 

 $69.6 \pm 12.4$ 

 $79,0 \pm 10,9$ 

0	45,5 ± 6,9			
Se han real	lizado tablas que permiten p	redecir, 24 ho	ras después de la adminis-	
	dosis única, la respuesta a p			
El objetivo más	s importante de estas tablas	es prevenir la	toxicidad en el niño meta-	
bolizador lento	(no existe manera de detec	tarlos previan	nente) (cuadro 9) (67).	

Cuando no es posible dosar los niveles plasmáticos, algunos autores sugieren dosis de antidepresivos dos a tres veces por día, para evitar un pico plasmático ele-

DE LA CONCENTRA	NORTRIPTILINA PREDECIBLE A PARTIR ACION PLASMATICA, LUEGO DE 24 HS CA DE 25 MG, EN NIÑOS DE 5 A 9 AÑOS
Nortriptilina plasmática (ng/ml)	Dosis total diaria sugerida (mg/d)
6-10	50-75
11-14	35-40
15-20	25-30
21-25	20

vado: comenzar con 1,0 mg/kg (10 a 25 mg) y ajustar lentamente la posología mediante aumentos del 20 % cada 4 o 5 días.

Se debe realizar un ECG basal antes de comenzar el tratamiento y con cada incremento de dosis, hasta un máximo de 5 mg/kg (sin que se exceda la dosis total, de 300 mg/d) (67, 68).

Los valores del ECG no deben exceder los intervalos PR y QRS de 0,21 y 0,12 segundos respectivamente; la frecuencia cardíaca no debe ser mayor que 130/minuto y la presión arterial, de 130/85 mm de Hg (cuadro 10) (154).

	CES EN EL ECG QUE DEBEN SER OBSERVADOS DMINISTRAN ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES (modificado de Weller, 1993)
Intervalo PR	No debe exceder 0,21 segundos (0,18 seg en menores de 10 años y 0,20 seg en mayores de 10 años)
Intervalo QRS	No debe exceder 0,12 segundos o aumentar 30 % del valor basal
Frecuencia cardíaca	No debe exceder 130/minuto
Presión arterial	No debe exceder 130/85 mm de Hg

Hasta el momento se han informado cinco casos de muerte súbita en niños y adolescentes tratados con tricíclicos. El primer caso, en 1974, fue una niña de 6 años tratada por fobia escolar con imipramina en dosis altas (14,7 mg/kg/día) (69). Más recientemente, cuatro niños que recibían desimipramina en dosis terapéuticas normales fallecieron mientras realizaban ejercicios físicos. Si bien estas muertes no han quedado explicadas, deben alertar sobre los riesgos de no dosar los niveles plasmáticos de los antidepresivos (18, 67, 130, 144).

Algunos autores concluyeron que los niveles plasmáticos de imipramina y desimipramina de 125 a 250 ng/ml eran eficaces y seguros (134).

Los niveles plasmáticos recomendados para la nortriptilina son de 60 a 100 ng/ml, y para la desimipramina, entre 100 y 300 ng/ml (con dosis que oscilan entre 2,5 y 5 mg/kg/día) (16, 68).

La clomipramina tiene una vida media larga que, para una dosis única de 150 mg, es de 32 horas. Su principal metabolito, la desmetilclomipramina, puede llegar a las 69 horas. Recientemente se ha probado su uso en niños mayores de 10 años

para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), en dosis iniciales de 25 mg/d, hasta un máximo de 3 mg/kg/d (51).

Los IMAO no se recomiendan en el tratamiento de niños y adolescentes por las graves interacciones con otros fármacos y el incumplimiento de las restricciones alimentarias que, según algunos autores, se producen en un 30 % (intencional o accidentalmente). Estarían indicados cuando no haya respuesta satisfactoria a los tricíclicos o en las depresiones atípicas (152).

Con respecto a los inhibidores selectivos de la recaptación serotoninérgica (IRSS), no se ha probado aún su uso en niños y adolescentes, pues no se ha establecido su seguridad ni su eficacia.

La *fluoxetina* tiene una vida media muy larga, de 2 a 3 días, y de 7 a 9 días para su metabolito principal, la norfluoxetina, por lo que su estado de equilibrio se logra en 4 a 5 semanas.

Los IRSS estarían indicados en niños y adolescentes con depresión o con trastornos obsesivo-compulsivos que no toleran los tricíclicos por sus efectos adversos (169).

En el cuadro 11 se indican algunos niveles plasmáticos terapéuticos establecidos para niños y adolescentes.

		MATICOS TERAPEUTICO NIÑOS Y ADOLESCENT	
	Enuresis	Depresión mayor	TDAH
Clomipramina Imipramina Nortriptilina Desimipramina	20-60 ng/ml 80-225 ng/ml	125-250 ng/ml 60-100 ng/ml	< 300 ng/m

#### Indicaciones

- Depresión mayor
- · Trastorno bipolar depresivo
- TDAH
- · Fobia escolar
- Ansiedad de separación
- Trastorno por evitación
- Trastorno por ansiedad tipo adulto (ataques de pánico, agorafobia)
- Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)
- Bulimia-anorexia
- Síndromes dolorosos

- · Cefaleas intensas
- Trastornos del sueño (narcolepsia, apnea del sueño, parasomnias: terrores nocturnos, sonambulismo, pesadillas)
- · Síndrome de Tourette

Los efectos adversos, contraindicaciones e interacciones son similares a los de los adultos.

Es necesario acotar que los efectos anticolinérgicos pueden disminuir la producción de saliva y facilitar la aparición de caries, por lo que se debe recomendar el control odontológico periódico.

En pacientes con alteraciones cardiovasculares o antecedentes familiares de muerte súbita, es necesario un estricto control electrocardiográfico.

En pacientes con historia de convulsiones, debe vigilarse su administración debido a que reducen el umbral convulsivo.

En el cuadro 12 se observan las dosificaciones usuales de los antidepresivos en niños y adolescentes.

Cuadro		N DE LOS ANTIDEPR ADOLESCENTES	ESIVOS
Antidepresivo	Dosis inicial	Incrementos	Dosis diaria (Mn-Mx)
Tricíclicos	1 mg/kg	20 % cada 4-5 días	1-5 mg/kg 25-300 mg
IMAO	0,5 mg/kg		0,5-1 mg/kg 10-40 mg
Fluoxetina	5-10 mg/d		20-80 mg(?)
Sertralina Paroxetina		No se han estable los márgenes de la p	

#### ANTIPSICOTICOS

A diferencia de los adultos, donde la principal indicación de los antipsicóticos es la psicosis, en los niños se los suele indicar, además, en los trastornos no psicóticos.

El mayor conocimiento de las disquinesias tardías y los efectos adversos sobre los procesos cognitivos han circunscrito su prescripción. Son los fármacos de primera elección en la esquizofrenia, el trastorno autista y el síndrome de Tourette. Se utilizan también en niños severamente agresivos y con trastornos de conducta (30, 74, 193).

## Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas

A pesar de que existen pocos datos disponibles, parecería que los niños y adolescentes son más sensibles que los adultos a los efectos terapéuticos y a los efectos adversos.

Los niños y los adolescentes metabolizan y excretan con más eficiencia los antipsicóticos que los adultos, pues con dosis comparables aparecen menores concentraciones plasmáticas. Pero, a pesar de su metabolización más rápida, no se requieren dosis más altas (116, 117).

Algunos autores encontraron grandes variaciones en la concentración plasmática de la clorpromazina para una dosis dada y niveles plasmáticos 2 a 3,5 veces más bajos en niños y adolescentes que en adultos para una determinada dosis por kg de peso corporal.

La mejoría clínica en estos niños comenzaba con niveles plasmáticos de clorpromazina de 30 ng/ml; el rango óptimo se encuentra entre los 40 y 80 ng/ml (para los adultos se considera entre 50 y 300 ng/ml). También se observó que los niveles plasmáticos de clorpromazina declinaban a lo largo del tiempo en pacientes tratados con dosis fijas, tal vez por autoinducción enzimática (145, 146).

En general, no se recomienda en niños y adolescentes la vía intramuscular o intravenosa. La vía intravenosa puede ser cardiotóxica si la inyección es muy rápida y la extravasación puede producir necrosis tisular. La vía intramuscular puede ser muy irritante.

Tampoco se recomiendan los preparados de depósito, pues no se conocen ni su eficacia ni su seguridad en este grupo etario. Podrían estar indicados en adolescentes con poca *compliance* a los neurolépticos clásicos.

Debido a la vida media larga de los neurolépticos se recomiendan dosis una o dos veces al día. Aunque químicamente son muy distintos, con dosis equivalentes parecerían tener una respuesta similar; sin embargo, algunos pacientes responden mejor a algunos que a otros (7, 46, 112).

La clozapina, antipsicótico atípico, ha resultado eficaz en el 30-50 % de pacientes en los que fracasaron otros neurolépticos (113, 170).

## Dosificación

En general, las dosis terapéuticas que se requieren para los trastornos no psicóticos son más bajas que para los psicóticos.

#### HALOPERIDOL

#### Está indicado en:

- síndrome de Tourette y autismo infantil: 0,5 a 4 mg/d,
- conducta agresiva: 1 a 6 mg/d,
- esquizofrenia: 2 a 16 mg/d (30, 193).

La respuesta clínica y los efectos adversos, más que la edad y el peso, deberán ser la guía para ajustar la dosificación.

Se debe comenzar con las dosis más bajas posibles e incrementar gradualmente dos veces por semana.

Al principio, es conveniente dividir las dosis para evitar las distonías agudas. Luego se podrá indicar una dosis única por la noche para evitar la sedación diurna.

Es conveniente esperar como mínimo 4 a 6 semanas para obtener una respuesta terapéutica en un trastorno psicótico.

Antipsicóticos	Dosis Dosis diaria (mg/d)		
	(mg/d)	Niños	Adolescentes
Clorpromazina Tioridazina Levomepromazina	10-25	10-200	50-600 6 mg/kg/d)
Trifluoperazina	0,5-1	2-20 (0,1-	4-40 0,5 mg/kg/d)
Haloperidol	0,25-0,5	1-6 1-16 (0,04-0,21 mg/kg/d)	
Pimozida	1 (por sus efec	6-10 10-20 ctos cardiotóxicos no exceder 0,3 mg/kg/d)	

En el cuadro 13 se pueden observar las dosificaciones de los neurolépticos en niños y adolescentes.

#### Indicaciones

- · Trastornos psicóticos (esquizofrenia, psicosis tóxica)
- Síndrome de Tourette
- TDAH resistente
- Agresión y autoagresión e hiperactividad en los trastornos de conducta y en los trastornos del desarrollo con retraso mental
- Autismo
- Manía aguda
- Anorexia nerviosa
- · Inestabilidad emocional en trastornos de la personalidad.

Los *efectos adversos* y su manejo ya fueron descritos en el capítulo correspondiente. En general, se previenen incrementando lentamente las dosis. No deberán administrarse agentes antiparkinsonianos de forma profiláctica (cuadro 14).

DE LOS EFECTOS E		ON Y TRATAMIENTO S DE LOS ANTIPSICOTICOS SCENTES	
Efecto extrapiramidal	Comienzo	Tratamiento	
Distonía aguda	1-12 hs	Difenhidramina 25 mg Biperideno 2 mg	
Parkinsonismo	2-3 semanas	Biperideno 2 mg	
Acatisia	5-60 días	Propranolol 0,5 mg/kg Clonazepam 1 mg	

- · Se previenen incrementando lentamente las dosis.
- · No administrar agentes antiparkinsonianos en forma profiláctica.

Las distonías agudas (tortícolis, crisis oculógiras, distonías de lengua, esófago, tronco) aparecen precozmente, luego de 1-12 horas de administrado el fármaco o incrementada la dosis. Se puede administrar un anticolinérgico, como la difenhidramina (25 mg) o el biperideno (2 mg).

Los síntomas parkinsonianos (bradiquinesia, temblor, inexpresividad facial,

signo de la rueda dentada) aparecen a las 2-3 semanas de tratamiento; son raros en preescolares, pero más frecuentes en niños mayores y adolescentes.

En un estudio, el 34 % de los niños y los adolescentes (entre 10 y 18 años) presentaron síntomas que desaparecieron al disminuir la dosis (141).

La acatisia aparece generalmente entre los 5-60 días, en el 1,2 al 11 % de los niños, y su incidencia aumenta después de los 20 años. Primero se debe intentar disminuir la dosis (a veces es difícil reconocer la acatisia y se tiende a aumentar las dosis, por confundirse con los síntomas de agitación y ansiedad psicótica).

No suele responder a los anticolinérgicos y sí en cambio al propranolol, un antagonista beta-adrenérgico de acción central (0,3-1,2 mg/kg/d), y a las benzodiazepinas de alta potencia, como el clonazepam (8).

Los niños parecen ser menos vulnerables al desarrollo de disquinesias tardías (DT), pero igualmente hay que ser cuidadosos con la administración prolongada de neurolépticos.

En estudios realizados en Estados Unidos se comprobó que desarrolló disquinesias tardías el 30 % de niños autistas tratados con haloperidol, en el 20 % mientras recibían haloperidol, y en el 80 % restante al discontinuarse la medicación.

En este último grupo, la DT apareció entre 4 y 34 días (promedio: 14 días) de discontinuada o disminuida la dosis del haloperidol.

Los movimientos cesaron espontáneamente a los 7 días y, en algunos casos, duraron hasta 7 meses y medio. Todas eran DT reversibles (31).

En un estudio más reciente otro autor encontró que el 12 % de los adolescentes (14-18 años) desarrolló DT (141).

Otro fenómeno asociado a la interrupción de los antipsicóticos es la psicosis de supersensibilidad o exacerbación de los problemas de conducta, de la irritabilidad o de la agresividad en niños y adolescentes no psicóticos que presentan retraso mental (97).

Ocurren generalmente entre la primera y segunda semana de retirado el neuroléptico. Una forma de reducir estos "síntomas de abstinencia" consiste en disminuir muy lentamente los antipsicóticos a lo largo de varios meses.

También deberá tenerse en cuenta la disminución del umbral convulsivo con los neurolépticos de baja potencia (en especial, con la clorpromazina), en particular en niños con retraso mental (179).

Se han informado casos de muerte súbita, pero no han sido establecidos con certeza, sobre todo con fenotiazinas de baja potencia. Especialmente con la tioridazina se han encontrado anormalidades cardiológicas como aumento de la frecuencia cardíaca, trastornos de la repolarización, prolongación de los intervalos PR, QT, de la onda T y depresión del segmento ST. Salvo cuando se trata de niños con enfermedad cardíaca preexistente, estos fenómenos carecen de importancia clínica.

La pimozida también produce cambios en el ECG, en el 25 % de los niños, a la semana del tratamiento (inversión de la onda T, ondas U, prolongación del QT y

bradicardia), con riesgo de arritmias graves, por lo que la dosis no debe exceder de 0,3 mg/kg/d (164).

No se ha comprobado que los neurolépticos afecten los procesos cognitivos y de aprendizaje, salvo que por la sedación interfieran el estudio.

Los neurolépticos tienen índice terapéutico muy alto (relación entre dosis tóxica y terapéutica). La sobredosis, accidental o voluntaria, no suele ser letal, excepto con la tioridazina y la pimozida, por su cardiotoxicidad (49, 66).

#### CARBONATO DE LITIO

A pesar del amplio uso del carbonato de litio en los adultos, existen pocos estudios bien documentados respecto de su empleo en niños y adolescentes. La indicación más importante es en el tratamiento de los trastornos bipolares infanto-juveniles de tipo maníaco, en su forma aguda y/o profiláctica (104).

También se lo ha usado en el tratamiento y la profilaxis de la depresión mayor (unipolar y bipolar), los trastornos esquizoafectivos y los trastornos de conducta con agresividad (26, 75).

## Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas

El litio se absorbe rápidamente por vía oral, y los picos plasmáticos se alcanzan entre la primera y tercera hora después de su ingestión.

No se une a proteínas plasmáticas y se excreta enteramente por el riñón, sin metabolización.

Diversos estudios farmacocinéticos demuestran que el *clearance* renal es mayor en niños que en adultos, por lo que la vida media del litio es más corta, y se requieren dosis más altas para obtener niveles plasmáticos terapéuticos (57, 185).

Tarda 5 a 7 días en alcanzar el estado de equilibrio, y las litemias deberán realizarse al principio en forma semanal (por lo menos, las cuatro primeras semanas), siempre 12 horas después de haber tomado la última dosis.

Cuando los niveles se mantienen constantes, es suficiente con litemias mensuales. Se están investigando métodos para correlacionar la concentración en la saliva para evitar las extracciones sanguíneas repetidas en niños pequeños (184, 185).

# Dosificación

Dado que existen muchas variaciones interindividuales, algunos autores recomiendan la utilización de parámetros farmacocinéticos para mayor seguridad, administrando una dosis única de 600 mg y un dosaje de control a las 24 horas. Esto permite predecir las dosis requeridas para alcanzar un nivel plasmático eficaz, entre 0,6 y 1,2 mEq/1 (108, 109). Weller publicó en 1986 una guía usando el método de dosificación fija (mg/kg), pero esto puede llevar a niveles plasmáticos altos (cuadro 15) (189).

Cuadro 15. GUIA DE DOSIFICACION DEL CARBONATO DE LITIO EN NIÑOS PREPUBERES DE 6 A 12 AÑOS (tomado de Weller, 1986)						
Peso (kg)	8 hs	12 hs	20 hs	Total diario		
< 25 25-40 40-50 50-60	150 300 300 600	150 300 300 300	300 300 600 600	600 900 1200 1500		

- Las dosis deben ajustarse a litemias de 0,6-1,2 mEq/1, efectos adversos y/o efectos clínicos.
- No se debe exceder 1,4 mEq/1.
- · En retardo mental u organicidad, las dosis iniciales deben ser bajas.

La dosis es de 10-30 mg/kg, ajustada según niveles séricos. Siempre se deberá comenzar con dosis bajas, entre 150 y 300 mg/día. Es conveniente administrar el litio en tres tomas diarias, con las comidas, para reducir los efectos gastrointestinales, como náuseas y vómitos.

Entre las precauciones a tener en cuenta, se debe incluir no administrar medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, que algunas adolescentes utilizan durante las menstruaciones, pues pueden producir toxicidad al interferir en la excreción renal del litio, por aumento de la reabsorción tubular (90, 91).

A los niños y adolescentes que toman litio se les debe autorizar, por razones médicas, que tomen líquidos a voluntad y que puedan ir al baño durante los horarios de clase todas las veces que lo necesiten, debido a la poliuria y polidipsia que puedan presentar (57).

También debe tenerse en cuenta que, a esta edad, son muy comunes los trastornos gastrointestinales, con vómitos y diarreas, y los procesos febriles, que pueden producir deshidratación, por lo que se debe tener en cuenta el peligro de sobredosificación. Deberá advertirse a los padres que suspendan la medicación en estos casos.

El litio ha sido asociado a la exacerbación del acné, tema preocupante para los

adolescentes. A pesar de algunos informes contradictorios, no está comprobado que los niveles plasmáticos del litio aumenten por el agregado de tetraciclinas (frecuentemente utilizadas para el tratamiento del acné), por lo que ambos fármacos pueden asociarse (cuadro 16) (91).

## Cuadro 16. RECOMENDACIONES PARA LA ADMINISTRACION DEL CARBONATO DE L'ITIO

- · Comenzar con dosis bajas
- · Dosis habitual: 10-30 mg/kg
- Litemias: 0,6-1,2 mEq/1
- Posología: en 3 tomas diarias (para reducir las molestias gastrointestinales)
- Suspender en caso de deshidratación (procesos febriles, diarreas, vómitos)

#### Indicaciones

- Trastorno bipolar I (manía y depresión)
- · Trastorno bipolar II (hipomanía y depresión)
- · Depresión mayor resistente
- · Impulsividad, agresividad, conductas explosivas
- Trastornos esquizoafectivos
- · Esquizofrenia resistente
- Niños con alteraciones inespecíficas de la conducta (hijos de padres con trastorno bipolar con buena respuesta al litio)
- Cefaleas crónicas en brotes y jaquecas cíclicas.

#### ANSIOLITICOS

Existe poca información sobre la eficacia y seguridad de los ansiolíticos en niños y adolescentes, pero en general suelen prescribirse, aun para niños pequeños, en los trastornos con agitación o insomnio. Dentro de este grupo se encuentran las benzodiazepinas (BZD), los antihistamínicos (AH) y los tranquilizantes derivados de las azapironas, como la buspirona (103).

Las BZD deben ser utilizadas con mucha cautela por sus efectos sobre los procesos cognitivos y su potencial adictivo (113, 114).

Los ansiolíticos se usan en psiquiatría infanto-juvenil en los trastornos por ansiedad y del sueño.

## Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas

El recién nacido posee un hígado inmaduro y su capacidad para hidroxilar, demetilar y de conjugación glucurónida es muy limitada antes de los 5 meses. Durante la infancia y la pubertad, por el contrario, la actividad enzimática es mayor, por lo que a veces se requieren administraciones más frecuentes (39).

Las BZD en los niños alcanzan su pico plasmático 15 a 30 minutos luego de su administración y, por ser lipófilas, llegan de forma rápida al cerebro. Muchas BZD tienen metabolitos activos, lo que prolonga la duración de su acción.

La clasificación de las BZD clínicamente más útil es la que contempla dos dimensiones, por la potencia (alta y baja) y por la vida media (prolongada, intermedia, corta y ultracorta) (78).

La vida media contempla los parámetros farmacocinéticos, pues indica la duración de su acción, sus efectos adversos y los riesgos del fenómeno de abstinencia.

Al usar, por ejemplo, el flurazepam (que además del compuesto original presenta metabolitos activos de hasta 47 a 100 horas), se observa que su eficacia aumenta después de la segunda a tercera noche de uso. Los fenómenos de abstinencia serán menores, pero la acumulación de metabolitos activos puede empeorar la función cognitiva y motora (76, 103).

Las BZD de acción prolongada pueden ser útiles cuando también existe ansiedad diurna, junto con el trastorno del sueño.

En cambio, si se quiere evitar la sedación diurna, es conveniente utilizar las BZD de vida media más corta o ultracorta (más efectivas en el insomnio de conciliación). Sin embargo, con éstas puede hacerse más difícil su suspensión posterior, que deberá hacerse muy lentamente, en 4 a 6 semanas, pues producen fenómenos de abstinencia y de interdosis (ansiedad de rebote e insomnio), que pueden llevar al incumplimiento de la prescripción o a autoaumentarse la dosis (4).

No suelen ser útiles durante el día, pues por su vida media corta son necesarias dosis más frecuentes.

Las BZD de alta potencia, alprazolam y clonazepam, son las más utilizadas para los trastornos de ansiedad en adultos. Sin embargo, se han descrito en adultos, no en niños, fenómenos de abuso y de ansiedad rebote (fenómenos interdosis) con el alprazolam, tal vez por su corta vida media y la desaparición del efecto ansiolítico (168).

En los adolescentes debe tenerse cuidado con el uso concomitante del alcohol, por la potenciación de sus efectos sobre el sistema nervioso central y la disminución de la capacidad de alerta y reflejos.

Asimismo se deberá advertir sobre los riesgos de conducir vehículos o manejar máquinas complejas.

Otro efecto adverso que ha de tenerse en cuenta es la desinhibición de la con-

ducta. Dado que muchos trastornos infantiles se caracterizan por presentarla, se corre el riesgo de empeorar el cuadro clínico (103).

## Dosificación

El tratamiento con BZD deberá iniciarse con una única dosis diaria e ir incrementando lentamente cada 3 a 4 días, hasta lograr la mínima dosis de mantenimiento. Luego, es conveniente esperar una semana para evaluar los efectos ansiolíticos y adversos.

Los incrementos posteriores se harán también semanalmente. La medicación para los trastornos de sueño se deberá mantener durante períodos cortos (1 a 2 meses), y para los trastornos por ansiedad, durante 4 a 6 meses.

Cuando se deban suspender las BZD, las dosis se disminuirán muy lentamente (25 % cada semana) (cuadro 17).

En el cuadro 18 se observan las dosificaciones más comunes de las BZD en niños y adolescentes.

## Cuadro 17. RECOMENDACIONES PARA LA ADMINISTRACION DE BENZODIAZEPINAS

- · Comenzar con dosis bajas.
- · Incrementar lentamente cada 3 a 4 días.
- · Indicar por períodos cortos
  - 1 a 2 meses en trastornos del sueño
  - 4 a 6 meses en trastornos de ansiedad

#### Indicaciones .

- · Trastornos por ansiedad en la infancia o la adolescencia
- Trastorno por angustia de separación, de evitación, por ansiedad excesiva, por pánico, etc.
- Agorafobia
- Trastornos del sueño
- Insomnio
- Terrores nocturnos
- Pesadillas
- · Episodios psicóticos agudos
- Síndrome de Tourette

	3. GUIA DE DOSI STORNOS DE AN			
Dosis (en mg)	Clonazepam	Diazepam	Lorazepam	Alprazolam
Diaria inicial	0,25-1	1-5	0,25-1	0,125-0,25
Diaria de mantenimiento	1-4	5-20	1-4	0,25-2,5
Diaria máxima	4-6	20-40	3-4	3-4
Diaria en mg/kg	0,01-0,04	0,1-0,5	0,02-0,08	0,02-0,07
Posología	2-3/día	3-4/día	2-3/día	3-4/día

#### ANTIHISTAMINICOS

Los antihistamínicos se prescriben de forma habitual a niños pequeños con insomnio, ansiedad nocturna y a los que se despiertan por la noche, ya que tienen efectos sedativos (77, 103).

No se conoce bien el mecanismo de acción preciso de su efecto sedativo, pero podría deberse a sus propiedades anticolinérgicas.

Los antihistamínicos más populares son la hidroxicina, la difenhidramina y la prometazina.

La difenhidramina tiene una vida media corta (4 a 6 horas) y no prolonga la duración total del sueño. Los demás antihistamínicos tienen la desventaja de que su efecto sedativo se prolonga también durante el día.

Otra desventaja de estos fármacos es que suelen desarrollar tolerancia para el efecto sedativo, por lo que sólo serían útiles durante períodos breves o utilizados de forma intermitente (77).

La dosis habitual administrada como hipnótico por la noche es de 1 mg/kg para la difenhidramina, en una sola toma. Como ansiolítico se prescribe en dosis de hasta 5 mg/kg/día, repartidas en tres o cuatro tomas.

Se presenta en cápsulas de 50 mg y como jarabe de 0,25 g/100 ml (25 mg/10 ml, 1 o 2 cucharaditas de té 3-4 veces por día. Cada cucharadita de té equivale a 5 ml).

La dosis habitual de *hidroxicina* es de 2-2,5 mg/kg; la dosis máxima diaria es de 50 mg/d para niños menores de 6 años y hasta 100 mg/d en mayores de 6 años, repartida en tres o cuatro tomas. Se presenta en comprimidos de 10 y 25 mg, en gotas de 10 mg/20 gotas y como jarabe de 10 mg/5 ml.

Los efectos adversos incluyen sedación, que puede interferir en el aprendizaje, y en caso de sobredosis, delirio, alucinaciones, excitación, convulsiones y muerte. Sus efectos anticolinérgicos también pueden empeorar el asma. Debe evitarse en adolescentes, por el riesgo potencial del abuso (efecto delirante) (77).

Dentro de los ansiolíticos atípicos se encuentra la *buspirona*. Hay muy pocos estudios realizados en niños y adolescentes, por lo que las dosis e indicaciones de este fármaco no están bien establecidas. Parecería no tener los efectos adversos de las BZD, pero sus efectos terapéuticos suelen manifestarse a las 3-4 semanas. No debe asociarse al tratamiento con IMAO, porque se han observado episodios de hipertensión arterial.

Extrapolando su uso a los adultos, podría ser de utilidad en los casos de ansiedad excesiva y fobias, en dosis de 0,2 a 0,6 mg/kg, repartidas en tres tomas. Se presenta en comprimidos de 5 y 10 mg (35, 40, 63, 71).

#### ANTICONVULSIVANTES

Los anticonvulsivantes están indicados en los trastornos convulsivos; fuera de éstos no existen por el momento indicaciones claras de su uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos de niños y adolescentes, a pesar de lo cual son ampliamente utilizados en la práctica clínica (35, 131, 186).

La carbamazepina es de utilidad en las conductas agresivas o impulsivas. Su efecto antiagresivo podría deberse, como en el caso del litio, a su capacidad de aumentar el triptófano (35).

Los anticonvulsivantes han demostrado su utilidad en los adultos en el tratamiento del trastorno bipolar (ciclizadores rápidos) y como alternativa al tratamiento con carbonato de litio. Actualmente se realizan estudios para demostrar su efectividad, en niños y adolescentes, en indicaciones similares a las de los adultos (9, 88).

# Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas

La carbamazepina tiene una farmacocinética lineal, o sea que los incrementos en las dosificaciones aumentan los niveles plasmáticos. Pero, como produce autoinducción enzimática, tras una administración prolongada su vida media se acorta (12 a 17 horas), por lo que se requieren 2 a 3 tomas diarias (108, 183).

El nivel plasmático para los trastornos convulsivos en adultos es de 4-12 microgramos/ml, pero existen amplias variaciones individuales y no se conocen los rangos para los trastornos psiquiátricos.

La dosis habitual es de 10 a 20 mg/kg/día. Se utilizan entre 200 y 600 mg/día en niños prepúberes, y entre 400 y 800 mg/día en adolescentes; la dosis inicial es de 200 mg (35, 94).

Su efecto terapéutico aparece entre los primeros días a las dos semanas. A corto plazo puede producir somnolencia, mareos, visión borrosa, pero en general los pacientes desarrollan tolerancia a estos efectos, que además pueden evitarse cuando las dosis se incrementan lentamente. Los *rash* cutáneos constituyen el efecto adverso más común en los niños.

Otros efectos adversos menos frecuentes pero graves son la hepatotoxicidad y las discrasias sanguíneas (anemia aplástica, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia).

Se informaron seis casos (varones entre 10 y 16 años) con reacciones adversas neurológicas y conductuales (severo cuadro maníaco, hipomanía, incremento de la irritabilidad, impulsividad, agresividad y empeoramiento de la conducta) (126).

Un nuevo compuesto, la *oxcarbazepina*, no presentaría los efectos alérgicos y de autoinducción enzimática.

El ácido valproico o valproato tiene una vida media de 6 a 16 horas en adultos. Los niveles terapéuticos para los trastornos convulsivos son de 50-100 microg/ml. No se conocen los rangos de dosificación, vida media ni niveles plasmáticos para uso psiquiátrico en niños y adolescentes. La dosis habitual es de 5 a 15 mg/kg/día (25, 187).

Antes de iniciar el tratamiento con anticonvulsivantes deben realizarse un hemograma (recuento de glóbulos blancos —fórmula diferencial—, recuento de plaquetas), un hepatograma y un electrocardiograma.

#### Indicaciones

Las indicaciones reconocidas en niños y adolescentes para los anticonvulsivantes son la epilepsia y la neuralgia del trigémino. Sin embargo, se usan en:

- Resistencia o intolerancia al carbonato de litio
- Conductas agresivas e impulsivas
- · Trastorno límite de la personalidad
- Trastorno esquizoafectivo
- Labilidad emocional
- Trastorno explosivo intermitente

#### OTROS MEDICAMENTOS

#### Clonidina

En los últimos años ha despertado interés el uso en psicofarmacología de este antihipertensivo. Actúa como un agonista adrenérgico alfa-2, estimula los autorreceptores presinápticos, disminuye la liberación de noradrenalina, aumenta el *turnover* de dopamina y disminuye la serotonina plasmática (42, 77).

Su principal efecto psicoactivo es la sedación. En algunos casos también puede producir hipotensión, sequedad de la boca, depresión y confusión. La dosis debe disminuirse lentamente para evitar la hipertensión de rebote.

Tiene una vida media corta, de alrededor de 4 a 6 horas en niños y de 8 a 12 horas en adolescentes.

#### Indicaciones

Sus indicaciones se basan en su habilidad de reducir el *arousal*, por inhibición del locus coeruleus:

- Síndromes de abstinencia
- Síndrome de Tourette
- TDAH
- · Conductas autolesivas y agresivas
- Trastornos afectivos
- Trastorno obsesivo-compulsivo
- · Trastornos por ansiedad
- Disquinesia tardía

Las dosis habituales son de 3 a 4 microgramos/kg para el TDAH y de 3 a 8 microgramos/kg para el síndrome de Tourette, alcanzadas lentamente a lo largo de varias semanas (0,125 a 0,3 mg/día). En los niños se recomienda comenzar con medio comprimido de 0,1 mg (aproximadamente 1 a 2 microg/kg), administrado de noche para evitar la sedación e ir incrementando de a medio comprimido por semana, hasta un máximo de 0,3 mg/d, repartidos en 3 a 4 tomas diarias (42, 89).

La clonidina puede ser una buena alternativa en aquellos trastornos en los que se usaban antipsicóticos (TDAH y síndrome de Tourette) por sus escasos efectos adversos, o en combinación con éstos, en dosis más bajas para ambos.

También puede resultar útil en los trastornos por déficit de atención con hiperquinesia (TDAH), en los que los estimulantes están contraindicados (por ejemplo, por la presencia de tics). Algunas veces es necesario un período de 4 a 6 meses para obtener los máximos beneficios en los síntomas conductuales (42).

## Beta-bloqueantes

El propranolol es un antagonista beta-adrenérgico no selectivo con acción periférica y central (actúa sobre los receptores beta-1 en corazón y cerebro, y sobre los receptores beta-2 en bronquios, vasos sanguíneos y aparato gastrointestinal) (118).

El pico plasmático se obtiene entre la hora y hora y media. La vida media es corta, de 2 a 9 horas (promedio 4 horas). Gran parte se une a proteínas plasmáticas y se metaboliza totalmente antes de excretarse por orina.

Aunque el propranolol aparece como un agente promisorio en el tratamiento de conductas agresivas y violentas, se carece hasta el momento de información suficiente sobre su eficacia y seguridad en niños y adolescentes.

Los efectos adversos que pueden llegar a limitar su uso son bradicardia e hipotensión, así como aumento de la resistencia del árbol respiratorio, por lo que están contraindicados en los asmáticos y en algunos pacientes cardíacos (6).

Debe ser utilizado con precaución en diabéticos, pues puede incrementar la acción hipoglucemiante de la insulina y enmascarar una taquicardia que podría advertir la existencia de hipoglucemia.

Deben realizarse ECG, control de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca (que deberán mantenerse por encima de valores de 90/60 mm Hg y de 60 pulsaciones por minuto, respectivamente). Debe suspenderse de manera gradual, pues puede producir hipertensión de rebote (40).

Otros efectos adversos poco frecuentes incluyen depresión con insomnio, somnolencia, fatiga y debilidad, por lo que no debe indicarse en niños y adolescentes con síntomas depresivos. También se han observado alucinaciones, pesadillas y sueños vívidos.

#### Indicaciones

- Acatisia por psicofármacos (neurolépticos o fluoxetina)
- · Temblor (inducido por litio)
- Trastornos por ansiedad con importantes componentes somáticos (ataques de pánico, agorafobia, ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático)
- Agresión y autoagresión en los trastornos de conducta y en los del desarrollo con retraso mental y TDAH
- · Síndrome de Tourette
- Esquizofrenia
- Trastorno explosivo intermitente

Las dosis habituales varían entre 2 y 8 mg/kg. En algunos estudios se encontró que las dosis óptimas de propranolol oscilaban entre 50 y 960 mg/día. Debe iniciarse el tratamiento con 10-20 mg dos a tres veces por día (30-60 mg/d), incrementando la dosis de 10 a 20 mg cada 3-7 días (195).

## Fenfluramina

El *clorhidrato de fenfluramina* es una amina simpaticomimética originalmente utilizada en el tratamiento de la obesidad, que disminuye las concentraciones sanguíneas y cerebrales de la serotonina (77, 125).

En el 30 a 40 % de los niños con autismo se han encontrado niveles séricos elevados de serotonina, y también se han correlacionado positivamente los niveles de serotonina con la severidad del retraso mental en niños con retraso mental idiopático. Por este motivo, han sido numerosas las investigaciones, en especial recientes, sobre la utilidad de la fenfluramina en niños autistas, en los que tienen CI superior a 40 y agitación intensa (1, 2, 144).

Luego de la administración oral, se absorbe por completo; su vida media es de 20 horas aproximadamente en adultos.

El metabolito principal, la norfenfluramina, ha demostrado tener efectos similares a los del compuesto original.

La dosis recomendada es de 1,5 mg/kg (en algunos estudios se emplearon como dosis límite, entre 1 y 2 mg/kg/día), dividida en una toma matinal y otra vespertina.

Generalmente, se inicia con 0,5 mg/kg/día la primera semana, con 1 mg/kg/día en la segunda semana, hasta alcanzar la dosis de 1,5 mg/kg/día. La respuesta terapéutica puede comenzar rápidamente (en el segundo día de tratamiento). Se observó mejoría en los patrones de sueño, aumento en la capacidad de interacción social y animación de la expresión facial, disminución de la distractibilidad, la inatención, la hiperactividad, las conductas estereotipadas y ritualísticas, las rabietas, la agresividad y la automutilación.

Los efectos adversos más comunes son anorexia con pérdida de peso y reducción de la velocidad de crecimiento, somnolencia, sedación e irritabilidad. También se han descrito síntomas gastrointestinales, alteraciones del sueño y agitación, que en general mejoran al disminuir la dosis (1).

La fenfluramina no debe administrarse con IMAO (se requiere un wash-out de 15 días entre ambos fármacos), y con mucha cautela si se administran anestésicos. Existen controversias acerca de su posible neurotoxicidad, pues en estudios en animales con altas dosis (12,5 a 100 mg/kg/d) se ha observado depleción irreversible de la serotonina cerebral (81).

#### ANTAGONISTAS OPIACEOS

#### Naltrexona

Está en estudio su acción terapéutica en niños que presentan retraso mental y/o autismo, con conductas autoagresivas. Estaría indicada, sobre todo, en un sub-

grupo de niños autistas con niveles elevados de endorfinas. Habría dos hipótesis que implican aumentos del sistema opiáceo:

- Estos pacientes tendrían un umbral al dolor anormalmente elevado y, en consecuencia, una alta probabilidad de autoagredirse seriamente como mecanismo de autoestimulación.
- 2) La autoagresión podría estar reforzada, pues llevaría a un aumento en la liberación de endorfinas. Los antagonistas opiáceos disminuirían el umbral al dolor, con lo que las autoinjurias serían más dolorosas y minimizarían los efectos euforizantes de las endorfinas liberadas, anulando el refuerzo positivo de las conductas autoagresivas (160, 161).

Se han utilizado dosis de 0,5 a 2,0 mg/kg/día en el tratamiento de la autoagresión, pero no existen aún estudios suficientes. Los efectos adversos más comunes fueron dificultad en el sueño, ansiedad, nerviosismo, náuseas, dolor estomacal y cefaleas. En el 70 % se observó sedación. Está contraindicada en pacientes con abstinencia opiácea aguda, hepatitis o insuficiencia hepática, con analgésicos opiáceos y en la dependencia de opiáceos (33, 84).

## PSICOPATOLOGIA Y PSIQUIATRIA DE LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA

# Categorías diagnósticas y consideraciones clínicas

En esta sección revisaremos los trastornos psicopatológicos y psiquiátricos más comunes en la niñez y la adolescencia, sobre los que existe información acerca de los beneficios terapéuticos de la intervención psicofarmacológica. Las categorías diagnósticas y los criterios específicos se discutirán según el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-III-R)*, ya que la mayoría de los trabajos sobre farmacoterapia en niños y adolescentes de la década pasada están basados en los criterios mencionados (60, 114, 136).

#### Se describen:

- trastornos que aparecen de forma característica durante la infancia, niñez o adolescencia: autismo, trastorno por déficit de la atención con hiperactividad;
- trastornos que aparecen en los adolescentes de mayor edad: bulimia, anorexia nerviosa;
- trastornos de tipo adulto, con manifestaciones en la infancia: depresión mayor, trastorno bipolar;
- trastornos del desarrollo y el retraso mental.

Antes de instituir la farmacoterapia, debe hacerse una evaluación psiquiátrica

# Cuadro 19. TRATAMIENTO PSICOFARMACOLOGICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES SEGUN LAS CATEGORIAS DIAGNOSTICAS DEL DSM-III-R (modificado de Green, 1991)

Diagnósticos DSM-III-R	Tratamientos psicofarmacológicos
Trastornos del desarrollo  Retardo mental  Trastornos generalizados del desarrollo  Autismo  De tipo autista  Trastornos específicos del desarrollo (habilidades académicas)	No hay medicación específica para el retardo men- tal y el autismo. Tratar la agresión y la autoagre- sión con:  Antipsicóticos, litio, clonidina, propranolol, fen- fluramina, naltrexona Tratar TDAH si se asocia.
Trastornos por conductas perturbadoras  TDAH  Trastornos de conducta Trastorno desafiante	Estimulantes, antidepresivos, clonidina, antipsicóticos.  No hay medicación específica. Tratar TDAH, agresión, autoagresión, depresión
Trastornos por ansiedad  Por angustia de separación  Por ansiedad excesiva  Por evitación  Por ansiedad (tipo adulto)	BZD de alta potencia Antidepresivos Antihistamínicos Propranolol, buspirona, clonidina
Trastornos de la conducta alimentaria • Anorexia nerviosa • Bulimia nerviosa	Antipsicóticos, antidepresivos, ciproheptadina, li- tio. Antidepresivos, naltrexona, fenfluramina, litio, car- bamazepina.
Trastornos por tics • Síndrome de Tourette	Antipsicóticos, clonidina, tricíclicos, clonazepam, propranolol, tratar TDAH o TOC si se asocian.

Cuadro 19 (continuación)		
Diagnósticos DSM-III-R	Tratamientos psicofarmacológicos	
Trastornos de la eliminación • Enuresis	Antidepresivos, BZD	
Esquizofrenia	Antipsicóticos, litio, carbamazepina, BZD de alta potencia	
Trastornos del estado de ánimo  Depresión mayor  Con síntomas psicóticos.  Bipolar	Antidepresivos, litio Antipsicóticos Litio, carbamazepina, antipsicóticos, BZD de alta potencia	
Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)	Clomipramina, IRSS	
Trastorno por estrés postraumático	Propranolol, BZD, clonidina	
Trastornos del sueño Insomnio Narcolepsia Parasomnias	BZD, antihistamínicos Estimulantes, antidepresivos BZD, tricíclicos	
Trastorno explosivo intermitente	Propranolol	

completa para establecer el diagnóstico y desarrollar un tratamiento global. Se deberá evaluar cada caso individualmente —considerando los beneficios y riesgos de la psicofarmacoterapia— y siempre dentro de un abordaje integrador que abarque también la psicoterapia individual y/o familiar, la psicopedagogía y las intervenciones educativas, según las particularidades de cada paciente y su familia.

En el cuadro 19 se observan las diferentes categorías diagnósticas y su tratamiento.

#### Trastornos del desarrollo

En este grupo de trastornos la sintomatología esencial consiste en una alteración en el aprendizaje de las habilidades cognitivas, verbales, motoras o sociales.

Se agrupan aquí el retraso mental (que implica un retraso general), los trastornos generalizados del desarrollo (autismo), los trastornos específicos del desarrollo (que se manifiestan en fracaso o retraso en el aprendizaje del cálculo aritmético, escritura, lectura, lenguaje y habla —articulación, lenguaje expresivo y lenguaje receptivo—) y el trastorno de las habilidades motoras (coordinación).

Actualmente, se debe incluir en esta sección el síndrome del cromosoma X frágil, ya que por su manera de heredarse, puede pasar de generación a generación en forma agravada (12). Existen 3 variantes en el ADN en la parte frágil del locus X:

- un fragmento de bases en el locus X normal de hombres y en el X activo de las mujeres, sin evidencia clínica;
- un fragmento en forma de "premutación" que no presenta la forma grave de la enfermedad, y
- 3) un fragmento en forma de "mutante" que aparece en los hombres con los trastornos típicos de conducta, con un alto porcentaje de Xq27.3 frágil en el cariotipo. La repetición anormal que codifica al aminoácido arginina produce una metilación anormal del DNA y, en consecuencia, una síntesis proteica alterada. El FMR-1 [fragil X mental retardation gen] se encuentra próximo al loci de la glucosa-6-fosfato y de los genes de los pigmentos rojo y verde de la visión.

Los síntomas incluyen déficit sociales y cognitivos, conductas autodestructivas, hiperactividad, déficit de la atención, alteraciones de la memoria anterógrada, visuo-espacial, aritmética, etc. Se manifiesta a lo largo del tiempo disminución del cociente intelectual.

Su prevalencia estimada es de 0,4-1,0 en hombres y de 0,2-0,6 en mujeres. No son afectados por el síndrome el 20 % de los hombres y el 45 % de las mujeres que presentan el X frágil. Los hombres, con la mutación completa, presentan retardo mental en sus diversas formas, en tanto que las mujeres tienen mayores alteraciones cognitivas.

#### Retraso mental

El retraso mental se caracteriza por una capacidad intelectual muy por debajo del promedio (CI 70 o inferior, obtenido a través de tests de inteligencia), déficit de la capacidad adaptativa y comienzo antes de los 18 años. Estudios actuales sugieren una tasa de prevalencia del 1 al 3 %. Existen cuatro niveles de gravedad, según el coeficiente intelectual (leve, moderado, grave y profundo).

No existe, por el momento, ninguna intervención psicofarmacológica que mejore la función intelectual del retraso mental, pero por la gran asociación con otros trastornos psiquiátricos (de 4 a 6 veces mayor que en la población general) pueden beneficiarse con el uso de psicofármacos.

Frecuentemente se asocia al autismo y al TDAH. Los pacientes con retardo mental también pueden presentar trastornos psicóticos y depresivos, que a veces son de difícil diagnóstico por los déficit cognitivos y del lenguaje (2, 13, 128).

La psicofarmacoterapia de los pacientes con retraso mental se focaliza en las conductas agresivas y autoagresivas (cuadro 20) (38).

Los neurolépticos son los fármacos utilizados con más frecuencia —a veces excesivamente—, pues se ha observado que en las instituciones en las cuales se les brinda a estos pacientes una adecuada estimulación ambiental, un trato afectuoso y oportunidades educativas, disminuye la cantidad de medicación administrada; por lo tanto, siempre deberá combinarse el tratamiento farmacológico y el psicosocial (76, 155).

No queda claro aún si los neurolépticos poseen propiedades antiagresivas o si la disminución de la agresividad se debe a los efectos sedativos sobre la conducta. Debe considerarse el riesgo potencial de disquinesias tardías (en algunos estudios llega al 34 %).

La dosis óptima de *haloperidol* es de 1 a 6 mg/d (promedio 3 mg/d). La dosis de tioridazina es de 170 mg/d o 4,6 mg/kg (35).

La clorpromazina no se recomienda en los pacientes con retraso mental, porque su administración se asocia a la disminución del umbral convulsivo y al aumento de la frecuencia de convulsiones en esta población (179).

Algunos estudios sugieren la utilidad del litio, que tendría menos efectos adversos que los neurolépticos y sería eficaz en pacientes que no responden a éstos. Los niveles plasmáticos terapéuticos en pacientes con retraso mental podrían ser más bajos (0,3 a 1,2 mEq/1), pues los cambios cerebrales orgánicos aumentarían la sensibilidad a los efectos terapéuticos. Conviene comenzar con dosis bajas (28, 147).

Los anticonvulsivantes, especialmente la carbamazepina, son muy útiles en estos pacientes, en una dosis promedio de 600 mg/d (algunos autores sugieren que se requieren niveles plasmáticos más elevados que para el control de las convulsiones, que es de 4 a 12 microgramos/ml) (35).

Recientemente se han utilizado con éxito el *propranolol* y la *clonidina*, que poseen un perfil relativamente bajo de toxicidad en comparación con los neurolépticos.

También existen algunos estudios promisorios acerca del uso de la fenfluramina y la naltrexona, pero se requieren mayores investigaciones.

Las benzodiazepinas deben usarse con mucha cautela, pues pueden producir desinhibición y aumento de la agresividad (48).

Si coexiste el TDAH, los estimulantes son la medicación de primera elección (35).

#### Autismo

Mientras que Kanner, de la Universidad de Johns Hopkins (Baltimore, EE.UU.), delimitaba en 1943 un cuadro clínico caracterizado por un "trastorno autista innato del contacto afectivo, y como error congénito del proceso de integración social", Asperger, un pediatra de Viena, describía, en 1944, un cuadro de "psicopatía autística" con alteraciones en su sociabilidad, que no llegaba a tener las características peculiares del autismo de Kanner.

Actualmente no se clasifica el autismo dentro de las psicosis, sino como un trastorno generalizado del desarrollo. Para su diagnóstico se consideran:

- comienzo del cuadro antes de los 30 meses de edad
- deterioro cualitativo en la interacción social recíproca
- deterioro cualitativo en la comunicación verbal y no verbal
- repertorio notablemente restringido de actividades e intereses.

Es difícil delimitar el síndrome de Asperger entre los trastornos esquizotípicos de la personalidad y las formas frustras del autismo de Kanner. Otros autores lo consideran una entidad clínica pura, aunque los estudios con marcadores biológicos o estructurales del cerebro no hayan podido demostrarlo (179).

Los pacientes con este síndrome se caracterizan porque:

- son socialmente activos, pero con incapacidad de comprender las reglas sociales,
- han desarrollado un lenguaje adecuado, con entonaciones correctas,
- el cociente intelectual está por arriba de la media,
- tienen interés, de manera obsesiva, en materias muy específicas (astronomía, geología, etc.).

Se han desarrollado muchas teorías para explicar estos síndromes.

Los niños autistas presentan alteraciones para relacionarse con las personas y con los objetos. No establecen vínculos afectivos significativos, rehúyen el contacto físico y el ocular. Manipulan los objetos de forma estereotipada, y la alteración de la rutina (cambio del entorno, por ejemplo, mover un vaso) puede desencadenar una crisis de ansiedad. Suelen sentir interés por objetos duros, mecánicos y una gran atracción por objetos giratorios. El lenguaje y la comunicación están sumamente alterados y, en algunos casos, no llegan a establecerse. Son frecuentes las ecolalias. Se puede diferenciar el lenguaje del niño con retraso mental —que suele tener lenguaje pobre pero útil para la comunicación— del niño autista —que carece de intencionalidad social— (3).

Actualmente se investiga la modulación sensorial en el autista, que puede presentar desde hiperactividad o respuesta exagerada a la estimulación sensorial —como hiporreactividad o falta de respuesta— hasta ignorar la información visual y auditiva —actúan como si fueran sordos— teóricamente significativa, personas, objetos, paisajes. Las conductas motrices alteradas suelen interpretarse como un mecanismo de autoestimulación sensorial peculiar: movimientos estereotipados de manos y dedos, labios, lengua, giro corporal, etc. Frecuentemente el autismo coexiste con retraso mental (en tres de cada cuatro pacientes) y con epilepsia (en un 25 %), sobre todo en niños con CI por debajo de 50 (188).

La prevalencia del trastorno autista en la población general se sitúa entre 2 y 4 casos por 10.000 habitantes, que puede llegar de 15 a 20 si se consideran también los niños que no presentan el síndrome completo. La proporción varones/niñas por sexos es aproximadamente de 3 a 1. En la actualidad se considera el autismo como un trastorno con múltiples etiologías (multicausalidad). Se han encontrado alteraciones en el metabolismo de la purina, disfunción de las neuronas dopaminérgicas, elevaciones de los niveles de serotonina, presencia de anticuerpos para la serotonina y alteraciones en la producción de opiáceos endógenos (endorfinas) (27).

El tratamiento de estos pacientes debe incluir una educación en centros especializados y con la participación de la familia, que permita promover el desarrollo cognitivo, lingüístico y social, y reducir las estereotipias y la rigidez. Es fundamental la psicoterapia de los padres, como apoyo emocional y para enseñarles las técnicas de educación de sus hijos.

Los psicofármacos se utilizan en los trastornos de conducta, hiperactividad, agresividad y autoagresividad. Los más utilizados son los antipsicóticos, el haloperidol (bloqueante dopaminérgico) y actualmente se ha comenzado a utilizar la fenfluramina (reductor de la serotonina).

Algunos estudios sugieren que el haloperidol en dosis bajas podría también mejorar el retraimiento y las estereotipias, aumentar la atención y facilitar el aprendizaje. En ciertos autistas la fenfluramina podría mejorar la agitación, regularizar los patrones de sueño y aumentar el contacto visual y el uso espontáneo del lenguaje (1, 32, 175).

El litio, la carbamazepina, la clonidina, el propranolol se están utilizando para controlar las conductas agresivas, con menores síntomas a largo plazo que con los neurolépticos (disquinesias tardías). Los estimulantes también podrían ser beneficiosos cuando coexiste TDAH y, más recientemente, los antagonistas opiáceos, como la naltrexona (77).

El tratamiento del autismo, por el momento, es sintomático y no existen medicamentos específicos que modifiquen la evolución básica del trastorno. La evolución es crónica, y aunque casi la mitad de los pacientes puede mejorar las habilidades verbales y sociales alrededor de los 5-6 años, suelen mantenerse alteraciones del habla y del lenguaje.

En la adolescencia es frecuente un aumento de las conductas agresivas y de oposición, y a veces se observan síntomas depresivos en respuesta a la toma de conciencia de sus incapacidades. También pueden aparecer fenómenos catatónicos o un

estado psicótico (delirante y alucinatorio). También es frecuente que las convulsiones aparezcan en la adolescencia en respuesta a situaciones estresantes.

El pronóstico varía con el CI y con las oportunidades educativas y psicoterapéuticas del niño y su familia. Sólo el 1 o 2 % alcanza una vida social, escolar y/o laboral normal (entre el 5 y 17 % una vida casi normal) (182).

## Trastornos por conductas perturbadoras

Este grupo de trastornos se caracteriza por conductas socialmente perturbadoras, que provocan mayor malestar en los demás que en los sujetos que las presentan. Incluyen el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el negativismo desafiante y los trastornos de conducta.

# Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

Still describió este cuadro por primera vez hace 90 años, al observar a una serie de niños que presentaban actividad motora excesiva y pobre control de los impulsos. Desde entonces esta afección ha recibido numerosos nombres: lesión cerebral mínima, disfunción cerebral mínima, etc., pero no se ha podido constatar la relación entre los síntomas típicos del trastorno y la afectación cerebral. Actualmente, la denominación describe su sintomatología esencial, que consiste en falta de atención, impulsividad e hiperactividad (176, 182).

En Estados Unidos constituye uno de los principales problemas de la salud pública, no sólo para el niño, la familia y la escuela, sino también por la propensión a sufrir accidentes y otros trastornos psiquiátricos durante la infancia, la adolescencia y la vida adulta, como conductas antisociales, alcoholismo, drogadicción y síndromes depresivos (17).

El TDAH aparece generalmente antes de los 4 años, pero muchas veces no se identifica hasta que el niño entra en la escuela y puede persistir en la adolescencia e, incluso, en la edad adulta (aproximadamente un tercio de los niños continúan con algunos síntomas durante la edad adulta).

# Criterios diagnósticos del TDAH según el DSM-III-R

- A. Una alteración de por lo menos 6 meses de evolución, con la presencia de por lo menos ocho de los síntomas siguientes:
  - inquietud frecuente que se aprecia por movimientos de manos o pies o por moverse en el asiento (en los adolescentes puede estar limitado a sensaciones subjetivas de impaciencia e inquietud)

- 2) dificultad para permanecer sentado cuando la situación lo requiere
- 3) fácil distractibilidad por estímulos ajenos a la situación
- 4) dificultad para guardar turno en los juegos o situaciones grupales
- frecuencia de respuestas precipitadas antes que se acaben de formular las preguntas
- dificultad para seguir las instrucciones de los demás no debida a negativismo o a error de comprensión (por ejemplo, no finaliza las tareas que se le encomiendan)
- 7) dificultades para mantener la atención en tareas o actividades lúdicas
- 8) frecuentes cambios de una actividad incompleta a otra
- 9) dificultad para jugar con tranquilidad
- 10) a menudo habla excesivamente, verborrea
- 11) a menudo interrumpe o se implica en actividades de otros niños
- 12) a menudo no escucha lo que se le dice
- a menudo pierde cosas necesarias para una tarea o actividad escolar (por ejemplo, juguetes, lápices, libros)
- 14) a menudo practica actividades físicas peligrosas sin evaluar los posibles riesgos no con el propósito de buscar emociones fuertes (por ejemplo, cruza una calle de mucho tráfico sin mirar)
- B. Comienzo antes de los siete años
- C. No reúne los criterios para el diagnóstico de trastorno generalizado del desarrollo.

En algunos niños se observa hiperactividad situacional y, en otros, hiperactividad generalizada, que involucra su actuación en la casa, la escuela, las situaciones sociales, la consulta médica, etc. En los primeros, la hiperactividad sólo se manifiesta en las situaciones que requieren atención sostenida, como escuchar a un profesor en una clase, hacer los deberes en la casa, atender en una reunión, y puede no aparecer cuando el niño recibe apoyo.

En general, estos niños son rechazados por los adultos (padres, maestros) y por sus compañeros, por lo que arrastran una historia de fracaso escolar, social, familiar y laboral. La sintomatología asociada incluye baja autoestima, labilidad emocional, baja tolerancia a la frustración y temperamento irascible. También se observa enuresis y encopresis funcional.

Suele asociarse al síndrome de Tourette. Puede haber también signos neurológicos "menores" y disfunciones perceptivo-motoras.

Debe hacerse el diagnóstico diferencial con otros trastornos de la infancia, como depresión (puede haber agitación psicomotriz y dificultades en la concentración), estados de ansiedad, trastornos de la conducta.

Para evaluar los tratamientos del TDAH es conveniente utilizar escalas que miden, a través de puntajes, las diferencias sintomáticas a lo largo del tiempo. En

1-6 mg/d (3 mg/d) 4,6 mg/kg (170 mg/d)
4,6 mg/kg (170 mg/d)
10-30 mg/kg (0,3-1,2 mEq/1)
10-20 mg/kg (200-800 mg/d)
2-8 mg/kg
3-4 microgr./kg (0,125-0,3 mg/d)

general, se considera que un decremento del 20 % respecto de la evaluación pretratamiento es índice de respuesta clínica positiva.

La escala de atención para niños escolares, evaluada por los maestros (*CAP rating scale*, Edelbrok, 1978), analiza dos factores: desatención (ítemes 1, 2, 5, 7, 9, 10, 12) e hiperactividad (ítemes 3, 4, 6, 8, 11) (cuadro 21).

También se recomienda la escala para padres y maestros, basada en los síntomas especificados en el *DSM-III-R*, que analiza dos factores: desatención-hiperactividad e impulsividad-hiperactividad (DuPaul, Massachusetts, 1991) (cuadro 22).

Si bien existe bastante disparidad en lo concerniente a la prevalencia del TDAH según edades y criterios, se considera que es bastante frecuente y puede aparecer entre un 3 % y 5 % de los niños en edad escolar; es tres veces más frecuente en los varones que en las niñas, cuando se considera la población general, y entre seis y nueve veces más frecuente en varones, cuando se consideran las poblaciones clínicas (3).

Existen múltiples factores etiológicos predisponentes: socioeconómicos, genéticos, fisiológicos (disfunción en la modulación del nivel de activación o *arousal* y reactividad) y neuroquímicos, como la implicancia de neurotransmisores en el trastorno (82).

Se han detectado niveles bajos de dopamina y serotonina en el LCR de niños con TDAH, pero no puede aceptarse en la actualidad la teoría hipodopaminérgica (como ningún otro modelo etiológico que implique el déficit de un único neuro-

# Cuadro 21. ESCALA DE ATENCION PARA NIÑOS ESCOLARES (EVALUADA POR LOS MAESTROS) (Edelbrok, 1978)

Clasifique cada ítem según la conducta actual o de la última semana de su alumno como:

No cierto, algunas veces cierto, muchas veces cierto.

- 1) No puede terminar con actividades que empieza.
- 2) No puede concentrarse ni puede atender por mucho tiempo.
- 3) No puede permanecer sentado, en reposo o hiperactivo.
- 4) Inquietud.
- 5) Ensueño diurno o se pierde en sus pensamientos.
- 6) Impulsividad o actúa sin pensar.
- 7) Dificultades en obedecer consignas.
- 8) Habla fuera de su turno.
- 9) Trabaja de forma desordenada.
- 10) Desatento, fácilmente distraído.
- 11) Habla demasiado.
- 12) No cumple con las tareas asignadas.

transmisor), pues los niños con TDAH no empeoran con neurolépticos (bloqueantes dopaminérgicos) ni mejoran con agonistas como la L-dopa (79, 197).

De todas maneras, la alteración de las funciones dopaminérgicas y noradrenérgicas es necesaria para la eficacia clínica de los estimulantes y los antidepresivos.

También se han detectado alteraciones en la maduración del lóbulo frontal.

Más allá de estos factores biológicos, debe recordarse que la mayoría de estos niños crecen en el seno de familias con alteraciones mentales, donde es frecuente el alcoholismo, los trastornos de la conducta y la personalidad antisocial de los padres.

Por todo esto el tratamiento debe ser psicofarmacológico y psicosocial. Es imprescindible incluir el tratamiento de los padres para que puedan proporcionar experiencias positivas que mejoren la autoestima de estos niños. También debe trabajarse con la escuela, con los maestros y con el niño, ayudándolo en la planificación y el autocontrol en la realización de las tareas. Ningún tratamiento psicofarmacológico puede reducir las influencias negativas de la familia y del entorno. En cambio, sí puede mejorar algunos síntomas perturbadores que harán que el niño sea más-aceptado por sus padres, maestros y compañeros de escuela (35).

El tratamiento psicofarmacológico de elección en el TDAH es la medicación

# Cuadro 22. ESCALA PARA NIÑOS, CON TRASTORNOS POR DEFICIT DE ATENCION CON HIPERACTIVIDAD (Du Paul, 1989)

Clasifique la conducta que mejor describe al niño con

0 (No), 1 (poco), 2 (bastante) o 3 (mucho).

- 1) A menudo inquieto en su silla.
- 2) Dificultad para permanecer sentado.
- 3) Se distrae fácilmente.
- 4) Dificultad para esperar su turno en juegos.
- 5) A menudo respuestas precipitadas a preguntas.
- 6) Dificultad en seguir instrucciones.
- 7) Dificultad para mantener la atención en tareas.
- 8) A menudo pasa de una tarea incompleta a otra.
- 9) Dificultad para jugar tranquilo.
- 10) A menudo habla demasiado.
- 11) A menudo interrumpe o invade a otros.
- 12) A menudo parece no escuchar.
- 13) A menudo pierde cosas necesarias para sus tareas.
- A menudo se involucra en actividades físicas peligrosas, sin medir consecuencias.

estimulante; el metilfenidato es el más recomendado y utilizado. En Estados Unidos se usa en el 93 %, seguido por la pemolina (4 %) y la dextroanfetamina (3 %). Estos tres fármacos son efectivos sobre los síntomas conductuales y cognitivos tanto en niños como en adolescentes y adultos con TDAH. Pero no sirven para todos los niños, por lo que, en estos casos, se deberá pensar en otras medicaciones alternativas. Aproximadamente el 25 % no responde o no los tolera por sus efectos adversos (sólo el 4 % serían verdaderos no respondedores). Por su vida media corta, su uso se complica cuando es necesario tomarlos en la escuela, o por el efecto rebote (hiperactividad, agresividad e irritabilidad durante la tarde). También pueden inducir insomnio inicial y disforia (56, 79).

Algunos estudios actuales muestran que los niños con retraso mental serían más susceptibles a los efectos adversos de los estimulantes (80).

Por otro lado, la presencia de movimientos musculares involuntarios (tics) y síndrome de Tourette en el niño o familiares con antecedentes de este trastorno, generalmente contraindica el uso de estimulantes. Datos recientes sugieren, sin embargo, que podrían utilizarse aún en presencia de tics, en dosis bajas (0,1-0,3

mg/kg/d), con los que se lograría mejorar los síntomas de hiperactividad, que se asocian en el 35 % de los casos. Si los tics aumentan o aparecen otros nuevos, deberá suspenderse la medicación.

Tampoco se los debe prescribir en familias que puedan abusar o comerciar con los estimulantes (52, 53).

No existen criterios firmemente establecidos sobre cuánto tiempo es necesario mantener el uso de estimulantes. El 20 % de los niños tratados puede suspenderlo al cabo de un año. En muchos casos es necesario continuarlo a largo plazo, y evaluar la evolución del tratamiento cada 6 a 12 meses a través de las escalas para TDAH.

Es conveniente suspender la medicación los fines de semana —sobre todo en los niños cuyos síntomas se manifiestan predominantemente en la escuela— o durante las vacaciones de verano. Pero se la debe volver a dar 1 o 2 semanas antes del comienzo de clases y continuar 1 a 2 meses más para que el niño se adapte a sus nuevos maestra y compañeros. Entonces ha de evaluarse nuevamente la necesidad o no de continuar con la medicación.

Los antidepresivos tricíclicos se han propuesto como alternativa terapéutica para este tipo de trastornos (23).

Tendrían una serie de ventajas sobre los estimulantes:

- la duración de su acción es más larga, por lo que es suficiente una dosis diaria única (puede administrárselos en la casa),
- no son fármacos que provoquen adicción o dependencia (sobre todo en adolescentes donde el riesgo aumenta),
- 3) no producen insomnio ni efecto rebote y
- 4) pueden dosarse los niveles plasmáticos para adecuar la posología.

También estarían indicados cuando hay un componente significativo de síntomas de ansiedad o depresión, o historia familiar de trastomos del ánimo. Se han investigado la desimipramina, la imipramina y la clomipramina. La desimipramina es el más estudiado por sus menores efectos anticolinérgicos (15, 50, 65).

En los estudios realizados se administró 1 a 2 mg/kg/día, con buenos resultados y buena tolerancia. En algunos casos hubo que llegar hasta 5 mg/kg/día. Se puede dividir las dosis diarias en tres tomas (a la mañana, al volver de la escuela y antes de dormirse), en los niños. En los adolescentes se puede dar una dosis única (53).

Sin embargo, esta medicación tiene sus riesgos; deben realizarse controles ECG periódicos y no puede administrarse en caso de que exista alguna evidencia de enfermedad cardiovascular o historia familiar de muerte súbita (18, 144).

También se han utilizado los IMAO, neurolépticos, clonidina y litio (cuando se asocian agresividad y trastornos de la conducta al TDAH) (cuadro 23).

## Cuadro 23. TRATAMIENTO PSICOFARMACOLOGICO DEL TRASTORNO POR DEFICIT DE ATENCION CON HIPERACTIVIDAD (TDAH)

Estimulantes: Metilfenidato, D-anfetamina, pemolina.
 Efectivos en el 75 %.
 Inefectivos en el 25 % (no toleran los efectos adversos).
 Falta de respuesta en el 4 %.

Antidepresivos: Desimipramina, imipramina, clomipramina.
 Vida media más larga.

No provocan adicción.

No producen insomnio.

No producen efecto rebote.

Utilidad con síntomas de ansiedad y depresión.

Utilidad con historia familiar de trastornos del ánimo.

- · Clonidina.
- · Antipsicóticos, litio.

Agregar cuando se asocian agresividad y trastornos de conducta.

#### Ansiedad

Incluye tres trastornos en los que la ansiedad es el fenómeno predominante: angustia de separación, angustia de evitación (en los que la ansiedad aparece frente a situaciones específicas) y ansiedad excesiva (donde la angustia es generalizada).

Todos estos trastornos son relativamente frecuentes, se parecen a los cuadros de ansiedad de los adultos y pueden persistir hasta la edad adulta.

Las fobias simples son muy comunes en la infancia y la adolescencia, salvo la agorafobia, que es un trastorno típicamente del adulto. Casi cualquier fobia puede iniciarse en los primeros años de la vida.

La fobia escolar es una fobia simple, situacional, que aparece ante el inicio de la escolaridad y forma parte muchas veces de la angustia de separación.

La angustia de separación podría ser el equivalente infantil de la agorafobia de los adultos. Aparece cuando el niño tiene que separarse de sus padres (sobre todo la madre), o de personas con quienes ha establecido vinculación afectiva, y debe alejarse de su ambiente familiar. Cuando el niño prevé que se producirá la separación, experimenta una ansiedad que puede llegar al pánico. Frecuentemente presenta molestias físicas como gastralgias, cefaleas, náuseas y vómitos. Los síntomas car-

diovasculares, como palpitaciones, vértigos y lipotimias, son más raros en los niños pequeños, aunque pueden presentarse con más frecuencia durante la adolescencia.

A menudo el niño teme que ocurran desgracias irreparables a él o a sus familiares: accidentes, secuestros, asesinatos, enfermedades y todo tipo de preocupaciones relacionadas con la muerte. Suele presentar trastornos del sueño y puede insistir en que alguien permanezca con él hasta que se duerma. Además, sufre pesadillas cuyo contenido está relacionado con sus miedos. Puede negarse a ir de visita a casa de amigos de su edad, de campamento o a la escuela (por lo que a veces este trastorno se denomina "fobia a la escuela", que también puede deberse a dificultades en la propia escuela, depresión o psicosis).

El trastorno generalmente comienza en la etapa preescolar, aunque a veces también se lo observa en niños algo mayores; los períodos de exacerbación y remisión se producen a lo largo de varios años, y pueden persistir hasta la edad adulta. En los casos más graves, el niño no puede funcionar con independencia ni asistir a la escuela; las complicaciones más frecuentes son el fracaso escolar y la evitación social. Puede observarse desmoralización y, para algunos autores, el trastorno por ansiedad de separación se acompaña con depresión mayor en uno de cada tres casos.

A veces el pequeño es sometido a estudios médicos complejos debido a las numerosas quejas somáticas que manifiesta. La angustia de separación aparece en la misma proporción en ambos sexos, y es más frecuente en niños cuyas madres presentan ataques de pánico. En la mayoría de los casos, se manifiesta después de algún episodio estresante, como muerte de un familiar o pariente, enfermedad de un amiguito o de un conocido, o cambio de domicilio o de escuela.

La angustia de evitación se parecen a la fobia social o al trastorno de la personalidad por evitación de los adultos. La sintomatología esencial consiste en el temor y la evitación que se manifiestan en el contacto con personas desconocidas o extraños, que pueden llegar a interferir en la vida social y la relación con los compañeros de la misma edad. Por otro lado, las relaciones con los familiares son cálidas y satisfactorias. Generalmente, el trastorno se detecta durante los primeros años de escuela, por los problemas interpersonales que se generan con el contacto social, aunque en algunos casos aparece más temprano (alrededor de los dos años y medio, cuando debiera desaparecer la "ansiedad normal ante extraños", que es un fenómeno normal del desarrollo). En estas situaciones, los pacientes pueden parecer socialmente incapacitados, aturdidos y tímidos, y quedarse mudos cuando están ante personas poco conocidas. Son niños con poca confianza en sí mismos y, en los casos graves, no pueden establecer vínculos sociales más allá de los de su familia inmediata. En la adolescencia pueden presentar una inhibición de la actividad psicosexual normal. El curso de este trastorno es variable; algunos niños mejoran espontáneamente, mientras que en otros se vuelve crónico y continúa su evolución hasta la vida adulta; entonces toma la forma de fobia social o trastorno de la personalidad por evitación (3, 182).

La ansiedad excesiva puede ser considerada como el equivalente a la ansiedad generalizada del adulto. Se caracteriza por un temor permanente a cualquier hecho futuro, como exámenes, posibilidad de sufrir lesiones o enfermedades, ser aceptado en las actividades grupales. La ansiedad anticipatoria por lo que va a suceder se da en el 95 % de los casos. En los adolescentes también suele verse una preocupación ansiosa por haber actuado correctamente en el pasado y necesitan reafirmarse constantemente sobre su propio rendimiento, temen no ser aceptados en equipos deportivos o instituciones académicas, y son muy "perfeccionistas" en las tareas escolares, las relaciones interpersonales, las prácticas deportivas, etc. En algunos casos, aparecen equivalentes somáticos de la ansiedad: el niño se queja de obstrucción en la garganta, malestar gastrointestinal, cefaleas, dificultades respiratorias, náuseas, vértigos y de "estar nervioso". Son frecuentes los trastornos del sueño y se muestra siempre tenso.

El inicio del trastorno puede ser brusco o gradual, con exacerbaciones relacionadas con situaciones estresantes. Puede prolongarse hasta la vida adulta como trastorno por ansiedad generalizada o como fobia social. Es igualmente frecuente en ambos sexos, y las madres de estos niños suelen presentar también trastornos por ansiedad.

Además de estos cuadros propios de la infancia y adolescencia, recientemente se han descrito trastornos por ansiedad de tipo adulto, como los ataques de pánico.

Se han informado algunos casos que inicialmente consultaron al pediatra por síntomas primariamente somáticos, fueron diagnosticados como síndromes de hiperventilación y luego, por su posterior evolución y respuesta al tratamiento, fueron considerados como ataques de pánico no reconocidos.

Algunas experiencias clínicas sugieren que ciertos adolescentes diagnosticados como asmáticos en ausencia de síntomas claros podrían sufrir en realidad de ataques de pánico o ansiedad generalizada. También en ciertos casos de abuso de marihuana podría existir un trastorno de pánico "enmascarado" (65, 178).

No existen muchos estudios epidemiológicos sobre estos trastornos, pero se considera que la prevalencia de las fobias simples es de 2,5 %; de la fobia escolar, entre el 0,4 y el 7,6 %; de la ansiedad por separación, del 4 %; la mayoría de los niños es menor de 13 años (promedio: 9 años). Por el contrario, el trastorno por ansiedad excesiva es más frecuente en niños un poco mayores (promedio: 13 años). Es frecuente que todos estos cuadros estén asociados y aun superpuestos.

Actualmente se considera que los trastornos por ansiedad en la infancia y adolescencia (al igual que en los adultos) responden a múltiples factores: genéticos o por situaciones estresantes (separación de los padres, nacimiento de hermanos, enfermedades de la madre o del niño, etc.). Los estudios retrospectivos de adultos con ataques de pánico demuestran la existencia de fobia escolar y/o ansiedad por separación en el 25 al 50 % de los casos. Los hijos de pacientes depresivos o con trastornos por ansiedad presentan una alta frecuencia de ansiedad por separación, que llega a alrededor del 37 %. Otros estudios demuestran que los padres de los niños con fobia escolar y ansiedad de separación presentaron tasas elevadas de ansiedad por separación en su infancia.

El tratamiento de los trastornos por ansiedad requiere la confluencia de múltiples estrategias terapéuticas. Por ejemplo, en la ansiedad de separación con fobia escolar suele ser necesaria la interrupción de la escolaridad hasta que se establezca una buena relación entre el terapeuta y el niño, por lo que el terapeuta debe trabajar en estrecha colaboración no sólo con el niño sino con la familia y la escuela. Además de la terapia individual del paciente, también debe abordarse la patología familiar, que es bastante frecuente, con terapia familiar.

Con respecto al lugar de la psicofarmacología en el tratamiento de estos trastornos, no existen evaluaciones sistemáticas y los estudios no resultan concluyentes, por lo que la medicación no suele ser el tratamiento de primera elección, sino más bien se la recomienda cuando las otras intervenciones no han dado resultados favorables y siempre dentro de un programa global que incluya las psicoterapias antes mencionadas.

Antes de iniciar el tratamiento psicofarmacológico debe explicarse al paciente y a su familia las características del trastorno por ansiedad específico que presenta y no dar la idea de que el psicofármaco resolverá todos sus problemas. En los casos graves, puede requerirse la internación del paciente.

Es posible que los niños y los adolescentes con ansiedad respondan a los mismos fármacos que los adultos; la mayoría de los datos han sido extrapolados de estudios realizados en estos últimos. No existen aún suficientes investigaciones respecto de la población infanto-juvenil ni estudios comparativos entre los distintos tipos de tratamiento (103) como para llegar a conclusiones claras.

Los fármacos más utilizados son las benzodiazepinas de alta potencia (clonazepam, alprazolam) y los antidepresivos tricíclicos. La imipramina es una de las drogas más estudiadas en la fobia escolar y la ansiedad por separación (15, 69, 70).

La existencia de comorbilidad podría ser un predictor de indicación de antidepresivos, cuando se acompañan de sintomatología depresiva y cuando coexiste con un TDAH (algunos estudios sugieren que cuando el TDAH se acompaña de altos niveles de ansiedad, los estimulantes no serían tan efectivos como los antidepresivos tricíclicos). No estarían indicados en adolescentes ansiosos, con historia de impulsividad, abuso de sustancias e intentos de suicidio previos, por los riesgos que presentan los antidepresivos en sobredosis (64, 127).

Como fármacos de segunda elección también pueden utilizarse la buspirona, el propranolol y los antihistamínicos. La buspirona parece ser una alternativa interesante por sus escasos efectos adversos, amplio margen de seguridad y bajo potencial de riesgo de abuso (103).

No se han establecido la farmacocinética ni las dosis en niños y adolescentes de la buspirona, aunque por extrapolación de los estudios en adultos podría ser útil en la fobia social y en la ansiedad excesiva.

Cuando se obtiene una buena respuesta terapéutica, es aconsejable continuar

el tratamiento durante 4 a 6 meses y luego discontinuarlo gradualmente, para determinar su necesidad en el control de la sintomatología.

# Trastorno obsesivo-compulsivo

Clínicamente, el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) de los niños y los adolescentes es muy parecido al de los adultos. Hasta hace poco se creía que era un trastorno bastante raro tanto en niños como en adultos, pero actualmente se estima su prevalencia en 2 a 3 %. Entre un tercio y la mitad de los pacientes adultos con TOC refieren que la sintomatología se inició en la infancia o la adolescencia (entre los 10 y 23 años) (58, 123).

Se caracteriza por obsesiones o compulsiones repetidas, suficientemente graves como para producir un intenso malestar, gran pérdida de tiempo o interferencia significativa en las actividades sociales y las relaciones con los demás. En un estudio realizado en Estados Unidos se informó que los síntomas más comunes eran lavados, baños (85 %), repetición de rituales (52 %), comprobaciones excesivas (46 %) y rituales para evitar el contacto con contaminantes (23 %). En los niños muchas veces puede retrasarse el diagnóstico, porque debido a la naturaleza extraña y sin sentido de los síntomas y conducta realizan un gran esfuerzo para ocultarlos. Tratan de inhibirlos y controlarlos en situaciones sociales y en la escuela, y sólo los realizan en la intimidad del hogar. Salvo en los casos muy severos, los maestros, los amigos y los parientes suelen ignorar el problema del niño, y a veces pueden pasar varios meses o años antes que los padres lo adviertan, cuando ya el niño se ve sobrepasado por sus síntomas. Finalmente, toda la familia suele involucrarse en el trastorno; por ejemplo, un niño con rituales para vestirse o de lavado puede pasar horas en el baño cada mañana y provocar que él y su familia lleguen tarde a la escuela y al trabajo. Lo mismo puede ocurrir con los rituales para comer, mientras que los temores a la contaminación pueden llegar a hacer recocinar las comidas y a evitar comer afuera, sea en un restaurante o de visita. Todo esto origina una gran tensión e irritabilidad en el medio familiar.

Este trastorno se asocia con frecuencia a la depresión (35 %), la ansiedad (40 %), el abuso de sustancias (30 %) y los tics (25 %).

Los pacientes también suelen presentar evitación fóbica de situaciones relacionadas con el contenido de las obsesiones, tales como la suciedad o la contaminación.

Aparentemente, el trastorno aparece con igual frecuencia en ambos sexos, y se han observado ciertas evidencias que implicarían su naturaleza familiar. En un estudio realizado se halló que aproximadamente el 25 % de los niños y adolescentes con TOC tenía un pariente de primer grado con el trastorno (107).

El TOC está considerado como uno de los trastornos con peor pronóstico y de los más crónicos, y muchas veces continúa en la edad adulta.

Los tratamientos más utilizados han sido las terapias conductistas y, recientemente, los antidepresivos que inhiben selectivamente la recaptación de serotonina (IRSS). Algunos estudios sugieren que ambos tratamientos simultáneamente podrían ser aditivos en sus efectos, recomendándose un abordaje multimodal que incluya también la terapia familiar (123).

Antes de iniciar el tratamiento psicofarmacológico deberán analizarse con el paciente y la familia los posibles efectos adversos; explicar cómo y por qué puede actuar la medicación, y que deberán esperarse de 6 a 10 semanas antes de obtener una respuesta terapéutica. En los estudios realizados hasta el momento con clomipramina en niños y adolescentes con TOC, se observó una disminución del 46 % de la sintomatología obsesiva después de 5 semanas de tratamiento. Sólo dos estudios se realizaron con fluoxetina en niños entre 8 y 10 años, con dosis que oscilaron entre 10 y 40 mg/d (el 80 % recibió 20 mg/d). En ambos estudios se comprobó una buena respuesta en el 50 % de los casos (105, 138, 143).

En estudios comparativos entre los distintos IRSS se ha observado que la eficacia estaría inversamente relacionada con el grado de selectividad de la recaptación de serotonina; la menos selectiva es la clomipramina, con la mayor eficacia (1,53), seguida por la fluoxetina (1,34), fluvoxamina (1,09) y la sertralina (0,89). Todas ellas están asociadas a leves efectos adversos, menor riesgo de sobredosis, mayor cumplimiento del tratamiento y menores recaídas luego de la discontinuación del fármaco (92, 124).

La dosis de clomipramina es similar a la de otros tricíclicos, 3 a 5 mg/kg/d repartidos en dos o tres tomas. Se comienza con 25 mg hasta llegar a 100 mg durante las dos primeras semanas, y luego se continúa en las semanas siguientes hasta llegar a un máximo de 200 mg/d. En pacientes con ataques de pánico se deberá comenzar con dosis más bajas y subir la dosis con más lentitud.

Si bien no se ha establecido claramente la posología de la fluoxetina, se considera necesaria una dosis diaria de 0,5 a 1 mg/kg, por la mañana, hasta alcanzar 20 mg/d durante las primeras semanas e incrementar la dosis 20 mg cada 2 semanas hasta un máximo de 80 mg. En pacientes con ataques de pánico concomitantes, también es necesario comenzar con dosis más bajas, 0,5 mg/día, para evitar el desasosiego.

Recientemente, se ha informado que el uso de fluoxetina podría estar asociado a la emergencia de ideación y conducta suicidas en algunos pacientes. En un estudio, 6 de 42 adolescentes que recibían fluoxetina debido a su TOC presentaron intensas preocupaciones suicidas, pero es difícil evaluar estos datos, pues todos estos pacientes (salvo dos) habían presentado depresión e ideación o conductas suicidas previas, por lo que no habría mayor riesgo suicida que el que existe con cualquier medicación antidepresiva (97, 180).

Con ambas medicaciones los resultados son similares: remisión sintomática entre 50 y 70 %.

No se conoce aún el tiempo que es necesario mantener los antidepresivos,

pues se han informado recaídas después de su interrupción, y es probable que en algunos casos se requiera un tratamiento crónico.

#### Trastornos del estado de ánimo

Si bien hasta hace muy poco se negaba la existencia de la depresión en la infancia, actualmente se acepta que este trastorno puede aparecer en niños y adolescentes con características similares a la depresión en los adultos (13, 153).

También pueden presentarse depresión psicótica, trastorno bipolar, ciclotimia y distimia (150, 176).

Kraepelin había observado que la psicosis maníaco-depresiva podía iniciarse antes de los 10 años en el 0,4 % de los pacientes, entre los 10 y 15 años en el 2,5 % y entre los 15 y 20 años en el 16,4 % de los casos (102).

Aunque los síntomas esenciales del episodio depresivo mayor son similares en niños, adolescentes y adultos, en el *DSM-III-R* se describen las características dependientes de la edad en cuanto a las diferencias de los síntomas asociados. En los niños prepúberes, son particularmente frecuentes las quejas somáticas, especialmente dolores abdominales, cefaleas y náuseas, la agitación psicomotriz y las alucinaciones congruentes con el estado de ánimo (generalmente una voz que le habla al niño, censurándolo por su maldad y sus defectos). También son habituales los trastornos por ansiedad y fobias.

En los adolescentes puede aparecer una conducta negativista o claramente antisocial y abuso de alcohol o de otras sustancias. Son comunes los deseos de marcharse de la casa, el sentimiento de no ser comprendido o aprobado, inquietud, malhumor y agresividad. También se observan con mucha frecuencia resentimiento, desgano a cooperar en las cuestiones familiares y retraimiento de las actividades sociales con reclusión en la propia habitación. Son probables las dificultades y las fobias escolares.

Las ideas de suicidio aparecen con la misma frecuencia en niños y adolescentes, aunque los intentos se presentan más a menudo en los mayores.

Aunque no se conoce la prevalencia exacta, se considera que es alrededor del 1,8 % para la depresión mayor y del 6,4 % para la distimia.

En cuanto a la manía en niños y adolescentes, se considera que los síntomas psicóticos con delirios y alucinaciones son más comunes que en los adultos, lo que resulta en un alto porcentaje de diagnósticos erróneos, pues puede ser muy difícil diferenciar el trastorno maníaco de la esquizofrenia. En estudios de seguimiento a largo plazo se encontró que más de la mitad de los pacientes con trastorno bipolar habían sido diagnosticados inicialmente como esquizofrénicos. No existen indicadores específicos, pero la presencia de trastorno bipolar en algún familiar, o de síntomas psicóticos congruentes con el estado de ánimo y un buen ajuste premórbido puede ayudar a establecer el diagnóstico diferencial (36, 191, 195).

Las evidencias de continuidad de la depresión infanto-juvenil en depresión del adulto, de la transmisión familiar del trastorno y del cuadro clínico similar al del adulto son fuertes argumentos que han permitido extrapolar a estos pacientes la indicación de los fármacos antidepresivos que han demostrado su eficacia en la depresión de adultos (153).

Pero existen diferencias en la respuesta farmacológica de los niños y los adolescentes, debidas a causas farmacodinámicas, maduración del cerebro, etc., por lo que no se ha establecido claramente su utilidad; además, en algunos estudios realizados con adolescentes, los antidepresivos no han superado significativamente en eficacia al placebo.

Otro factor que ha producido confusión en los resultados es la tasa relativamente elevada de trastorno bipolar oculto (pacientes con presentación no bipolar, que posteriormente desarrollan manía) (17).

Los antidepresivos tricíclicos son los fármacos de primera elección; la imipramina es la más estudiada. El grado de mejoría de la depresión suele ser proporcional a los niveles plasmáticos alcanzados (cuadro 24).

	EN LA NIÑEZ Y LA	A ADOLESCENCIA	
Dosis	Tricíclicos	IMAO	IRSS
Inicial	1 mg/kg/d	0,5 mg/kg/d	5-10 mg/kg/d
Diaria	1-5 mg/kg/d	0,5-1 mg/kg/d	5-10 mg/kg/d
	25-300 mg/d	10-40 mg/d	20-80 mg/d
Incrementos		20 % cada 4 a 5	días

- · Realizar ECG basal.
- Control ECG en cada incremento de dosis.
- · Administrar 2 a 3 veces por día (para evitar picos plasmáticos elevados).

También podrían ser útiles los IMAO y los IRSS, aunque no hay suficientes trabajos controlados al respecto (182).

El trastorno bipolar tiene el mismo tratamiento psicofarmacológico que el recomendado para los adultos.

Es importante indicar la psicoterapia individual del niño o el adolescente deprimidos, así como la terapia familiar, no sólo por la posibilidad de que exista depresión en alguno de los padres (o trastorno bipolar), sino para obtener su cola-

boración en el tratamiento y en la modificación de las pautas ambientales o educativas, que puedan actuar como situaciones precipitantes del trastorno en los hijos.

# Esquizofrenia

Si bien existen otros trastornos psicóticos que pueden iniciarse en la niñez o adolescencia, como el trastorno esquizoafectivo, las psicosis orgánicas debidas a lesiones del sistema nervioso central, los traumatismos, las enfermedades médicas, el abuso de sustancias, etc., la esquizofrenia constituye el trastorno más importante de este grupo (112).

Actualmente, el diagnóstico de esquizofrenia según el DSM-III-R se realiza sin tener en cuenta la edad de comienzo, pues los síntomas son similares en el niño, en el adolescente y en el adulto (en esto se diferencia del DSM-II, donde existía una categoría denominada esquizofrenia infantil). Para evitar ambigüedades (por ejemplo, el término "prepuberal" es muy vago, pues no se relaciona con una edad específica, sino con el desarrollo físico), se utilizan dos términos: esquizofrenia de inicio temprano (EIT), para los cuadros que comienzan antes de los 18 años, con un subgrupo llamado esquizofrenia de inicio muy temprano (EIMT), cuando comienza antes de los 13 años.

En las EIT, si bien la sintomatología es similar a la del cuadro adulto —con alucinaciones, trastornos del pensamiento, aplanamiento afectivo—, suelen ser menos frecuentes los delirios sistematizados y los síntomas catatónicos. También, según algunos autores, predominarían los síntomas negativos (lo que podría implicar la utilidad de los nuevos antipsicóticos, como la clozapina).

En las EIMT, el inicio suele ser insidioso. Tanto en las EIT como en las EIMT hay predominancia de varones (aproximadamente 2:1). Se describe un alto porcentaje de funcionamiento premórbido anormal (del 54 al 90 %), con múltiples retrasos en el desarrollo motor, cognitivo, sensorial y social, aislamiento y rarezas (55, 91).

Hay pocos estudios de seguimiento a largo plazo, pero se considera que la EIMT tiene una evolución crónica, relacionada con su comienzo más insidioso (lo que también ocurre en adultos). En los adolescentes, la evolución es parecida a la observada en los adultos; el riesgo de suicidio oscila entre el 5 y 10 % (en adultos es del 15 %).

Para tratar la esquizofrenia, es esencial tener en cuenta su curso natural: ciclos de psicosis aguda (alrededor de 3 meses), seguidos por recuperación (alrededor de 9 meses) y luego fases de remisión o residuales (meses o años).

Puede haber un solo ciclo, pero no es lo común, pues generalmente el curso longitudinal sigue un patrón en el que después de cada ciclo se va incrementando el deterioro, hasta que transcurridos 10 o más años queda un estado residual en es que predominan los síntomas negativos.

El tratamiento de la esquizofrenia de niños y adolescentes requiere un abordaje múltiple, que incluye psicoterapia familiar e individual, y psicofarmacoterapia específica orientada a la sintomatología característica del trastorno (síntomas positivos y negativos) y adecuada a cada fase de la enfermedad (aguda, recuperación, residual).

Se han comparado las tasas de recaídas en distintos grupos (con medicación sola; terapia familiar y medicación; entrenamiento social y medicación; y terapia familiar, entrenamiento social y medicación). y se comprobó que la combinación de todas estas intervenciones terapéuticas lograba el menor porcentaje de recaídas (73, 86).

Si bien no existen muchos estudios doble ciego en adolescentes, y ninguno en niños, el uso de los antipsicóticos se extrapola a estas edades de estudios realizados en adultos, dada la similitud entre la esquizofrenia de inicio en la adultez y la de inicio temprano.

Antes de comenzar el tratamiento psicofarmacológico debe realizarse una evaluación psiquiátrica completa, detallándose en la historia clínica los síntomas psicóticos que se pretenden combatir con la medicación, para poder evaluar luego su eficacia. También es conveniente determinar la existencia de movimientos anormales preexistentes (para no confundirlos con los efectos colaterales de los neuro-lépticos).

En la fase aguda, generalmente es necesario internar al paciente, por su peligrosidad para sí o para otros.

El neuroléptico elegido deberá mantenerse durante un período no menor de 4 a 6 semanas antes de poder evaluar su eficacia terapéutica, pues el efecto inmediato es sedativo, mientras que los efectos antipsicóticos suelen aparecer a las 2 semanas del tratamiento, en dosis de 0,5 a 9,0 mg/kg/día de clorpromazina o equivalentes (95).

Si al cabo de 4 a 6 semanas no hay respuesta terapéutica o los síntomas adversos no son manejables, se deberá cambiar el neuroléptico por otro.

La fase de recuperación comienza generalmente después de 4 a 12 semanas, y puede durar hasta un año. Se caracteriza por la disminución de los síntomas positivos, aunque persisten la disforia y la desorganización. La medicación antipsicótica deberá mantenerse durante este período, y tratar de encontrar la dosis efectiva mínima para disminuir, en lo posible, los síntomas secundarios.

Puede haber recuperación, pero, en general luego del segundo episodio, suele persistir una fase residual a lo largo de mucho tiempo. En este período, el mantenimiento de la medicación antipsicótica ha evitado las recaídas.

Aproximadamente el 70 % de los pacientes con placebo recae durante el primer año, comparado con el 30 % que recae con la medicación. De todas maneras, en el primer episodio es conveniente discontinuar la medicación, pues se considera que aproximadamente el 30 % no presentará recaídas. Los pacientes crónicos o con síntomas psicóticos persistentes probablemente requieran medicación de por vida (95).

Se han estudiado otros fármacos o combinaciones con demostrada utilidad antipsicótica. El litio, solo o en combinación con neurolépticos, parece ser beneficioso en algunas esquizofrenias resistentes al tratamiento (170).

También se ha informado el aumento de la eficacia neuroléptica con el agregado de benzodiazepinas (clonazepam), anticonvulsivantes (carbamazepina) y propranolol.

El agregado de antidepresivos (imipramina) mejoró los síntomas depresivos de algunos pacientes. La combinación de fluoxetina y neurolépticos mejoró los síntomas positivos, negativos y depresivos en un grupo de pacientes resistentes. Se está intentando identificar subgrupos que podrían responder a estas combinaciones. También la clozapina se ha mostrado eficaz en un 30 a 50 % de pacientes esquizofrénicos resistentes.

No se recomienda la utilización profiláctica de los antiparkinsonianos, salvo cuando existe un alto riesgo de que se desarrollen distonías agudas (por ejemplo, historia previa de reacciones distónicas), que puedan disminuir la confianza en el tratamiento de un adolescente paranoide. La acatisia muchas veces puede confundirse con ansiedad o agitación, por lo que, cuando aparecen dificultad para permanecer sentado, agresividad e inquietud motora, deberá establecerse el diagnóstico diferencial, disminuirse el antipsicótico o agregarse beta-bloqueantes (66).

## Trastornos por tics

Los tics son los síntomas esenciales de tres tipos de trastornos, que incluyen:

- 1) el síndrome de Tourette (sin duda el más conocido),
- 2) tics motores o verbales crónicos y
- 3) tics transitorios.

Algunos estudios genéticos sugieren que los dos primeros serían expresiones sintomáticas del mismo trastomo subyacente, pero en el *DSM-III-R* se los considera por separado por el grado de incapacidad que producen y las medidas terapéuticas que requieren (3, 142).

Un tic es un movimiento motor o una vocalización involuntaria, repentina, rápida, recurrente, arrítmica y estereotipada. Se experimenta como irresistible, aunque puede ser suprimido durante un cierto lapso.

Pueden empeorar por estrés y normalmente disminuyen de forma considerable durante el sueño; suelen atenuarse mediante la práctica de alguna actividad absorbente. Los tics motores y vocales se clasifican en simples —motores: parpadeo, sacudidas de cuello, encogimiento de hombros, muecas faciales, y vocales: tos, aclaramiento de garganta, gruñidos— y complejos —motores: involucran a todo un grupo muscular; en un 5 % pueden ser conductas autoagresivas, como arrancar-

se la piel, golpearse la cabeza, lastimarse los ojos, y *vocales*: palabras o frases repetidas fuera de contexto, coprolalia, palilalia y ecolalia—.

El síndrome de Tourette se caracteriza por la presencia de tics motores múltiples y uno o más tics verbales. La edad de comienzo es en promedio los 7 años y, en una gran mayoría, aparece por primera vez antes de los 14 años (aunque puede aparecer al año de vida). Puede disminuir durante la adolescencia y, en algunos casos, desaparecer completamente al comienzo de la vida adulta, pero en general es de larga evolución. Los tics, en su presentación más típica, afectan la cabeza, el tronco y las extremidades, superiores e inferiores. En el 50 % de los casos lo primero que aparece es un único tic, generalmente, parpadeo, y a lo largo de los meses, un tic puede seguir a otro. Al año siguiente comienzan a agregarse los tics vocales, por lo que al cabo de unos años el paciente presenta gran cantidad de síntomas.

La duración del trastorno con tics motores o verbales crónicos es mayor que un año.

Los llamados tics transitorios suelen aparecer entre los 5 y 8 años, y a veces tan temprano como a los dos años; en un 5 a 10 % de los niños ocurren varias veces al día y pueden durar semanas o unos pocos meses. No suelen persistir más de un año. El trastorno es tres veces más frecuente en varones que en niñas. Los tics pueden reaparecer en períodos de estrés. En casos raros, luego de un período de remisión parcial, pueden desarrollarse tanto el trastorno por tics motores o verbales crónicos (1 a 2 % de los adultos), como el síndrome de Tourette (1 en 1500 niños y adolescentes). Es más frecuente que los familiares de primer grado de estos niños presenten trastornos por tics que en la población general.

Los trastornos por tics están generalmente asociados a otros desórdenes psiquiátricos, conductuales y del desarrollo. Más del 50 % de los pacientes con síndrome de Tourette presentan dificultades que justifican la búsqueda de otro diagnóstico adicional: TOC, dificultades de la atención y el aprendizaje, trastornos por ansiedad, trastornos de personalidad, trastornos del ánimo. Actualmente se piensa que, por lo menos, el TOC podría ser una manifestación de la misma vulnerabilidad genética subyacente en el síndrome de Tourette. Casi el 40 % presenta un TOC, y los familiares de los pacientes con síndrome de Tourette presentan alta incidencia de TOC, con tics o sin ellos.

Habría una asociación entre los fenómenos de hiperexcitabilidad del trastorno por tics y los fenómenos inhibitorios del TOC, que implicaría la desregulación de la modulación de los impulsos.

La mitad de los niños con síndrome de Tourette presenta un TDAH. Generalmente, los síntomas de distractibilidad, impulsividad e hiperactividad suelen preceder la aparición de tics. Tal vez por esto muchos niños con síndrome de Tourette fracasan en la escuela. La asociación de tics, hiperactividad y compulsiones genera alteraciones conductuales y graves conflictos familiares, que pueden llegar a la agresión verbal y física del niño.

Las complicaciones del síndrome de Tourette incluyen lesión física, como la ceguera por desprendimiento de retina (por golpearse o autolesionarse); alteraciones ortopédicas (por rotar excesivamente la cabeza, sacudir el cuello, mover las rodillas); dermatológicas (por rascarse o arrancarse la piel) y la automutilación.

Es tres veces más frecuente en varones que en niñas. La hipótesis etiológica más aceptada es la de su transmisión autosómica dominante con mayor penetrancia en el sexo masculino. El sistema dopaminérgico y los ganglios basales parecen estar implicados, pues se han encontrado niveles bajos de dopamina en el LCR de estos pacientes, pero también podría haber alteraciones en otros sistemas de neurotransmisores (41).

La decisión de tratar y el tratamiento a indicar no dependen sólo del diagnóstico del síndrome, sino de evaluar en qué medida los tics interfieren en la vida del niño (42).

Es conveniente tomarse un tiempo, y organizar un plan terapéutico adecuado basado en la observación de las fluctuaciones de los tics, las dificultades en la escuela, en la familia o con los compañeros. Es primordial establecer la alianza terapéutica y tranquilizar a la familia y al paciente de que no está "loco". La psicoterapia individual y familiar está indicada para todos los desajustes emocionales y conductuales producidos por el trastorno.

En cuanto a la farmacoterapia, el haloperidol es el fármaco más utilizado desde hace más de 30 años. Suele ser efectivo en dosis bajas. Se comienza con 0,5 mg/d, y se puede llegar hasta 1 a 3 mg/d divididos en 2 o 3 tomas. En muy pocos casos se requieren dosis más altas (5-10 mg/d), pero se producen mayores efectos adversos. Alrededor del 70 % de los pacientes responde favorablemente cuando comienzan el tratamiento, pero a largo plazo sólo continúan beneficiándose entre un 20 y 30 % (165, 166).

Algunos niños pueden desarrollar fobia escolar al comienzo del tratamiento con haloperidol. Existe sólo un caso informado en el que se desarrolló una disquinesia tardía persistente después del tratamiento con haloperidol (142).

A veces es difícil diferenciar si es un nuevo tic que emerge (es necesario aumentar la dosis) o es una disquinesia tardía (debe suspenderse la medicación).

También se utiliza la pimozida, que sería menos sedativa que el haloperidol. Se recomienda comenzar con 1 mg/d, e incrementar lentamente la dosis hasta 6 a 10 mg/d en los niños y 20 mg/d en los adolescentes. Una toma diaria es suficiente debido a su larga vida media. Deben realizarse controles ECG (165, 166).

También se utiliza la clonidina, que podría ser beneficiosa en un 70 % de los pacientes. Estaría especialmente indicada en pacientes con problemas atencionales y mejoraría los síntomas motores y vocales complejos. La dosis inicial es de 0,05 mg/d y se incrementa lentamente hasta 0,15 a 0,30 mg/d. El efecto terapéutico puede tardar 3 semanas o más en aparecer (cuadro 25).

Se han ensayado con éxito diverso las fenotiazinas, la sulpirida, los tricíclicos, el clonazepam y el propranolol.

DE LOS TRASTORNOS	POR TICS Y SINDRON	ME DE TOURETTE
Tratamiento del síndrome de Tourette puro	Tratamiento del síndrome de Touret TDAH (50 %)	
Haloperidol (0,5-3 mg/d) Pimozida (6-20 mg/d) Clonidina Antidepresivos, tricíclicos Clonazepam Beta-bloqueantes	Clonidina Desimipramina Estimulantes (combinar haloperidol con cautela)	IRSS Clomipramina Neurolépticos Clonidina

La elección de medicación debe hacerse no sólo en función del síndrome de Tourette, sino también de los trastornos asociados, que a veces son los que mayores dificultades le producen al niño.

Así, por ejemplo, si el síndrome de Tourette se asocia a un TDAH, habrá que intentar combinaciones que incluyan clonidina, desimipramina (que es el menos anticolinérgico de los tricíclicos) con dosis bajas (25 hasta 100 mg/d), estimulantes (combinados con haloperidol y utilizados con mucha cautela), etc. (cuadro 25).

Si se asocia al TOC, deberán tenerse en cuenta las combinaciones con los IRSS, clomipramina, neurolépticos o clonidina.

Cuando se asocia depresión o ansiedad, deberán agregarse antidepresivos y ansiolíticos (clonazepam).

También se han intentado combinaciones, por ejemplo cuando no se puede controlar totalmente la sintomatología con el haloperidol, pero no se pueden seguir incrementando las dosis por los efectos adversos. En estos casos, ha resultado útil la combinación de dosis bajas de haloperidol y clonidina (42).

Si la respuesta terapéutica es buena y los efectos colaterales se toleran o son mínimos, es conveniente continuar la medicación entre 12 y 18 meses. El pronóstico no es muy bueno, pues se trata de un trastorno crónico, que muchas veces persiste durante toda la vida.

Algunos estudios sugieren que las remisiones totales no superan el 15 % de los casos. Los casos graves pueden requerir internación (42).

#### Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño son una fuente de preocupación para los familiares

de niños y adolescentes. Algunos estudios sugieren que entre el 20 y el 30 % de los niños presentan problemas de sueño, fundamentalmente dificultades en conciliarlo y frecuentes despertares nocturnos.

Clínicamente, los niños con trastornos del sueño presentan los síntomas siguientes:

- 1) dificultades en conciliar o mantener el sueño,
- somnolencia diurna v
- conductas inusuales durante el sueño.

Muchas veces, los síntomas son parte de un trastorno subyacente, que deberá ser identificado y hacia el que debe orientarse el tratamiento.

Los niños pequeños muchas veces tienen dificultades para dormirse o se despiertan y no pueden volver a dormirse, entonces exigen ciertas actividades condicionadas de sus padres (mecerlos, alzarlos, poner música, darles de comer, beber, etc.).

Generalmente, no se requiere medicación para estos casos, pero con frecuencia los padres solicitan fármacos con efectos sedativos. Un estudio encontró que se administraron medicamentos sedativos a un 25 % de niños primogénitos con problemas de sueño (120).

En los niños en edad escolar, las dificultades para dormirse o mantener el sueño se relacionan con ansiedades, miedos, preocupaciones producidas por algún acontecimiento traumático del día, por alguna película que lo asustó o por alguna pesadilla.

También los niños con un trastorno por ansiedad o un trastorno depresivo mayor pueden presentar dificultad para dormirse, en cuyo caso deberá tratarse de forma específica el trastorno subyacente.

En casos de insomnios inespecíficos prolongados que producen cansancio e irritabilidad al día siguiente, puede ser útil el uso, a corto plazo, de antihistamínicos en bajas dosis o benzodiazepinas de acción corta (cuadro 26).

Los adolescentes, además de estos trastornos, pueden presentar alteración del ciclo sueño-vigilia, llamado síndrome del retraso en la fase el sueño, que se caracteriza por insomnio, seguido por un sueño no perturbado, asociado a la dificultad para despertar por la mañana.

Suele comenzar en las vacaciones, o en los fines de semana, cuando los adolescentes se acuestan y se levantan tarde. Al volver al colegio tienen los horarios circadianos corridos. Este trastorno suele mejorar con cronoterapia, que consiste en realizar cambios muy pequeños y graduales en los horarios de acostarse y levantarse (15 minutos por día) durante 1 a 2 semanas hasta estabilizar el sistema. La exposición a la luz y una caminata matinal pueden ayudar a correr el ritmo circadiano a una fase más temprana.

Las parasomnias son un grupo de trastornos cuya sintomatología consiste en

## Cuadro 26. TRATAMIENTO PSICOFARMACOLOGICO DEL INSOMNIO Y PARASOMNIAS EN LA NIÑEZ Y LA ADOLESCENCIA

- Tratar el trastorno subyacente (depresión mayor, ansiedad, déficit de atención con hiperactividad).
- En insomnio específico:
   Antihistamínicos (difenhidramina) o BZD de acción corta en dosis bajas y por períodos cortos.
- En parasomnias.
   Disminuir el sueño profundo con BZD o tricíclicos. Utilizar por períodos cortos. Cuidar el efecto rebote al suspender la medicación.

la manifestación de un fenómeno anómalo durante el sueño o durante el umbral entre el sueño y el despertar.

Las parasomnias incluyen:

- 1) sonambulismo,
- episodios de hablar dormido, terrores nocturnos y pesadillas (la enuresis funcional también sería una parasomnia, pero se la clasifica como un trastorno de la eliminación).

Caminar o hablar dormido y los terrores nocturnos son variaciones de hechos similares que ocurren durante el sueño profundo no REM (estadios 3 y 4), que aparecen típicamente al principio de la noche (1 a 3 horas después de quedarse dormido), cuando se produce la transición al sueño más liviano (45).

Los terrores nocturnos se caracterizan por episodios en los que el niño parece despierto, con dilatación de pupilas, taquicardia, palpitaciones y movimientos agitados. Es muy difícil despertarlo, y cuando se lo logra, está confuso y desorientado, sin recordar nada por la mañana.

Los episodios duran desde segundos hasta 2 minutos, pero algunas veces pueden alcanzar hasta 10 a 15 minutos. Los padres suelen asustarse mucho al ver al niño desorientado, sin reconocerlo, como "poseído"; creen que tiene una pesadilla y tratan de despertarlo (lo que teóricamente podría prolongar el episodio).

De modo brusco todo termina, y el niño vuelve a retomar el sueño profundo. Hay varios factores que pueden influir en la aparición de estos episodios: miedos, ansiedades no expresadas, conflictos, tensiones. Aparecen con más frecuencia durante el período asociado a la mayor duración y profundidad de sueño no REM.

También en situaciones en las que se incrementa la presión de sueño profundo, cuando el niño abandona su siesta o se levanta muy temprano, en noches en las que "recupera" el sueño perdido.

Todo esto lleva a un sueño muy profundo y a una mayor dificultad en salir de él. En la mayoría de los casos, el tratamiento consiste en ayudar al niño a que exprese sus temores, ordenar los horarios de sueño para que duerma lo suficiente y aclarar toda la situación a los asustados padres. También es importante que éstos tomen precauciones para evitar que los niños se golpeen, se caigan de las escaleras o se lastimen durante los episodios.

La farmacoterapia debe limitarse a los casos más graves, con cierto riesgo para el paciente o su familia, y por corto tiempo para "romper el círculo vicioso".

Se utilizan benzodiazepinas y antidepresivos tricíclicos que disminuyen el sueño delta profundo; se recomiendan 25 a 50 mg de imipramina, antes de acostarse. Pero puede haber efecto rebote al suspenderlos, y desarrollarse tolerancia. Lo más importante es que los medicamentos pueden enmascarar los síntomas, sin poder entonces tratar las causas subyacentes.

Los terrores nocturnos comienzan generalmente entre los 4 y 12 años, y desaparecen gradualmente al principio de la adolescencia. Es más frecuente en varones que en niñas y se estima que del 1 al 4 % de los niños sufren el trastorno en algún momento de su vida. Un mayor porcentaje de niños experimentan episodios aislados.

Las pesadillas (trastornos por sueños angustiosos) son comunes en niños y adolescentes. Generalmente ocurren en la segunda mitad de la noche, durante el sueño REM. La sintomatología esencial son los despertares frecuentes con un detallado recuerdo del contenido terrorífico de los sueños (suele haber recurrencia del mismo tema: amenazas a la seguridad o a la autoestima).

El niño se despierta, está orientado, suele explicar la pesadilla y teme volver a dormirse. Los conflictos del día, los sustos, las películas de terror de la televisión, contribuyen a la producción de pesadillas.

Las situaciones traumáticas pueden conducir a pesadillas recurrentes. Son más frecuentes en las niñas y por lo general comienzan antes de los 10 años. En la mayoría de los casos es suficiente tratar las causas —miedos y ansiedades—, sin necesidad de administrar fármacos.

En el cuadro 27 se aprecian las diferencias entre terrores nocturnos y pesadillas.

Las hipersomnias se caracterizan por excesiva somnolencia diurna o por crisis de sueño.

El 85 % de las hipersomnias observadas en los centros especializados son diagnosticadas como hipersomnias relacionadas con una etiología orgánica conocida. Cerca del 50 % están asociadas a la apnea del sueño, 25 % a la narcolepsia y 10 % a las mioclonías y el síndrome de las "piernas inquietas".

La narcolepsia es un trastorno neurológico crónico caracterizado por somno-

Cuadro 27. DIFERENCIAS CLINICAS ENTRE TERROR	ES NOCTURNOS		
Y PESADILLAS (tomado de Dahl, 1932)			

Terrores nocturnos	Pesadillas	
Durante el estadio 4 del sueño	Durante el sueño REM	
Generalmente durante el primer tercio de la noche	Generalmente durante la última mitad de la noche	
Está confuso, desorientado, agita- do, dormido	Despierto, alerta	
No recuerda lo ocurrido	Describe lo que soñó con detalles	
No reconoce a sus padres, difícil calmarlo	Requiere la compañía de los padres	
Signo de activación autónoma (ta- quicardia, pupilas dilatadas)	Asustado, pero se deja tranquilizar	
Dura de 2 a 10 minutos, retorna al sueño profundo	Le cuesta volver a dormirse, quiere quedarse con los padres, con las luces encendidas	

lencia diurna excesiva y otras anormalidades del sueño REM, que incluyen el inicio del sueño en fase REM y la disociación de los procesos inhibitorios de esta etapa del sueño: cataplejía (pérdidas episódicas del tono muscular, con imposibilidad para realizar movimientos voluntarios), alucinaciones hipnagógicas o hipnopómpicas (seudopercepciones auditivas o somatosensoriales que aparecen en el momento del adormecimiento o del despertar) y parálisis durante el sueño (incapacidad para moverse mientras se está durmiendo o en el despertar súbito) (101).

El trastorno se presenta en el 0,04 a 0,09 % de la población; es igualmente frecuente en ambos sexos, y por lo general comienza en la pubertad o adolescencia temprana (el síntoma inicial suele ser la somnolencia excesiva). Está asociado al antígeno HLA-DR2, y en el 50 % de los casos la historia familiar es positiva.

Para su diagnóstico debe realizarse un estudio polisomnográfico de sueño nocturno. Este muestra un acortamiento de la latencia REM, que en algunos pacientes puede llegar al inicio del sueño en fase REM, aumento del sueño superficial (fases 1 y 2) y disminución del sueño profundo (fases 3 y 4).

La narcolepsia suele interferir las actividades escolares, y a menudo el paciente se esfuerza por prevenir las crisis de cataplejía mediante el control de sus emociones (pues la risa, la cólera o los cambios emocionales pueden desencadenarlas). El tratamiento farmacológico de la somnolencia diurna es administrar metilfenidato en dosis de 5 a 10 mg dos veces por día (antes de ir a la escuela y después del almuerzo), y antidepresivos tricíclicos —desimipramina o protriptilina— en dosis bajas, como medicación supresora del sueño REM, cuando predominan los síntomas de disociación REM (cataplejía, alucinaciones hipnagógicas y parálisis del sueño). También han resultado útiles los IMAO.

Se recomiendan "vacaciones farmacológicas" los fines de semana y durante el verano, para evitar el desarrollo de la tolerancia a estos tratamientos. Deben instaurarse horarios regulares de sueño, con siestas (para obtener un sueño adecuado) y apoyo psicoterapéutico individual y familiar (101).

#### Enuresis

Es un trastorno caracterizado por la emisión de orina durante el día o por la noche, en la cama o en las ropas, de manera involuntaria o intencional, a una edad en la que se espera que ya haya continencia.

La enuresis funcional primaria empieza alrededor de los 5 años cronológicos o a los 4 años de edad mental. La enuresis funcional secundaria (precedida por continencia urinaria de un año de duración), comienza generalmente entre los 5 y 8 años. Puede ser diurna, nocturna o mixta, según el momento en que ocurra el episodio (119, 139).

La prevalencia de la enuresis funcional es del 7 % en los niños y del 3 % en las niñas a los 5 años, del 3 % en los niños y el 2 % en las niñas a los 10 años, y del 1 % en los varones a los 18 años (a esta edad, es prácticamente inexistente en las mujeres) (151).

En su etiología intervienen factores biológicos y psicológicos. Aproximadamente el 75 % de los niños con enuresis funcional tiene un familiar de primer grado que ha padecido o padece el trastorno. Otros factores son la llamada vejiga inestable, con un volumen funcional vesical inferior al promedio. En un subgrupo de niños enuréticos el problema parece asociarse a sueño lento muy profundo.

El tratamiento habitual es la psicoterapia; algunos estudios han demostrado que el sistema de alarma puede ser eficaz, combinado con ejercicios conductuales.

También se han usado los antidepresivos tricíclicos, fundamentalmente la imipramina, en dosis de 10 a 50 mg antes de acostarse. Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, pero se cree que disminuye el sueño profundo (139).

Debe utilizarse durante períodos cortos, no más de 6 meses, o en situaciones particulares (ir de campamento, quedarse a dormir en casa de amigos, etc.).

Con frecuencia hay recaídas después de interrumpida la administración del

antidepresivo. Actualmente se investiga la desmopresina intranasal, que es un péptido sintético similar a la vasopresina endógena, involucrada en la concentración de la orina (45).

Los enuréticos tendrían fluctuaciones circadianas anormales de la vasopresina; con el tratamiento aumenta su concentración en orina y disminuyen el volumen urinario y los episodios de enuresis (cuadro 28).

#### Cuadro 28. TRATAMIENTO PSICOFARMACOLOGICO DE LA ENURESIS

- Tricíclicos (imipramina 10-50 mg/d, antes de acostarse).
- · Mecanismo de acción: por disminución de la etapa del sueño profundo.
- · Utilizar por períodos cortos (no más de 6 meses).
- Utilizar en situaciones particulares (campamentos, dormir en casas de amigos).
- · Cuidar las recaídas, luego de la interrupción del antidepresivo.

## Intoxicación por plomo

La intoxicación por plomo en los niños es un cuadro pediátrico frecuente y totalmente previsible. El plomo se encuentra distribuido en el medio ambiente como resultado de la industrialización. Los niños presentan un riesgo mayor que los adultos a la exposición al plomo, porque a través de la actividad normal manoboca pueden introducir objetos no comestibles en el tracto gastrointestinal. En la mayoría de los casos, los niños no presentan síntomas, por lo que la intoxicación no se detecta (184).

Se consideran tóxicos los niveles que sobrepasan los 10 μg/dl de plomo en sangre. El plomo es un tóxico que afecta prácticamente a todos los sistemas del organismo. Niveles muy elevados (80 μg/dl) pueden producir coma, convulsiones y muerte. Niveles más bajos pueden causar efectos adversos sobre los sistemas nervioso central, renal y hematopoyético.

Niveles de 10 µg/dl se han asociado a un desarrollo intelectual más bajo y a trastornos en la maduración neurocomportamental. También se ha observado disminución en la curva de crecimiento y estatura, y de la agudeza auditiva, así como dificultades para mantener la posición erecta.

Si bien las evidencias hasta el momento no son suficientes para concluir que los déficit producidos por la intoxicación por plomo sean irreversibles, en un estudio reciente de seguimiento a largo plazo de adultos jóvenes se observó que había una relación inversa entre los niveles de plomo en dientes y el éxito escolar. En este estudio, los niveles de plomo en la dentadura mayores de 20 ppm se asociaron al mayor riesgo de no concluir los estudios, de presentar dificultades en la lectura, déficit en el vocabulario, y problemas en la atención y en la coordinación motora fina.

La mejor manera de tratar la intoxicación por plomo es prevenirla, disminuyendo la contaminación ambiental. Las dos fuentes principales son la contaminación por nafta y por pinturas que contienen el metal.

Cuando se detectan niveles mayores de 10 µg/dl, deberá efectuarse un control estricto del niño, y tratar de disminuir las posibles fuentes de contaminación. Por encima de 20 µg/dl, deberá efectuarse una evaluación médica completa, y por encima de 45 µg/dl deberá hospitalizarse al niño e instaurarse un tratamiento con quelantes.

Si bien este capítulo se refiere a la psicofarmacología del niño y el adolescente, hemos querido hacer hincapié en que siempre deberá indicarse como parte de un plan terapéutico global que contemple no solamente todos los aspectos de la vida del paciente, sino también, y de manera fundamental, a la familia, que suele ser uno de los factores de mayor peso en el pronóstico de este trastorno.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Aman, M. G. y Kern, R.A.: "Review of fenfluramine in the treatment of the developmental disabilities", J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 28: 549-565, 1989.
- Aman, M. G.; Kern, R. A.; McGhee y otros: "Fenfluramine and methylphenidate in children with mental retardation and ADHD: Clinical and side effects", J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry, 32, 1993 (en prensa).
- 3. American Psychiatric Association: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-R), 3ª ed. revisada, Barcelona, Masson, 1989.
- American Psychiatric Association: A task force report: Benzodiazepine dependence, Toxicity and Abuse, Washington, American Psychiatric Association, 1990.
- Anderson, L. T.; Campbell, M.; Grega, D. M. y otros: "Haloperidol in the treatment of infantile autism: Effects on learning and behavioral symptoms", Am. J. Psychiatry, 141: 1195-1202, 1984.
- Arnold, L. E. y Aman, M. G.: "Beta blockers in mental retardation and developmental disorders", J. Child Adolesc. Psychopharmacol., 1: 361-373, 1991.
- Baldessarini, R. J.: "Antipsychotic agents", en Baldessarini, R. J. (comp.), Chemotherapy in Psychiatry: Principals and Practice, Cambridge, MA, Harvard University Press, 1985, págs. 14-92.
- 8. Baldessarini, R.: "Drugs and the treatment of psychiatric disorders", en

- Gilman, A., Rall, T. W. y Nies, A. S. (comps.), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Nueva York, Maxwell/McMillan, 1991, págs. 383-437, 8<sup>a</sup> ed.
- Ballenger, J. C. y Post, R. M.: "Carbamazepine in manic-depressive illness: A new treatment", Am. J. Psychiatry, 137: 782-790, 1980.
- Brarkley, R. A.: "A review of stimulant drug research with hyperactive children", J. Child Psychol. Psychiatry, 18: 137-165, 1977.
- Barkley, R. A.; McMurray, M. B., Edelbrock, C. S. y otros: "Side effects of Methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder. A systemic, placebo-controlled evaluation", *Pediatrics*, 86: 184-192, 1990.
- Baumgardner, T.; Green, B. A. y Reiss, A. L.: "The psychological effects associated with fragile X-Syndrome", *Current Opinion in Pediatrics*, 4: 609-615, 1992.
- Bernstein, J. G.: "Psychopharmacology in Children and Adolescents", en Handbook of Drug Therapy in Psychiatry, Littleton, Mass., PSG Publishing Company, Inc., 2<sup>®</sup> ed., 1988, págs. 423-448.
- Biederman, J.: "Pharmacological treatment of adolescents with affective disorders and attention deficit disorder", *Psychopharmacol*, *Bull.*, 24: 81-87, 1988.
- Biederman, J.; Baldessarini, R. J.; Wright, V. y otros: "A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of ADD: I. Efficacy", J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry, 28: 777-784, 1989.
- Biederman, J.; Baldessarini, R. J.; Wright, V.; Knee, D. y Harmatz, J. S.: "A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of ADD: II. Serum drug levels and cardiovascular findings", J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry, 28: 903-911, 1989.
- 17. Biederman, J. y Steingard, R.: "Psicofarmacología en niños y adolescentes: un manual para el clínico", *Cuaderno Técnico n. 27*, Organización Panamericana de la Salud, 1990.
- Biederman, J.: "Sudden death in children treated with a tricyclic antidepressant: A commentary", en Gelenberg, A. (comp.), Biological Therapies in Psychiatry, Littleton, Mass., Mosby-Year Book, 1991, págs. 1-4.
- Bloom, A. S.; Russell, L. J.; Weisskopf, B. y otros: "Methylphenidate-induced delusional disorder in a child with attention deficit disorder with hyperactivity", J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 27: 88-89, 1988.
- Botteron, K. y Geller, B.: "Disorders, Symptoms, and their Pharmacotherapy", en Werry, J. S. y Aman, M. G. (comps.), Practitioner's Guide to Psychoactive Drugs for Children and Adolescents, Nueva York, Plenum Medical Book Company, 1993, págs. 179-201.
- Bradley, C.: "The behavior of children receiving Benzedrine", Am. J. Psychiatry, 94: 577-585, 1937.
- 22. Brown, R. T.; Wynne, M. E. y Slimmer, L. W.: "Attention deficit disorder and

- the effect of methylphenidate on attention, behavioral, and cardiovascular functioning", *J. Clin. Psychiatry*, 45: 473-476, 1984.
- Bueno, J.; Sabanes, F.; Salvador, L. y Gascon, J.: Psicofarmacología clínica, Barcelona, Salvat Editores, 1985, págs. 320-321.
- Burke, P. y Puig-Antich, J.: "Pshychobiology of childhood depression", en Lewis, M. y Miller, S. M. (comps.), Handbook of developmental psychopatology, Nueva York, Plenum Press, 1990, págs. 327-339.
- Calabrese, J. y Delucchi, G.: "Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder", Am. J. Psychiatry, 47: 431-434, 1990.
- Campbell, M.; Schulman, D. y Rapoport, J.: "The current status of lithium therapy in child and adolescent psychiatry", J. Am. Acad. Child Psychiatry, 14: 717-729, 1978.
- Campbell, M.; Anderson, L. T.; Small, A. M. y otros: "The effects of haloperidol on learning and behavior in autistic children", J. Autism Dev. Dis., 12: 167-174, 1982.
- Campbell, M.; Cohen, I. L. y Small, A. M.: "Drugs in aggressive behavior", J. Am. Acad. Child Psychiatry, 21: 107-117, 1982.
- Campbell, M., Small, A. M., Green, W. H. y otros: "Behavioral efficacy of haloperidol and lithium carbonate: A comparison in hospitalized aggressive children with conduct disorder", Arch Gen. Psychiatry, 41: 650-656, 1984.
- 30. Campbell, M.: "On the use of neuroleptics in children and adolescents", *Psychiatric Annals*, 15: 104-107, 1985.
- Campbell, M.; Adams, P.; Perry, R. y otros: "Tardive and withdrawal dyskinesia in autistic children. A prospective study", *Psychopharmacol. Bull.*, 24: 251-255, 1988.
- Campbell, M.: "Annotation: Fenfluramine treatment of autism", J. Child Psychol. Psychiatry, 29: 1-10, 1988.
- Campbell, M.; Overall, J. E.; Small, A. M. y otros: "Naltrexone in autistic children: An acute open dose range tolerance trial", J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 28: 200-206, 1989.
- Campbell, M.; Small, A. M.; Padron-Gayol, M. V. y otros: "Lithium in aggressive children", 1991, en prensa.
- Campbell, M.; González, N. M. y Silva, R. R.: "The Pharmacologic treatment of conduct disorders and rage outbursts", *Psychiatr. Clin. North Am.*, 15: 69-85, 1992.
- Carlson, G. A.: "Child and adolescent mania: Diagnostic considerations", J. Child Psychol. Psychiatry, 31: 331-342, 1990.
- Chouinard, G. y Jones, B. D.: "Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: Clinical and pharmacologic characteristics", Am. J. Psychiatry, 137: 16-21, 1980.
- 38. Clark, D. W. J.: "Genetically determined variability in acetylation and oxidation status; clinical implications", *Drugs*, 29: 342-345, 1985.

- Coffey, B.; Shader, R. I., y Greenblatt, D. J.: "Pharmacokinetics of benzodiazepines and psychostimulants in children", J. Clin. Psychopharmacol., 3: 217-225, 1983.
- Coffey, B. J.: "Anxiolytics for children and adolescents: Traditional and new drugs", J. Child. Adolesc. Psychopharmacol., 1: 57-86, 1990.
- Cohen, D. J.; Leckman, J. F. y Shawitz, B. A.: "The Tourette syndrome and other tics", en Shaffer, D., Ehrahardt, A. A. y Greenhi, L. L. (comps.), The Clinical Guide to Child Psychiatry, Nueva York, The Free Press, 1985, págs. 3-28.
- Cohen, D. J.; Riddle, M. A. y Leckman, J. F.: "Pharmacotherapy of Tourette's syndrome and associated disorders", *Psychiatr. Clin. North Am.*, 15: 109-130, 1992.
- Cooper, T. B.; Bergner, P. E. y Simpson, G. M.: "The 24-hour serum lithium level as a prognosticator of dosage requirements", Am. J. Psychiatry, 130: 601-603, 1973.
- Cooper, T. B. y Simpson, G. M.: "The 24-hour serum lithium level as a prognosticator of dosage requirements: A 2-year follow-up study", Am. J. Psychiatry, 133: 440-443, 1976.
- 45. Dahl, R. E.: "The Pharmacologic Treatment of Sleep Disorders", *Psychiat. Clin. North Am.*, 15: 161-178, 1992.
- Davis, J. M.: "Dose equivalence of the antipsychotic drugs", J. Psychiatry Res., 11: 65-69, 1974.
- Diener, R.: "Toxicology of methylphenidate", en Osman, B. y Greenhill, L.L. (comps.), Ritalin: Theory and Patient Management, Nueva York, Mary Ann Liebert, 1991, págs. 435-455.
- 48. DiMascio, A.: "The effects of benzodiazepines on aggression: Reduced or increased?", *Psychopharmacologia*, 30: 95-102, 1973.
- 49. Donlon, P. T. y Tupin, J. P.: "Successful suicides with thioridazine and mesoridazine", Arch. Gen. Psychiatry, 34: 955-957, 1977.
- Donnelly, M.; Zametkin, A. J. y Rapoport, J. L.: "Treatment of hyperactivity with desipramine: plasma drug concentrations, cardiovascular effects, plasma and urinay catecholamine levels, and clinical response", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 39: 72-81, 1986.
- Dugas, M.; Zarifian, E.; Leheuzey, M. F.; Rovei, V.; Durand, G. y Morselli, P.L.: "Preliminary observations of the significance of monitoring tricyclic antidepressant plasma levels in the pediatric patient", *Ther. Drug Monit.*, 1980: 2: 307-314.
- Dulcan, M. K.: "Using psychostimulants to treat behavioral disorders of children and adolescents", *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 1: 7-20, 1990.
- Dulcan, M. K.: "Practical Techniques for Child and Adolescent Psychopharmacology", trabajo presentado a la reunión de la American Psychiatric Association de San Francisco, mayo de 1993.

- 54. Effron, A. S. y Freedman, A. M.: "The treatment of behavioral disorders in children with Benadryl", *J. Pediatr.*, 42: 261-266, 1953.
- 55. Eggers, C.: "Course and prognosis in childhood schizophrenia", *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 8: 21-36, 1978.
- Elia, J. y Rapoport, J.: "Methylphenidate versus dextroamphetamine: Why both should be tried", en Osman, B. y Greenhill, L. L. (comps.), Ritalim: Theory and Patient Management, Nueva York, Mary Ann Liebert, 1991, págs. 243-265.
- 57. Fetner, H. y Geller, B.: "Lithium and Tricyclic Antidepressants", *Psychiatr. Clin. North Am.*, 15: 223-241, 1992.
- Flament, M. F.; Rapoport, J. L.; Davies, M. y otros: "An epidemiological study of obsessive compulsive disorder in adolescence", en Rapoport, J. L. (comp.), Obsessive Compulsive Disorder in Children and Adolescents, Washington, American Psychiatric Press, 1989, págs. 253-267.
- Fowler, N. O.; McCall Chou, T. C. y otros: "Electrocardiographic changes and cardiac arrhythmias in patients receiving psychotropic drugs", Am. J. Cardiol., 37: 223-230, 1976.
- 60. Frieder, P. D. y Mielnik, G. M.: "Psicofarmacología en niños y adolescentes", en Moizeszowicz, J., Vertex, Rev. Arg. Psiquiat., 4 (supl. II): 33-35, 1993.
- Gadow, K. D.; Nolan, E. E. y Sverd, J.: "Methylphenidate in hyperactive boys with comorbid tic disorder: II. Short-term behavioral effects in school settings", J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 31: 462-471, 1992.
- Gadow, K. D.: "Prevalence of Drug Therapy", en Werry J. S. y Aman, M. G. (comps.), Practitioner's Guide to Psychoactive Drugs for Children and Adolescents, Nueva York, Plenum Medical Book Company, 1993, 57-74.
- 63. Gardner, D. y Kutcher, S.: "Buspirone a novel anxiolytic", Family Practice: Sunnybrook Health Science Centre, 9: 1-4, 1990.
- 64. Garfinkel, B.; Wender, P.; Sloman, L. y otros: "Tricyclic antidepressants and methylphenidate treatment of attention deficit disorder in children", *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 22: 343-348, 1983.
- 65. Garland, J. y Smith, D.: "Panic disorder on a child psychiatric consultation service", J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 29: 785-788, 1990.
- Gelenberg, A. J.: "Psychosis", en Bassuk, E., Schooner, S. C., Gelenberg, A. J. (comps.), Practitioner's Guide to Psychoactive Drugs for Children and Adolescents, Nueva York, Plenum Medical Book Company, 1983, págs. 115-165.
- 67. Geller, B.: "Commentary on unexplained deaths of children on Norpramin", J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 30: 682-684, 1991.
- 68. Geller, B.; Cooper, T. B.; Chestnut, E. C. y otros: "Preliminary data on the relationship between nortriptyline plasma level and response in depressed children", *Am. J. Psychiatry*, 143: 1283-1286, 1986.
- 69. Gittelman-Klein, R. y Klein, D.: "Controlled imipramine treatment of school phobia", *Arch. Gen. Psychiatry*, 25: 204-207, 1971.

- 70. Gittelman-Klein, R. y Klein, D.: "School phobia: Diagnostic considerations in the light of imipramine effects", J. Nerv. Ment. Dis., 156: 199-215, 1973.
- 71. Goldberg, H.: "Buspirone hydrochloride: A unique new anxiolytic agent", Pharmacotherapy, 4: 315-324, 1984.
- 72. Goldman-Rakic, P. y Brown, R. M.: "Postnatal development of monoamine content and synthesis in the cerebral cortex of rhesus monkeys", *Developmental Brain Research*, 4: 339-349, 1982.
- Goldstein, M. J.: "Psychosocial treatment of schizophrenia", en Shulz, S. C. y Tamminga, C. A. (comps.), Schizophrenia: Scientific Progress, Nueva York-Oxford, Oxford University Press, 1989, págs. 318-324.
- Green, W.: "Antidepressants", en Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology, Baltimore, Williams & Wilkins, 1991.
- Green, W.: "Lithium Carbonate", en Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology, Baltimore, Williams & Wilkins, 1991, págs. 143-156.
- Green, W.: "Anxiolytics", en Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology, Baltimore, Williams & Wilkins, 1991, págs. 157-169.
- Green, W.: "Other Drugs", en Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology, Baltimore, Williams & Wilkins, 1991, págs. 170-173.
- Greenblatt, D. y Shader, R.: "Pharmacokinetics of antianxiety agents", en Meltzer, H. (comp.), Psychopharmacology, the third generation of progress, Nueva York, Raven Press, 1987, págs. 1377-1386.
- Greenhill, L.L.: "Pharmacologic Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder", Psychiatr. Clin. North Am., 15: 1-27, 1992.
- Handen, B. L.; Feldman, H.; Gosling, A. y otros: "Adverse side effects of methylphenidate among mentally retarded children with ADHD", J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 30: 241-245, 1991.
- Harvey, J. A. y McMaster, S. E.: "Fenfluramine: Evidence for a neurotoxic action on midbrain and a long-term depletion of serotonin", *Psychopharma*col. Commun., 1: 217-228, 1975.
- Hauger, R. L.; Angel, L. I.; Janowsky, A. y otros: "Brain recognition sites for methylphenidate and amphetamines", en Deutsch, S., Weizman, A. y Weizman, R. (comps.), Application of Basic Neuroscience to Child Psychiatry, Nueva York, Plenum Medical Book Company, 1990, págs. 77-100.
- Hechtman, L.: "Adolescent outcome of hyperactive children treated with stimulants in childhood: A review", Psychopharmacol. Bull., 21: 178-191, 1985.
- 84. Hetrick, W.; Taylor, D.; Touchette, P. y otros: "Treatment of self-injurious behavior with naltrexone: Effects in SIB, learning, and neurological function", Gatlinburg Conference on Research and Theory in Mental Retardation and Developmental Disabilities, Key Biscayne, Florida, 1991.
- Hill, B. K.; Balow, E. A. y Bruininks, R. H.: "A national study of prescribed drugs in institutions and community residential facilities for mentally retarded people", *Psychopharmacol. Bull.*, 21: 279-284, 1985.

- Hogarty, G. E.; Anderson, C. M.; Reiss, D. J. y otros: "Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia. I. One-year effect of a controlled study on relapse and expressed emotion", Arch. Gen. Psychiatry, 43: 633-642, 1986.
- Hunt, R. D.; Capper, L. y O'Connel, P.: "Clonidine in child and adolescent psychiatry", J. Child Adolesc. Psychopharmacol., 1: 87-102, 1990.
- 88. Hsu, L. K.: "Lithium-resistant adolescent mania", J. A. Acad. Child Psychiatry, 25: 280-283, 1986.
- 89. Jatlow, P. I.: "Psychotropic drug disposition during development", en Popper, C. (comp.), *Psychiatric pharmacosciences of children and adolescents*, Washington, DC, American Psychiatric Press, 1987, págs. 27-44.
- Jefferson, G. W.; Greist, J. H. y Baudhiun, M.: "Lithium interactions with other drugs", J. Clin. Psychopharmacol., 1: 124-134, 1981.
- Jefferson, G. W.; Greist, J. H.; Ackerman, D. L. y otros: "Lithium", en Encyclopedia for Clinical Practice, Washington, American Psychiatric Press, 1983.
- Jenike, M. A.; Hyman, S.; Baer, L. y otros: "A controlled trial of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. Implications for a serotonergic theory", Am. J. Psychiatry, 147: 1209-1215, 1990.
- Joyce, P. R.: "Age of onset in bipolar affective disorder and misdiagnosis of schizophrenia", Psychol. Med., 14: 145-149, 1984.
- Kafantaris, V.; Canipbell, M.; Padron-Gayol, M. V. y otros: "Carbamazepine in hospitalized aggressive conduct disorders children: A pilot study", Psychopharmacol. Bull., 1992, en prensa.
- Kane, J. M.: "Treatment of schizophrenia", Schizophr. Bull., 13: 133-156, 1987.
- Kelly, K. L.; Rapport, M. D. y DuPaul, G. J.: "Attention deficit disorder and methylphenidate: A multi-step analysis of dose response effects on children's cardiovascular functioning", Int. Clin. Psychopharmacol., 3: 167-181, 1988.
- King, R. A.; Riddle, M. A.; Chappell, P. B. y otros: "Emergence of self-destructive phenomena in children and adolescents during fluoxetine treatment", J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 30: 179-186, 1991.
- Klein, D. F.; Gittelman, R.; Quitkin, F. y otros: "Diagnosis and drug treatment of childhood disorders", en Klein, D. F., Gittelman, R., Quitkin, F. y otros (comps.), Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders: Adults and children, Baltimore, Williams and Wilkins, 1980, págs. 590-775.
- Klein, R. y Mannuzza, S.: "Hyperactive boys almost grown up. Methylphenidate effects on ultimate height", Arch. Gen. Psychiatry, 45: 1131-1134, 1988.
- 100. Klein, R.; Landa, B.; Mattes, J. A. y otros: "Methylphenidate and growth in hyperactive children", Arch. Gen. Psychiatry, 45: 1127-1130, 1988.
- Kotagal, S.; Hartse, K. M. y Walsh, J. K.: "Characteristics of narcolepsy in preteenaged children", *Pediatrics*, 85: 205-209, 1990.

- Kraepelin, E.: Manic-Depressive Insanity and Paranoia, Edimburgo, E. & S. Livingstone, 1921.
- 103. Kutcher, S. P.; Reiter, S.; Gardner, D. M. y Klein, R.: "The Pharmacotherapy of Anxiety Disorders in Children and Adolescents", *Psychiatric Clin. North* Am., 15: 41-68, 1992.
- 104. Lathers, C. M. y Lipka, L. J.: "Cardiac arrhythmia, sudden death and psychoactive agents", J. Clin. Pharmacol., 27: 1-4, 1987.
- Leibowitz, M. R.; Hollander, E.; Fairbanks, J. y otros: "Fluoxetine for adolescents with obsessive-compulsive disorder", Am. J. Psychiatry, 143: 370, 1990.
- Leckman, J. F.; Hardin, M. T.; Riddle, M. A. y otros: "Clonidine treatment of Tourette's syndrome", Arch. Gen. Psychiatry, 48: 324-328, 1991.
- 107. Lenane, M.; Swedo, S.; Leonard, H. y otros: "Obsessive compulsive disorder in first degree relatives of obsessive compulsive disorder children", trabajo presentado a la reunión de la American Psychiatric Association, Montreal, mayo 7-12, 1988.
- 108. Levy, R. y Pitlick, W. H.: "Carbamazepine: Interaction with other drugs", en Woodbury, D. M., Penry, J. D. y Pippenger, C. E. (comps.), Antiepileptic Drugs, Nueva York, Raven Press, 1982, págs. 497-505.
- 109. Loney, J.: "Substance abuse in adolescents: Diagnostic issues derived from studies of attention deficit disorder with hyperactivity", NIDA Res. Monogr., 77: 19-26, 1988.
- Lou, H. C.; Henriksen, L. y Bruhn, P.: "Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and/or attention deficit disorder", Arch. Neurol., 41: 825-829, 1984.
- Lou, H. C.; Henriksen, L.; Bruhn, P. y otros: "Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder", Arch. Neurol., 46: 48-52, 1989.
- 112. Mc Clellan, J. y Werry, J.: "Schizophrenia", Psychiatric Clin. North Am., 15: 131-148, 1992.
- Meltzer, H. Y.: "Clozapine Clinical advantages and biologic mechanism", en Schulz, S. C. y Tamminga, C. A. (comps.), Schizophrenia: Scientific Progress, Nueva York-Oxford, Oxford University Press, 1989, págs. 3302-3309.
- 114. Moizeszowicz, J. y Frieder, P. D.: "Aspectos especiales de la farmacodinámica / la farmacocinética de la psicofarmacología en niños y adolescentes", en Stagnaro, J. C. y Massei, H. (comps.), Psicofarmacología Clínica Infanto-Juvenil, Buenos Aires, Polemos, 1993, págs. 25-53.
- Moizeszowicz, J.: "Psicofarmacología pediátrica", en Psicofarmacología psicodinámica II, Buenos Aires, Paidós, 1988, págs. 387-414.
- Morselli, P. L.: "Clinical pharmacokinetics in neonates", Clin. Pharmacokinetic, 1: 81-98, 1976.
- 117. Morselli, P. L.; Bianchetti, G. y Dugas, M.: "Haloperidol plasma monitoring in neuropsychiatric patients", *Ther. Drug Monit*, 4: 51-58, 1982.

- Neppe, V. M.: Innovative Psychopharmacotherapy, Nueva York, Raven Press, 1989.
- 119. Oubiña, L.: "Enuresis. El paciente, sus padres, el pediatra, el psicoterapeuta, el psiquiatra", Rev. Arg. Psicopatol., 3: 14-15, 1992.
- 120. Ounsted, M. K. y Hendrick, A. M.: "The first-born child: Patterns of development", *Dev. Med. Child Neurol.*, 19: 446-453, 1977.
- 121. Patrick, K. S.; Mueller, R. A.; Gualtieri, C. T. y Bresse, G. R.: "Pharmacokinetics and actions of methylphenidate", en Meltzer, H. Y. (comp.), Psychopharmacology: The third generation of progress, Nueva York, Raven Press, págs. 1987, 1387-1396.
- 122. Paxton, J. M. y Dragunow, M.: "Pharmacology", en Werry, J. y Aman, M. G. (comps.), Practitioner's Guide to Psychoactive Drugs for Children and Adolescents, Nueva York, Plenum Publishing Corporation, 1993, págs. 23-55.
- 123. Piacentini, J.; Jaffer, M.; Gitow, A.; Graae, F.; Davies, S. O.; Del Bene, D. y Liebowitz, M.: "Psychopharmacologic Treatment of Child and Adolescent Obsessive Compulsive Disorder", *Psychiat. Clin. North Am.*, 15: 87-108, 1992.
- 124. Pigott, T. A.; Plato, M. T.; Bernstein, S. E. y otros: "Controlled comparisons of clorimipramine and fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder", Arch. Gen. Psychiatry, 47: 926-932, 1990.
- 125. Pinder, R. M.; Brodgen, R. N.; Sawyer, P. R. y otros: "Fenfluramine: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in obesity", Drugs, 10: 241-328, 1975.
- 126. Pleak, R. R.; Birmaher, B.; Gavrilescu, A.; Abichandani, C. y Williams, D. T.: "Mania and neuropsychiatric excitation following carbamazepine", *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 27: 500-503, 1988.
- Pliszka, S.: "Tricyclic antidepressants in the treatment of children with attention deficit disorder", J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 26: 127-132, 1987.
- Popper, C. W.: "Child and adolescent psychopharmacology", en Michels, R., Cavenar, J. O. y Brodie, H. K. H. (comps.), *Psychiatry*, Philadelphia, Lippincott, vol. 2, 1985, págs. 1-23.
- 129. Popper, C. (comp.): Psychiatric pharmacosciences of children and adolescents, Washington, D. C., American Psychiatric Press, 1987.
- 130. Popper, C. W. y Elliot, G. R.: "Sudden death and tricyclic antidepressants: Clinical considerations for children", *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 1: 125-132, 1990.
- 131. Post, R. M.: "Mechanisms of action of carbamazepine and related anticonvulsants in affective illness", en Meltzer, H. (comp.), Psychopharmacology: The Third Generation of Progress, Nueva York, Raven Press, 1987, págs. 567-576.
- 132. Potter, W. Z.; Calil, H. M.; Sutfin, T. A. y otros: "Active metabolites of imi-

- pramine and desimipramine in man", Clin. Pharmacol. Ther., 31: 393-401, 1982.
- 133. Preskorn, S. H.; Weller, E. B.; Weller, R. A. y otros: "Plasma levels of imipramine and adverse effects in children", Am. J. Psychiatry, 140: 1332-1335, 1983.
- 134. Preskorn, S. H.; Bupp, S. J.; Weller, E. B. y otros: "Plasma levels of imipramine and metabolites in 68 hospitalized children", J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 28: 373-375, 1989.
- 135. Puig-Antich, J.; Perel, J. M.; Lupatkin, W. y otros: "Imipramine in prepubertal major depressive disorders", *Arch. Gen. Psychiatry*, 44: 81-89, 1987.
- 136. Puig-Antich, J.: "Affective disorders in children and adolescents: Diagnostic validity and psychobiology", en Meltzer, H. Y. (comp.), Psychopharmacology: The Third Generation of Progress, Nueva York, Raven Press, 1987, págs. 843-859.
- 137. Rane, A. y Wilson, J. T.: "Clinical pharmacokinetics in infants and children", Clin. Pharmacokinet., 1: 2-24, 1976.
- Rapoport, J. L. y Mikkelson, E.: "Clinical controlled trial of clorimipramine in adolescents with obsessive compulsive disorder", *Psychopharmacol. Bull.*, 16: 61-63, 1980.
- 139. Rapoport, J. L.; Mikkelsen, E. J.; Zavadil, A. y otros: "Childhood enuresis. II. Psychopathology, tricyclic concentration in plasma, and antienuretic effect", Arch. Gen. Psychiatry, 37: 1146-1152, 1980.
- 140. Redman, C. A. y Zametkin, S. J.: "Ritalin and brain metabolism", en Osman, B. B. y Greenhill, L. L. (comps.), *Ritalin: Theory and Patient Management*, Nueva York, Mary Ann Liebert, 1991, págs. 301-309.
- 141. Richardson, M. A.; Haugland, G. y Craig, T. J.: "Neuroleptic use, parkinsonian symptoms, tardive dyskinesia, and associated factors in child and adolescent psychiatric patients", Am. J. Psychiatry, 148: 1322-1328, 1991.
- 142. Riddle, M. A.; Hardin, M. T.; Towbin, K. E. y otros: "Tardive diskynesia following haloperidol treatment for Tourette's syndrome", Arch. Gen. Psychiatry, 444: 98-99, 1987.
- 143. Riddle, M. A.; Hardin, M. T.; King, R. A. y otros: "Fluoxetine treatment of children and adolescents with Tourette's and obsessive compulsive disorders: preliminary clinical experience", J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 29: 45-48, 1990.
- 144. Riddle, M. A.; Nelson, J. C.; Kleinman, C. S. y otros: "Sudden death in children receiving Norpramin: A review of three reported cases and commentary", J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 30: 104-108, 1991.
- 145. Rivera-Calimlim, L.: "Problems in therapeutic monitoring of chlorpromazine", *Ther. Drug Monit.*, 4: 41-49, 1982.
- 146. Rivera-Calimlim, L.; Griesbach, P. H. y Perlmutter, R.: "Plasma chlorpromazine concentrations in children with behavioral disorders and mental illness", Clin. Pharmacol. Ther., 26: 114-121, 1979.

- 147. Rogoff, M. L.: "Psychotropic medications and mentally retarded patients", en Bernstein, J. G. (comp.), Clinical Psychopharmacology, Boston, John Wright-PSG, 1984, págs. 211-231, 2ª ed.
- Russo, R. M.; Gururaj, V. J. y Allen, J. E.: "The effectiveness of diphenhydramine HCL in pediatric sleep disorders", J. Clin. Pharmacol., 4: 284-288, 1976.
- 149. Ryan, N. D.; Puig-Antich, J.; Cooper, T. y otros: "Imipramine in adolescent major depression: Plasma level and clinical response", Acta Psychiatric. Scand, 73: 275-288, 1986.
- 150. Ryan, N. D.; Puig-Antich, J. Ambrosini, P. y otros: "The clinical picture of major depression in children and adolescents", Arch. Gen. Psychiatry, 44: 854-861, 1987.
- Ryan, N. D.; Puig-Antich, J.; Cooper, T. B. y otros: "Relative safety of single versus divided dose imipramine in adolescent major depression", J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 27: 755-758, 1988.
- Ryan, N. D.; Puig-Antich, J.; Rabinovich, H. y otros: "MAOIs in adolescent major depression unresponsive to tricyclic antidepressants", J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 27: 755-758, 1988.
- Ryan, N.: "The pharmacologic treatment of child and adolescent depression", *Psychiatr. Clin. North Am.*, 15: 29-40, 1992.
- Ryan, N. D.: "Heterocyclic antidepressants in children and adolescents", J. Child Adolesc. Psychopharmacol., 1: 21-31, 1990.
- Safer, D. J. y Allen, R. P.: "Stimulant drug treatment of hyperactive adolescents", Diseases of the Nervous System, 36: 454-457, 1975.
- 156. Safer, D. J. y Krager, J. M.: "A survey of medication treatment for hyperactive/inattentive students", *JAMA*, 260: 2256-2258, 1988.
- 157. Safer, D. J. y Allen, R. P.: "Absence of tolerance to the behavioral effects of methylphenidate in hyperactive and inattentive children", J. Pediatr., 115: 1003-1008, 1989.
- 158. Sallee, F.; Stiller, R.; Perel, J. y Bates, T.: "Oral pemoline kinetics in hyperactive children", Clin. Pharmacol. Ther., 37: 606-609, 1985.
- 159. Sallee, F.; Stiller, R.; Perel, J. y Everett, G.: "Pemoline-induced abnormal involuntary movements", J. Clin. Psychopharmacology, 9: 125-129, 1989.
- Sandman, C. A.; Datta, P. C.; Barron, J. y otros: "Naloxone attenuates selfabusive behavior in developmentally disabled clients", Appl. Res. Ment. Retard., 4: 5-11, 1983.
- Sandman, C. A.: "The opiate hypothesis in autism and self-injury", J. Child Adolesc. Psychopharmacol., 1: 237-248, 1990/1991.
- 162. Saraf, K. R.; Klein, D. F.; Gittelman-Klein, R. y otros: "Imipramine side effects in children", *Psychopharmacologia*, 37: 265-274, 1974.
- 163. Sebrechts, M. N.; Shaywitz, S. E.; Shaywitz, B. A. y otros: "Components of attention, methylphenidate dosage, and blood levels and children with attention deficit disorder", *Pediatrics*, 77: 222-228, 1986.

- 164. Shapiro, E.; Shapiro, A. K.; Fulop, G. y otros: "Controlled study of haloperidol, pimozide and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome", Arch. Gen. Psychiatry, 6: 722-730, 1989.
- 165. Shapiro, A. K. y Shapiro, E.: "Clinical efficacy of haloperidol, pimozide, penfluridol, and clonidine in the treatment of Tourette syndrome", en Friedhoff, A. J. y Chase, T. N. (comps.), Gilles de la Tourette Syndrome: Advances in Neurology, vol. 35, Nueva York, Raven Press, 1982, págs. 383-386.
- 166. Shapiro, E.; Shapiro, A. K.; Fulop, G. y otros: "Controlled study of haloperidol, pimozide, and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome", Arch. Gen. Psychiatry, 46: 722-730, 1989.
- Shaywitz, S. E. y Shaywitz, B. A.: "Increased medication use in attentiondeficit hyperactivity disorder. Regressive or appropriate?", *JAMA*, 260: 2270-2272, 1988.
- Simeon, J. y Ferguson, B.: "Alprazolam effects in children with anxiety disorders", Can. J. Psychiatry, 32: 570-574, 1987.
- 169. Simeon, J. G.; Dinicola, V. F.; Ferguson, B. H. y otros: "Adolescent depression: A placebo-controlled fluoxetine treatment study and follow-up", *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 14: 791-795, 1990.
- 170. Simpson, G. M. y Wilson, W. H.: "Strategies for treating nonresponding schizophrenics", en Schulz, S. C. y Tamminga, C. A. (comps.), Schizophrenia: Scientific Progress, Nueva York, Oxford, Oxford University Press, 1989, págs. 351-357.
- Sjoqvist, F. y Bertilsson, L.: "Clinical pharmacology of antidepressant drugs: Pharmacogenetics", Adv. Biochem. Psychopharmacol., 39: 359-372, 1984.
- 172. Slaby, A. E. y McGuire, P. L.: "Prevention of child and adolescent suicide", *Psychiatry lett*, 1986.
- Smolen, A. J.; Beaston-Wimmer, P.; Wright, L. L. y otros: "Neurotransmitter synthesis, storage, and turnover in neonatally deafferented sympathetic neurons", *Developmental Brain research*, 23: 211-218, 1895.
- 174. Sprague, R. L.; y Sleator, E. K.: "Methylphenidate in hyperkinetic children: Differences in dose effects on learning and social behavior", *Science*, 198: 1274-1276, 1977.
- 175. Still, G. F.: "Some abnormal psychical conditions in children", *Lancet*, 1: 1077-1082, 1992.
- 176. Strober, M.; Morrell, W.; Burroughs, J. y otros: "A family study of bipolar I disorder in adolescence: Early onset of symptoms linked to increased familiar loading and lithium resistance", J. Affective Disord., 15: 255-268, 1988.
- Swedo, S. E.; Rapoport, J. L.; Leonard, H. y otros: "Obsessive Compulsive disorder in children and adolescents", Arch. Gen. Psychiatry, 46: 335-341, 1989.
- 178. Szaster, R.; Pontius, E. y Campos, P.: "Marijuana sensitivity and panic anxiety", J. Clin. Psychiatry, 49: 427-429, 1988.

- Szatmau, P.: "Asperger's Syndrome", Current Opinion in pediatrics, 4: 616-622, 1992.
- Teicher, M. H.; Glod, C. y Cole, J. O.: "Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment", Am. J. Psychiatry, 147: 207-210, 1990.
- 181. Thoenen, H.; Kettler, R. y Saner, A.: "Time course of the development of enzymes involved in the synthesis of norepinephrine in the superior cervical ganglion of the rat from birth to adult life", Brain Res., 40: 459-468, 1972.
- 182. Toro, J.: "Psiquiatría de la infancia y la adolescencia", en Vallejo Ruiloba, J., Introducción a la psicopatología y la psiquiatría, 3ª ed., Barcelona, Salvat, 1991, págs. 735-757.
- Trimble, M. R.: "Anticonvulsants in children and adolescents", J. Child. Adolesc. Psychopharmacol., 1: 107-124, 1990.
- 184. United States Department of Health and Human Services. Center for Disease control: "Preventing Lead Poisoning in young Children", 1991.
- Vitiello, B.; Behar, D.; Malone, R. y otros: "Pharmacokinetics of lithium carbonate in children", J. Clin. Psychopharmacol., 8: 355-359, 1988.
- 186. Viesselman, J. O.; Yaylayan, S.; Weller, E. B. y Weller, R A.: "Antidysthymic Drugs", en *Practioner's Guide to Psychoactive Drugs for Children and Adolescents*, Nueva York, Plenum Medical Book Company, 1993, págs. 239-268.
- 187. Waisburg, H.: "Psicofarmacología de las Epilepsias de la Infancia", en Moizeszowicz, J., Psicofarmacología psicodinámica II, Buenos Aires, Paidós, 1987.
- Waisburg, H. A.: "Autismo Infantil", Vertex. Rev. Arg. Psiquiatr., III: 215-221, 1992.
- 189. Weiner, N.: "Drugs that inhibit adrenergic nerves and block adrenergic receptors", en Gilman, A. y Goodman, L. (comps.), Norepinephrine, Epinephrine and Sympathomimetic Amines. The Pharmacological Basis of Therapeutics, Nueva York, Macmillan, 1991, págs. 145-180.
- Weller, E. B.; Weller, R. A. y Fristad, M. A.: "Lithium dosage guide for prepubertal children: A preliminary report", J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 25: 92-95, 1986.
- 190. Werry, J. S.; McClellan, J. y Chard, L.: "Early onset schizophrenia, bipolar and schizoaffective disorders: A clinical and follow-up study", J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 30: 457-465, 1991.
- 191. Werry, J. S. y Aman, M. G.: "Anxiolytics, Sedatives and Miscellaneous Drugs", en Werry, J. S. y Aman, M. G. (comps.), Practitioner's Guide to Psychoactive Drugs for Children and Adolescents, Nueva York, Plenum Medical Book Company, 1993, págs. 391-415.
- Whitaker, A. y Rao, U.: "Neuroleptics in Pediatric Psychiatry", Psychiatric Clin. North Am., 15: 243-276, 1992.
- 194. Wilens, T. y Biederman, J.: "The Stimulants", Psychiatr. Clin. North Am., 15: 191-222, 1992.

- Williams, D. T.; Mehl, R.; Yudofsky, S. y otros: "The effect of propranolol on uncontrolled rage outbursts in children and adolescents with organic brain dysfunction", J. Am. Acad. Child Psychiatry, 21: 129-135, 1982.
- Wolraich, M. L.; Lindgren, S.; Stronquist, A. y otros: "Stimulant medication use by primary care physicians in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder", *Pediatrics*, 86: 95-101, 1990.
- Zametkin, A. J.; y Rapoport, J. L.: "Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: Where have we come in 50 years?", J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 26: 676-686, 1987.
- 198. Zametkin, A. J. y Rapoport, J. L.: "The pathophysiology of attention deficit disorder with hyperactivity: A review", en Lahey, B. B. y Kazdin, A. E. (comps.), Advances in Clinical and Child Psychology, Nueva York, Plenum, 1986, págs. 177-216.



## Capítulo 8

#### PSICOFARMACOLOGIA GERIATRICA

#### ASPECTOS GENERALES

El tratamiento de las alteraciones psíquicas en la senescencia y presenescencia ha cambiado radicalmente en los últimos años debido:

- al aumento poblacional de individuos mayores de 65 años (para el año 2000, Estados Unidos tendrá 1.000.000 de personas con más de 100 años),
- al cambio de la antigua creencia profesional de que tratar a pacientes de la tercera edad era sólo con el propósito de acompañar el deterioro biológico inexorable (como lo demuestra la historia japonesa del Monte de Narayama, donde la sociedad no acepta presenciar la decadencia y exige el abandono de la madre en la nieve por el propio hijo) y
- a los adelantos en las técnicas diagnósticas junto a las actuales concepciones psicoterapéuticas y farmacológicas (cuadro 1).

En 1919 Abraham fue el primer psicoanalista que se dedicó al tratamiento psicológico de la tercera edad y dijo:

... me vi en la obligación de tratar a pacientes de esta edad ante los fracasos terapéuticos que tenían los médicos clínicos sin experiencia psicoanalítica. Me di cuenta de que no los podía curar, pero en cambio les podía brindar una mejor y profunda comprensión acerca de sus problemas. Para mi sorpresa, un considerable número de enfermos reaccionaba favorablemente y debo reconocer que estas curas me gratificaron en sus resultados... (1).

A partir de ese momento, nuevos criterios de salud mental comienzan a desarrollarse con las psicoterapias individuales, grupales, comunitarias y sociales, ya que el concepto de irreversibilidad del trastorno mental de la vejez pudo ser así descartado.

El conocimiento de los desórdenes bioquímicos, la tecnología para el estudio

### Cuadro 1. HISTORIA PSICOGERIATRICA

- 1. Antecedentes de enfermedad actual
- 2. Historia psicofarmacológica
- 3. Escalas psicopatológicas geriátricas
  - a) de valoración
  - b) de deterioro demencial
  - c) de conducta
  - d) de demencia vascular
  - e) de "scores mentales"
  - f) de concentración
  - g) de disfunción parieto-temporal
  - h) de aprendizaje
- 4. Examen neurológico
- 5. Examen cardiológico
- 6. Examen endocrinológico

## Exámenes complementarios

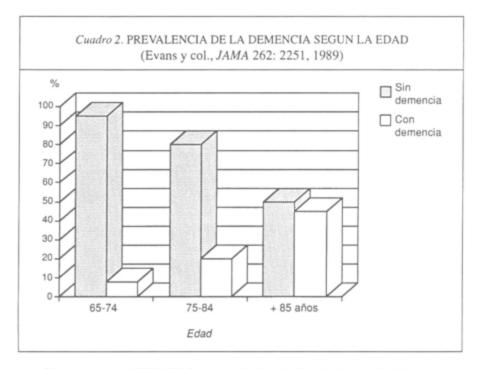
- 7. EEG de sueño y vigilia
- 8. Estudios de dinámica circulatoria
  - a) centellografía
  - b) ventriculografía
- 9. Tomografía computada (TC)
- 10. Resonancia magnética nuclear (RMN)
- 11. Tomografía de emisión de positrones (TEP)
- 12. Tomografía por emisión de fotones (SPECT)

# Exámenes bioquímicos

- 13. Determinaciones neuroquímicas (sangre, orina, LCR)
- 14. Dosajes hormonales
- 15. Determinaciones iónicas (sangre, orina, LCR)
- 16. Determinaciones de B12 y ácido fólico
- 17. Dosajes de psicofármacos

de las estructuras del cerebro —resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía de emisión de positrones (PET), centellografía radioisotópica cerebral, tomografía por emisión de fotones (SPECT)—, el estudio bioeléctrico —mapeo cerebral, potenciales evocados— y el descubrimiento de nuevos psicofármacos contribuyeron a desarrollar la psicogeriatría.

Alrededor del 95 % de la población senil que vive en la comunidad tiene trastornos mentales cognitivos, en un 20 % compatibles con demencia senil. Sin embargo, hasta los 65 años sólo el 2 % la padece, cifra que llega casi al 50 % después de los 85 años (cuadro 2).



Sin embargo, el *DSM-III-R* separa el diagnóstico de demencia del síndrome amnésico. En la actualidad se observa que a partir de los 50 años comienzan a aparecer signos incipientes de alteraciones de la memoria.

Este deterioro de la memoria asociado a la edad [Age Associated Memory Impairment] presenta un comienzo gradual con un lento deterioro de la memoria secundaria (reciente y alejada), pero se conservan la memoria primaria (corta) y terciaria (remota). En general hay una disminución de los componentes verbales y no verbales de la memoria secundaria.

Estos pacientes pueden presentar depresión al darse cuenta de esta declinación de su funcionamiento mental. Esto abarca desde la reacción depresiva, vivida

como un ataque narcisístico grave, hasta aquellas reacciones hipomaníacas donde jocosamente se anota todo en libretas o agendas electrónicas.

El trastorno psíquico más doloroso de este síndrome es la dificultad para recordar detalles y se mantiene el recuerdo del acontecimiento principal que se vivió. Por ejemplo, se olvidan nombres de lugares visitados, de personas presentadas o de sus números telefónicos. El paciente trata de acomodar su actividad laboral a esta dificultad.

Los diagnósticos diferenciales deben hacerse con los trastornos depresivos, metabólicos, degenerativos y cerebrovasculares, la epilepsia y, por supuesto, todo tipo de alteración clínica (11).

El tratamiento psicofarmacológico de las alteraciones psíquicas en la tercera edad ha cambiado radicalmente en los últimos años debido a los adelantos psicofarmacológicos y a las nuevas técnicas de diagnóstico.

El aumento de la expectativa de vida ha producido un incremento importante de la cantidad de pacientes gerontes que consultan.

El hecho de que en nuestra cultura "los viejos" no tienen un lugar valorizado y la frecuente asociación de esta etapa de la vida con la enfermedad y la depresión generan un medio poco propicio para afrontar y disfrutar de la última etapa de la vida.

Las investigaciones psicofarmacológicas en geriatría tienden a la búsqueda de dos objetivos:

- en primer lugar, la prevención de las alteraciones neuronales con el fin de prolongar, al máximo posible, la vida útil de la célula nerviosa y
- en segundo término, la estimulación de las funciones neuroquímicas deficitarias, para poder compensar funcionalmente aquellas otras células nerviosas que han degenerado.

La ayuda psicofarmacológica es a veces solicitada por los mismos pacientes, pero con más frecuencia el pedido se realiza a través del médico de cabecera, del psicoterapeuta o de los familiares. Ello ocurre cuando se plantea un límite sintomático, un límite a la intervención por medio de la palabra o un límite a la capacidad de contención para poder seguir conviviendo dentro de una estructura familiar o incluso institucional.

El pedido de ayuda puede ser precoz o tardío, y esto dependerá de factores médicos, familiares y socioculturales.

Dentro de los factores médicos se encuentra el cuidado con que el paciente haya tratado sus enfermedades con anterioridad y de sus características personales.

La actitud y tolerancia de la *familia* es a veces imprevisible —en relación con el deterioro y con los síntomas psíquicos posibles— y, frente a la acentuación de los rasgos negativos de la personalidad, lo que se pone en juego son cuestiones actuales y/o históricas individuales y/o vinculares.

Las exigencias socioculturales muestran contradicciones, sin prever un lugar valorizado para aquellos que han terminado su etapa productiva.

Antes de prescribir un psicofármaco a un paciente geronte, se deben tener en cuenta las características propias de la edad en relación con el metabolismo de las diferentes drogas, para la elección de la dosis, la forma farmacéutica y la distribución de las tomas.

La polimedicación en esta etapa es un factor fundamental, tanto por su frecuencia como por la incidencia que tiene en los efectos terapéuticos de un fármaco, los efectos colaterales y los resultantes de la interacción medicamentosa. Por ejemplo, la administración de determinados vasodilatadores de cinarizina o similares juntamente con beta-bloqueantes puede aumentar los síntomas depresivos y el temblor de tipo parkinsoniano.

#### HISTORIA PSICOGERIATRICA

Una vez precisados los diagnósticos clínicos y realizados los exámenes de laboratorio de rutina es preferible realizar la historia psicogeriátrica para decidir la indicación de los exámenes complementarios específicos. Se deberán tener en cuenta los puntos señalados en el cuadro 1.

# Factores que influyen en la eficacia terapéutica de los psicofármacos

Es habitual que los pacientes de más de 60 años reciban en su tratamiento un psicofármaco como mínimo.

Las dosis comúnmente usadas son un tercio a un medio menores que las empleadas en un adulto. Ello se debe a que con dosis bajas pueden evidenciarse acciones terapéuticas, y con dosis habituales son comunes los efectos secundarios.

Los efectos adversos se incrementan con la edad; al respecto, las estadísticas señalan desde un 3 a un 10 % antes de los 30 años, hasta un 20-25 %, alrededor de los 70 años.

La variabilidad de la respuesta psicofarmacológica en geriatría depende, además, de los factores inespecíficos ya enunciados con anterioridad, de los cambios fisiológicos involutivos propios de la edad y de la interacción con la polifarmacia propia o indicada (51).

Por todo lo dicho, antes de indicar una medicación a un paciente de tercera edad hay que detenerse a evaluar la necesidad real de medicar de acuerdo con la severidad y duración del cuadro.

Por lo tanto, es conveniente tener en cuenta los siguientes ítemes, para evaluar la eficacia terapéutica de los psicofármacos en esta edad:

## 1) Aceptación y obediencia a las indicaciones médicas

La relación médico-paciente, en lo que se refiere al cumplimiento por parte del paciente de las directivas médicas y en cuanto a la forma de tomar la medicación es fundamental y central. En esta etapa tan llena de incertidumbres, la posibilidad de depositar el saber en el médico tranquiliza y contiene al paciente. Si esto falla, es muy común que el enfermo resuelva según su criterio personal —a veces de forma arbitraria, otras con real conocimiento— cuál es la dosis o la mejor manera de administrarse la medicación.

Para poder controlar que el tratamiento sea el correcto, es conveniente determinar, cuando se extiende una nueva receta, el consumo de comprimidos del medicamento prescrito, o bien —a través del relato de un familiar— si el enfermo cumple con lo indicado.

## 2) Iatrogenia médica

La somnolencia o la excitación, el temblor o la rigidez, la anorexia o la bulimia pueden ser efectos habituales de los neurolépticos. Un antidepresivo puede aumentar la ansiedad; un ansiolítico puede aumentar el deterioro cognitivo.

Habitualmente, el médico administrador se encuentra en la encrucijada de tener que elegir lo "menos malo" y tendrá que aceptar el límite que se plantea frente a pacientes que presentan problemas complejos.

## 3) Dosajes de medicamentos psicofarmacológicos

¿Cuánto tiempo se debe esperar para aceptar que el psicofármaco no es efectivo?

En conocimiento de que fue administrado en dosis adecuadas, que el tiempo de espera fue el correcto, que no hay interacciones y que el cumplimiento de las indicaciones es bueno, se hace difícil considerar que la medicación haya fracasado.

De ser posible, se debe dosar la concentración plasmática del psicofármaco para determinar si se encuentra dentro del rango terapéutico. Si la concentración sanguínea, luego de alrededor de 3-4 semanas, está dentro de los valores terapéuticos y la respuesta clínica es ineficaz, entonces sí se considerará que el tratamiento con ese psicofármaco ha fracasado y se lo debe reemplazar por otro de un grupo químico diferente.

Debido a que aún no se dispone de métodos que puedan evaluar las pequeñas fracciones de droga libre, la extrapolación de los datos de la concentración sanguínea con respecto a la que existe en el nivel del receptor cerebral se basa aún en inferencias. Sin embargo, éste sigue siendo el único camino posible que se puede delinear en la actualidad para lograr un tratamiento racional con psicofármacos.

Así, como hoy se ha convertido en rutina el control del tratamiento anticonvulsivo con las determinaciones sanguíneas de los fármacos antiepilépticos, no está lejos el día en que sucederá lo mismo con todos los psicofármacos, ya que los kits de radioinmunoensayo son más accesibles para el laboratorio no especializado que las técnicas de cromatografía líquida o gaseosa.

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La mayoría de los psicofármacos se encuentran ligados a proteínas. La fracción libre activa es, en general, pequeña. El diazepam está en un 98 % ligado, en tanto que el fenobarbital solamente en un 50 %.

El haloperidol se liga a las lipoproteínas y al colesterol; los antidepresivos, a las alfa-glicoproteínas, y el fenobarbital, a la albúmina.

Así, por ejemplo, la heparina, al activar las lipasas proteicas, produce un aumento de los ácidos grasos libres y facilita la ruptura de la ligadura lipo-proteína-diazepam, con el consiguiente aumento de su fracción libre y, luego, de sus acciones farmacológicas.

Antes de administrar un psicofármaco es conveniente conocer todas las otras medicaciones que toma el enfermo, en especial las referidas al aparato cardiovascular.

#### CAMBIOS FARMACOCINETICOS INVOLUTIVOS

- a) La absorción se encuentra obstaculizada por estar disminuida la motilidad intestinal, la superficie de absorción, el flujo sanguíneo y el pH gástrico. Además, es común el uso de antiácidos y anticolinérgicos que retardan aún más la absorción.
- b) La distribución varía de acuerdo con los elementos que se producen en esta edad: el líquido extracelular disminuye el 30-40 % y el líquido corporal total, entre el 10 y 15 %. Por otra parte, la masa de tejido adiposo llega a incrementarse hasta un 36 % en los hombres y en un 48 % en las mujeres, aproximadamente.
- c) La eliminación está influenciada por la disminución de la albúmina, que produce un aumento de droga libre circulante, y el descenso del volumen minuto cardíaco, que provoca una acumulación de psicofármacos. Este efecto acumulativo se ve incrementado porque la mayoría de las drogas psicoactivas son solubles en los líquidos, se acumulan en el tejido graso y así disminuye su depuración plasmática [clearance].
  - d) Entre los cambios neuroquímicos involutivos se destacan los siguientes:
  - Disminución de los receptores dopamínicos.
  - Disminución de los receptores muscarínicos.
  - Aumento de los receptores símil-benzodiazepínicos.
  - Aumento de la monoaminooxidasa beta (que degrada feniletilamina, dopamina y metilhistamina).

- · Disminución de la tirosina-hidroxilasa (que convierte tiroxina en dopa).
- · Disminución de la dopa-decarboxilasa (que convierte dopa en dopamina).
- Disminución de la colina-acetilasa (que convierte colina en acetilcolina).
- Disminución de la acetilcolina.
- e) Existen, además, cambios morfológicos, metabólicos y celulares en el cere-

Absorción	
<ul> <li>motilidad intestinal:</li> </ul>	1
<ul> <li>superficie de absorción:</li> </ul>	<b>↓</b>
pH gástrico:	<b>↓</b>
Distribución	
<ul> <li>líquido extracelular:</li> </ul>	30-40 % menos
<ul> <li>líquido corporal total:</li> </ul>	10-15 % menos
<ul> <li>tejido adiposo:</li> </ul>	hombres 36 % más; mujeres 48 % más
Eliminación	
albúmina:	<b>↓</b>
<ul> <li>volumen minuto</li> </ul>	, <sub>1</sub>
<ul> <li>filtración glomerular:</li> </ul>	1
<ul> <li>metabolización hepática:</li> </ul>	<u> </u>
Neuroquímica	
<ul> <li>receptores dopamínicos:</li> </ul>	<b>↓</b>
<ul> <li>receptores muscarínicos:</li> </ul>	<b>↓</b>
<ul> <li>receptores símil-benzodiazepíni</li> </ul>	cos:
• MAO B:	<b>↑</b>
<ul> <li>tirosina-hidroxilasa:</li> </ul>	cos:
<ul> <li>dopa-decarboxilasa:</li> </ul>	<b>1</b>
<ul> <li>colina-acetilasa:</li> </ul>	<b>1</b>
acetilcolina:	<b>↓</b>
: disminución	

bro senil, por ejemplo, la disminución de la masa cerebral se hace a expensas de las lipoproteínas y no del agua total. El consumo de oxígeno y de glucosa disminu-ye y se aprecia una progresiva reducción neuronal, principalmente en áreas prefrontales, corteza estriada y cerebelo. Hay, además, un aumento de la microglia y de los pigmentos seniles (lipofucsina) (cuadro 3) (2).

#### TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS POR ANSIEDAD E INSOMNIO

### Tratamiento de la ansiedad

La ansiedad, la angustia y la tristeza son frecuentes en esta etapa de la vida, pues están relacionadas con el deterioro mental y las enfermedades reales. Ello lleva implícito el miedo y la incógnita frente a la muerte.

Neurológicas Demencia Enfermedad de Parkinson Turmores Esclerosis múltiple Epilepsia temporal Temblor esencial Trastornos vestibulares Hipoxia central	Endocrinológicas y metabólicas     Hipoglucemia     Hipocalcemia     Anemia     Porfiria     Hipo-hipertiroidismo     Hipo-hiperparatiroidismo     Síndrome de Cushing     Feocromocitoma
• Cardiovasculares Angina de pecho Infarto de miocardio Arritmias Prolapso mitral Hipotensión arterial Hipertensión arterial	Por fármacos     Estimulantes (anfetaminas, cocaína, cafeína)     Antiinflamatorios no corticoideos y corticoideos Aminofilina     Efedrina     Epinefrina
Respiratorias EPOC Asma Hipoxia Edema y embolismo pulmonar	Anticolinérgicos Neurolépticos Antidepresivos Síndrome de abstinencia (alcohol, tabaco, drogas, psicofármacos)

Hay que agregar además situaciones familiares y sociales ansiogénicas y los duelos. Este es el panorama en el cual los ansiolíticos deben actuar, ya que "la palabra" no es aceptada como compañera para disminuir la angustia (cuadro 4).

Los ansiolíticos son indicados por médicos —psiquiatras y no psiquiatras—, y muchas veces son objeto de automedicación.

Se pueden utilizar:

- a) Benzodiazepinas
- b) Azapironas
- c) Antidepresivos
- d) Neurolépticos
- e) Beta-bloqueantes
- f) Imidazopiridinas

## a) Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son las más frecuentemente utilizadas. Se prescriben en caso de ansiedad reactiva o generalizada, ya que otros trastornos por ansiedad, como las fobias o las crisis de pánico, no son comunes en esta edad. Si hay que medicar estos dos últimos trastornos se prefiere el tratamiento con alprazolam o clonazepam o los antidepresivos (5).

En el caso de ansiedad por alteraciones delirantes o excitación psicomotriz, raramente se utilizan las benzodiazepinas por la posibilidad de provocar efectos paradójicos, desinhibición y alteraciones de la vigilia. De este grupo, el clonazepam es el que menos efectos de esta naturaleza presenta. Sin embargo, deberán vigilarse sus efectos anticolinérgicos y la posibilidad de producir ataxia.

En la mayoría de estos casos es preferible utilizar medicación neuroléptica en dosis bajas y repetidas, varias veces al día.

La enfermedad mental orgánica y los trastornos psicóticos rara vez pueden controlarse con benzodiazepinas en dosis altas y/o prolongadas.

La sedación, la ataxia, la desinhibición, la hostilidad, el peligro adictivo y el síndrome de abstinencia, que pueden presentarse al disminuir o suspender las benzodiazepinas, hacen que no sea conveniente su uso de manera continuada.

En depresiones ansiosas pueden asociarse a los antidepresivos en dosis bajas.

# Cambios fisiológicos y farmacocineticos

La reducción del metabolismo hepático, el aumento del tejido graso y la mayor sensibilidad a los receptores cerebrales son las alteraciones seniles más importantes que influyen en la acción farmacológica de las benzodiazepinas.

Las enzimas oxidantes (citocromos P459-448), presentes en la parte superficial de los microsomas del hepatocito, son más susceptibles de alterarse que las

transferasas del tipo glucuronilo, que se encuentran en las partes más profundas de la membrana. Los hombres son más propensos que las mujeres al empeoramiento del metabolismo hepático, con el pasar del tiempo (43).

Las BZD de acción prolongada (clordiazepóxido, clobazam, diazepam, flurazepam) se metabolizan por vía oxidativa y dan metabolitos activos (como el desmetildiazepam) antes de excretarse. Toda interferencia en esta oxidación, causada por cambios fisiológicos de la edad o por otros medicamentos, lleva consigo un déficit en la depuración de la benzodiazepina y, en consecuencia, a su mayor acumulación. El lorazepam, oxazepam y temazepam se inactivan por conjugación directa en el hígado, mecanismo no alterado por la edad y, por lo tanto, son más inocuos.

La vida media del diazepam es de 20 horas en un joven, y se incrementa a 90 horas en un anciano, y la del alprazolam pasa de 11 a 19 horas. La tolerancia al alprazolam tarda más en desarrollarse.

La acumulación de las benzodiazepinas de acción prolongada se debe a que se incrementa su distribución en el tejido adiposo y disminuye el tenor de la albúmina circulante; de este modo, se produce una mayor circulación de la fracción libre. Esta mayor disponibilidad de droga circulante intensifica los efectos terapéuticos y las acciones secundarias de la medicación. El diazepam es más lipofílico que el lorazepam.

Teóricamente, las BZD, al ser de lenta excreción, podrían administrarse en una dosis única; sin embargo, con el fin de que no aparezcan los efectos colaterales, debe prevenirse la presencia de picos con alta concentración sanguínea después de cada toma; para ello se deben administrar dosis menores y en forma fraccionada.

Por lo tanto, el principio farmacocinético de que el intervalo de la dosis debe ser similar al tiempo de vida media del medicamento no puede cumplirse. Aun más, ello se encuentra agravado por el desarrollo de la tolerancia, que depende de factores inespecíficos, citados previamente.

Las reacciones paradójicas, con agresividad y hostilidad, se observan por lo general en pacientes con trastornos mentales moderados y severos. El correlato en el nivel neuroquímico se debería a que algunas BZD producen liberación de dopamina en enfermos con estas características.

#### Interacciones medicamentosas

- Griseofulvina: disminuye su absorción con barbitúricos y BZD.
- Antiácidos: disminuyen la absorción de BZD.
- Cimetidina: disminuye la metabolización de las BZD de acción prolongada al excretarse éstas por vía oxidativa y competir con los mecanismos de oxidación hepática.
- Depresores del SNC: potencian a otros depresores.

- Levodopa: el clordiazepóxido puede agravar el síndrome parkinsoniano en pacientes tratados con levodopa.
- Nicotina: disminuye la eficacia de las BZD.
- Alcohol: se potencian mutuamente.
- Digitálicos: las BZD aumentan el nivel de digitálicos en sangre.

## Dosificación y vías de administración

Las benzodiazepinas se usan en dosis menores que en los adultos.

Se deben indicar durante lapsos breves, con vigilancia estricta, y recoger la información de sus efectos por medio del enfermo, de la familia o del personal paramédico (en especial, los trastornos mnésicos).

Algunas benzodiazepinas (clorazepato, diazepam) administradas por vía oral se absorben rápidamente y pasan al tejido graso para su distribución. En cambio, las que se indican por vía intramuscular, si son de escasa hidrosolubilidad se absorben erráticamente y pueden precipitar en forma de cristales en el sitio de la inyección, con lo cual su eficacia es cuestionable.

Si se necesita una acción inmediata (epilepsia, delírium trémens), se ha de dar preferencia a la vía intravenosa.

Debe vigilarse la suficiencia hepática, ya que algunas benzodiazepinas, al disminuir la metabolización, pueden prolongar su tiempo de vida media hasta cuatro veces.

Los preparados farmacéuticos de acción retardada pueden ser útiles para tratar de liberar lentamente las benzodiazepinas de acción prolongada y evitar su absorción rápida, al impedir los picos elevados en la concentración sanguínea, causante de los efectos secundarios (como el diazepam o el clorazepato en microgránulos).

Es habitual el uso de estas preparaciones para inducir el sueño y lograr una sedación diurna.

# Efectos adversos de las benzodiazepinas

Por su uso ampliamente masivo, las benzodiazepinas constituyen el grupo psicofarmacológico que contribuye con el más alto porcentaje a los ya incrementados efectos adversos en esta edad.

Por ser las alteraciones sobre la conducta sus efectos colaterales más comunes, estas acciones deben diferenciarse de los trastornos propios de la senescencia (temblores esenciales, olvidos involuntarios, etc.) y de los síntomas precoces del síndrome demencial (confusión, amnesia anterógrada, actitudes raras, etc.) (43).

Estos efectos indeseables sobre el comportamiento del geronte incluyen:

- 1) Somnolencia diurna excesiva, fatiga y ataxia.
- Disminución en el rendimiento intelectual con o sin amnesia: problemas en la concentración, atención, adquisición de nueva información.
- Trastornos en la psicomotricidad: disminuyen el tiempo de reacción, alteran la escritura y aumentan el riesgo de las caídas.

- Efectos paradójicos con agresividad y hostilidad.
- 5) Depresión: pueden profundizar una depresión preexistente.
- Trastornos respiratorios: pueden producir hipoventilación en pacientes con EPOC y apneas centrales.
- Tolerancia: crean hábito. El riesgo de dependencia física se produce luego de los 6 meses.
- 8) Síndrome de abstinencia: puede ser moderado (disminución del pulso y la frecuencia respiratoria, irritabilidad, temblor, hiperreflexia, calor, sudoración, náuseas, ansiedad e insomnio) o grave (agitación psicomotriz, alucinaciones, hipertermia, delirios, convulsiones generalizadas).

Guía para la supresión de benzodiazepinas en el anciano

- Advertir acerca de los síntomas posibles.
- Sustituir la BZD de vida media larga por BZD de vida media corta.
- Retirar un 5-10 % de la dosis cada 3-5 días.
- Contención afectiva (humana) del paciente.
- Instituir terapias no farmacológicas, si es necesario.

## b) Azapironas

Buspirona

Produce menos efectos perjudiciales que las BZD sobre las áreas intelectual y psicomotriz.

Debe ser indicada en varias tomas diarias, debido a que su vida media oscila entre las 2 y 3 horas, por lo que posee menos efectos acumulativos. Tiene poca interacción con otras drogas y es casi nulo el síndrome de abstinencia. Pareciera ser una buena alternativa.

# c) Antidepresivos

Los antidepresivos se utilizan en pacientes con asociación de depresión-ansiedad, en fobias y crisis de pánico.

# d) Neurolépticos

En dosis bajas, se utilizan en pacientes con trastornos cerebrales orgánicos, cuadros de excitación y agresividad, que presentan frecuentemente efectos paradójicos con las BZD. Por sus efectos secundarios, se debe comenzar con las dosis más bajas posibles y titularlos de acuerdo con la evolución.

## e) Beta-bloqueantes

Se utilizan en pacientes con comportamiento agresivo o con trastornos cerebrales orgánicos. Sus efectos más frecuentes son bradicardia, hipotensión y depresión, por lo cual requieren control cardiológico especializado.

El propranolol es un beta-bloqueante no selectivo. Los selectivos beta-1 son el metoprolol y el atenolol, que no traen aparejados síntomas respiratorios.

## f) Imidazopiridinas

## Alpidem

Es una droga selectiva del receptor GABA (omega 1 y 3) con acción ansiolítica selectiva. Tendría una especial indicación en gerontes, ya que los estudios de vigilancia demostraron que no disminuyen los rendimientos psicomotor e intelectual ni la memoria.

#### Tratamiento de los trastornos del sueño

El insomnio es el síntoma más frecuente de consulta en la tercera edad y de difícil tratamiento.

La ansiedad, la angustia y las alteraciones fisiológicas que genera el dormir menos tiempo, a medida que avanza la edad, y la exigencia de conservar el máximo que se pueda esa desconexión fisiológica, tientan al médico a satisfacer la demanda del paciente.

Las alteraciones del sueño a esta edad se caracterizan por:

- a) Disminución del tiempo total de sueño.
- b) Disminución de las fases III y IV del sueño profundo.
- c) Presencia de períodos de sueño diurno.
- d) Necesidad de realizar siestas.

Es fundamental hacer un cuidadoso interrogatorio para evaluar de qué tipo de insomnio se trata, cuál es su evolución y si debe ser medicado o no.

El insomnio transitorio (evolución menor de dos semanas) está relacionado con la ansiedad frente a situaciones concretas. Conviene recurrir a métodos no convencionales antes de medicar y, en caso de necesitar hacerlo, es aconsejable dar un hipnótico durante un período corto (uno a dos meses) y luego retirarlo gradualmente.

El insomnio asociado a síntomas depresivos puede medicarse con benzodiazepinas junto con antidepresivos, o no. En cambio, cuando se asocia con enfermedades orgánicas son preferibles las dosis bajas de antipsicóticos, ya que éstos disminuyen la posibilidad de los efectos paradójicos.

Por el uso prolongado de las benzodiazepinas y sus efectos acumulativos hay que ser muy cuidadoso en la elección de la droga. Se sabe que producen, según las dosis administradas, efectos residuales o de *hang-over* al día siguiente y, en algunos casos, depresiones graves (52).

Se han descrito como tóxicas en pacientes geriátricos, dosis de 30 mg de flurazepam, 4 mg de flunitrazepam y 5 mg de nitrazepam.

Si bien las benzodiazepinas de acción ultracorta, como el midazolam, son eficaces como hipnoinductores al comienzo del tratamiento, presentan el inconveniente de perder este efecto después de dos semanas, aproximadamente, de administrarlas de forma continua. Esta disminución del efecto hipnótico aparece primero como insomnio matinal o disminución en el tiempo total del dormir, lo que hace necesario el aumento de la dosis, que por su escaso margen terapéutico puede presentar fenómenos de intolerancia. Por el contrario, en caso de ser tolerada, estos incrementos en la dosis pueden originar un síndrome de dependencia, con el riesgo de aparición de un síndrome de abstinencia al tratar de suspenderla. Otro efecto indeseado es el efecto rebote.

El alprazolam ha mostrado ser un buen hipnoinductor en pacientes de tercera edad, aunque produce fenómenos de tolerancia y dependencia.

Actualmente se cuenta con drogas diferentes de las citadas anteriormente, como la zopiciona y la zolpidem, que por sus características serían más inocuas.

La zopiciona tiene menores efectos sobre los rendimientos psicomotor e intelectual, y presenta menor efecto rebote que las BZD cuando se la suspende.

Por su vida media corta (5 horas) no se producirían fenómenos acumulativos. Se debe disminuir la dosis en pacientes con daño hepático. No se detectó tolerancia en los estudios de investigación. La dosis aconsejable es de 7,5 mg.

El zolpidem es una droga selectiva que actúa sobre el receptor omega-1 del complejo GABA.

Tiene una vida media corta, 2/4 horas, y se excreta como metabolito inactivo por orina y heces.

En los ancianos con insuficiencia renal se debe utilizar la mitad de la dosis. No tiene efecto sobre los gases en sangre ni sobre la respiración.

Acorta el tiempo de latencia del sueño y su duración total. Su efecto sedativo no se asocia a miorrelajación ni ataxia. La dosis aconsejable es de 5 mg.

No debe olvidarse el uso del antihistamínico difenhidramina, que actúa por sus efectos sedantes. Lamentablemente, produce tolerancia y al cabo de 20 a 30 días deben incrementarse las dosis con el consiguiente aumento de sus efectos anticolinérgicos adversos. Por esta razón, después de este período, es conveniente cambiarlo por otro hipnótico.

#### TRATAMIENTO DE LA DEPRESION

Además de los síntomas que definen una depresión en sus diferentes formas de presentación a cualquier edad, en la tercera edad se agregan síntomas que hacen más difícil su diagnóstico. Ellos son los trastornos cognitivos, las enfermedades orgánicas concurrentes y la polimedicación.

Los trastornos cognitivos deben diferenciarse de aquellos presentes en síndromes mentales orgánicos (véase seudodemencias).

Las enfermedades orgánicas (cardiovasculares, metabólicas, trastornos neurológicos, cáncer) pueden ser causa o coexistir de manera evolutiva con un episodio depresivo (7).

La polimedicación puede generar o profundizar una depresión, ya sea por drogas en el comienzo de un tratamiento, por tratarse de tratamientos crónicos o por la interacción medicamentosa.

Algunos fármacos tienen características depresógenas: benzodiazepinas, hipnóticos, beta-bloqueantes, metildopa, neurolépticos.

## Elección del antidepresivo

En el momento de la elección de un antidepresivo es fundamental hacer el diagnóstico correcto del tipo de depresión que se va a tratar.

Si predomina el componente ansioso, se indicarán antidepresivos del tipo de la mianserina o trazodone, ya que ambos son de segunda generación y poseen menores efectos anticolinérgicos que la trimipramina o la amitriptilina. Teniendo en cuenta la posibilidad de sedación, somnolencia y efectos anticolinérgicos, a veces es preferible la combinación de un antidepresivo no sedativo con un asiolítico o un antipsicótico en dosis bajas.

En caso de necesitarse un antidepresivo desinhibitorio, se puede recurrir a los tricíclicos (desimipramina, nortriptilina) si no hay contraindicaciones, o a los de segunda generación si hay trastornos cardiovasculares.

Los IMAO-AB (tranilcipromina) presentan serios riesgos cardiovasculares referidos sobre todo a la hipotensión severa o las crisis hipertensivas tiramínicas de origen alimentario en pacientes gerontes poseedores de un sistema cardiovascular lábil.

Actualmente, se cuenta con los inhibidores selectivos de la MAO-A (IRMA), como la moclobemida, la brofaromina y el taloxatone, que no presentan los mismos riesgos de hipohipertensión, sedación o efectos anticolinérgicos.

La depresión asociada a la demencia se trata teniendo en cuenta los factores anteriores, ya que en la demencia degenerativa hay aún más disminución de neuronas colinérgicas y, por lo tanto, mayor profundización de los efectos anticolinérgicos centrales.

La enfermedad de Parkinson se presenta en un 50 % de los casos con trastornos depresivos y alteraciones cognitivas e hipotimias, antes que con sus alteraciones disquinéticas. El 40 % de estos pacientes evolucionan hacia un síndrome cortical o subcortical caracterizado por amnesia, lentificación del pensamiento, cambios en la personalidad e imposibilidad de usar los conocimientos adquiridos. Los antidepresivos tricíclicos mejoran el humor depresivo y potencian el uso de la levodopa: se han manifestado eficaces combinados con los inhibidores de la MAO-B (27, 44).

# Cambios fisiológicos y farmacocinéticos

El ritmo de conversión de la imipramina en desimipramina, de la amitriptilina en nortriptilina y el de la excreción de todos los antidepresivos depende de los procesos de demetilación, hidroxilación y glucuronización que se realizan en el hígado. Si bien todos estos procesos enzimáticos están determinados genéticamente, decrecen con el envejecimiento y por las enfermedades hepáticas.

Los tiempos de vida media de los antidepresivos no varían mucho con la edad, pero el aumento del volumen de distribución y la mayor cantidad de droga libre provocan un incremento de sus efectos.

## Efectos adversos

Sobre el aparato cardiovascular. En pacientes gerontes sin trastornos cardiovasculares pueden utilizarse los antidepresivos de primera generación, teniendo en cuenta las dosis adecuadas para la edad, la presencia de enfermedades orgánicas, otras medicaciones y los efectos colaterales (34).

En dosis terapéuticas, los antidepresivos lentifican la conducción cardíaca y producen aumento del ritmo cardíaco. Prolongan el intervalo PR, QRS y QT del ECG, lo cual no es clínicamente significativo en sujetos normales. Estos efectos se producen por la acción de los antidepresivos sobre los neurotransmisores centrales, que se transmiten al corazón vía simpática y parasimpática, actuando discretamente sobre el miocardio y el haz de Purkinje, lo cual explica el efecto inotrópico, antiarrítmico y la hipotensión postural.

En pacientes con trastornos cardiovasculares, el riesgo es de hipotensión arterial en la insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria, y de arritmias en las alteraciones de la conducción AV, especialmente con bloqueo de rama.

La hipotensión postural debe tenerse muy en cuenta por el peligro que suponen para un geronte las caídas abruptas, pudiendo producirse fracturas de cadera y hematomas subdurales. El 20 % de los pacientes gerontes tratados con antidepresivos presentan hipotensión postural. Ello es posible por el antagonismo alfa-adrenér-

gico en los vasos periféricos. Este puede ser un efecto inicial que disminuye con los días. La nortriptilina sería el menos hipotensor entre los de primera generación.

Los IMAO-AB no alteran la conducción cardíaca, pero producen con más frecuencia hipotensión arterial; también se ha de tener en cuenta la posibilidad de crisis hipertensivas por la tiramina de los alimentos y la disminución del rendimiento cardíaco por aumento de la inhibición vagal.

Recientemente los IMAO-A (IRMA: moclobemida) permiten su mejor uso en gerontes al tener menores efectos cardiotóxicos y no necesitar de las restricciones alimentarias, como los IMAO-AB.

Los antidepresivos de segunda generación parecen ser una buena posibilidad en relación con la cardiotoxicidad. Entre ellos, la mianserina, el trazodone y el bupropion. Aunque sobre estos dos últimos se han informado últimamente casos con manifestaciones cardiológicas.

Los nuevos inhibidores selectivos de la recaptación serotoninérgica (IRSS) como la fluoxetina, la sertralina y la paroxetina, que tienen nula actividad sobre la neurotransmisión noradrenérgica, no alteran la conducción cardíaca, no producen cambios significativos en el ECG y actúan muy poco sobre la presión arterial, pero se deberá vigilar su efecto desinhibitorio.

La amoxapina es menos cardiotóxica que los de primera generación, pero por actuar sobre receptores dopaminérgicos tiene el efecto adverso (extrapiramidalismos) de los neurolépticos.

El riesgo posible de la mianserina es la agranulocitosis.

Los síntomas de las sobredosis de los antidepresivos son taquicardia, hipotensión, trastomos de la conducción, con prolongación de los intervalos PR, QRS, o QT del EEG. En situaciones más graves, se observan el bloqueo AV, las arritmias ventriculares y, por último, colapso y muerte. Estos efectos son dosis dependientes.

### Sobre el sistema nervioso central

Con la edad hay disminución de las neuronas colinérgicas que presentan mayor sensibilidad a los efectos anticolinérgicos, lo cual produce trastornos cognitivos (29).

La depresión se asocia a la disminución de la concentración y la atención; en menor grado la de la memoria anterógrada y menos aún la de la retrógrada: el efecto anticolinérgico psicofarmacológico produce iguales síntomas.

Los antidepresivos tienen afinidad con los receptores muscarínicos. La amitriptilina posee 1/10 de la acción de la atropina, pero es administrada en dosis que aumentan mucho esta afinidad.

El 10 % de los pacientes tratados con antidepresivos desarrollan síndromes confusionales atribuibles a la acción anticolinérgica, y puede haber agravamiento de los síntomas psicóticos, aun con la producción de síndromes delirantes. También disminuyen el umbral convulsivo, en especial la maprotilina y el bupropion.

Las acciones anticolinérgicas sobre la vejiga, la presión ocular, las glándulas salivales y el intestino a menudo son causa del abandono de la medicación instituida.

Es conveniente realizar una consulta urológica para llevar a cabo un chequeo prostático. La acción sobre la vejiga puede producir retención urinaria, con el riesgo de requerirse el cateterismo vesical.

La constipación puede llegar a ser pertinaz hasta producir bolo fecal o fleo paralítico.

### Interacciones

Las interacciones más importantes de los antidepresivos en la tercera edad se establecen con las drogas antihipertensivas, ya que estas últimas se prescriben habitualmente en los trastornos cardiovasculares de la senectud.

Los síntomas provocados por la hipertensión arterial —como cefalea, falta de equilibrio, mareos, apatía, tristeza, visión borrosa— son difíciles de diferenciar de los del síndrome depresivo senil. La tristeza producida por el envejecimiento y la hipertensión complican la adecuada evaluación de los efectos farmacológicos que deben realizar el cardiólogo y el psiquiatra.

Además, casi todos los medicamentos hipotensores producen sedación y somnolencia. Es conveniente determinar, fehacientemente, si los síntomas depresivos son consecuencia de la medicación indicada.

La situación ideal es tratar de compatibilizar el tratamiento antidepresivo de forma conjunta con el cardiólogo:

- Indicar un tratamiento de prueba durante un mes con antidepresivos tricíclicos, ya que, de por sí, son hipotensores.
- Si se necesitan antihipertensivos, se preferirán los beta-bloqueantes o bloqueantes cálcicos, en especial aquellos que el especialista considere que producen menos alteraciones sobre el aparato psíquico.
- Los bloqueantes alfa-adrenérgicos, derivados de la guanetidina, debrisoquina y betancol, hoy ya en desuso, son bloqueados en su captación por la terminal sináptica por los antidepresivos tricíclicos.
- 4) Bloqueantes adrenérgicos centrales: los tricíclicos disminuyen la sensibilidad del autorreceptor presináptico alfa-adrenérgico, y es necesario aumentar la dosis de los bloqueantes adrenérgicos centrales, como la clonidina, para que continúe produciendo el efecto hipotensor.
- La metildopa también tiene un efecto central, que es antagonizado por los antidepresivos. Puesto que su efecto secundario es la sedación, no debe prescribírsela a enfermos depresivos.
- Los IMAO y el L-triptófano pueden producir hipertensión y agitación en pacientes que toman levodopa.

	uadro 5. DOSIFICACIONES MAS COMUNES EN PSICOFARMACOLOGIA GERIATRICA				
acológico	Nombre comercial (Laboratorio)	Dosis mínima y máxima por día			
os icos: mazina promazina izina	Ampliactil (Rhodia) Nozinan (Rhodia) Fenergan (Rhodia)	50-300 mg/d 6-75 mg/d 6-75 mg/d			
cos: cina	Meleril (Sandoz)	10-150 mg/d			
cos: erazina	Stelazine (Smith Kline)	1-10 mg/d			
azepínicos: na a	Lapenax (Sandoz) Loxapac (Lederle)	26-100 mg/d 10-50 mg/d			
nas: idol ridol	Halopidol (Janssen) Bromodol (Janssen)	1-6 mg/d 0,5-3 mg/d			
a	Risperdal (Janssen)	1-3 mg/d			
e hipnóticos epinas prolongada s):	Karidium (Hoechst)	10.30 mg/d			

Nombre farmacológico	Nombre comercial (Laboratorio)	Dosis mínima y máxima por día
Antipsicóticos  1) Fenotiazínicos: Clorpromazina Levomepromazina Prometazina	Ampliactil (Rhodia) Nozinan (Rhodia) Fenergan (Rhodia)	50-300 mg/d 6-75 mg/d 6-75 mg/d
2) Piperidínicos: Tioridazina	Meleril (Sandoz)	10-150 mg/d
3) Piperazínicos: Trifluoperazina	Stelazine (Smith Kline)	1-10 mg/d
4) Dibenzodiazepínicos: Clozapina Loxapina	Lapenax (Sandoz) Loxapac (Lederle)	26-100 mg/d 10-50 mg/d
5) Butirofenonas: Haloperidol Bromperidol	Halopidol (Janssen) Bromodol (Janssen)	1-6 mg/d 0,5-3 mg/d
6) Risperidona	Risperdal (Janssen)	1-3 mg/d
Ansiolíticos e hipnóticos  1) Benzodiazepinas  • De acción prolongada (+ de 24 hs): Clobazam Clonazepam Clorazepato Clordiazepóxido Diazepam	Karidium (Hoechst) Rivotril (Roche) Tranxilium (Gador) Librium (Roche) Valium (Roche)	10-30 mg/d 0,5-2 mg/d 5-15 mg/d 5-10 mg/d 2-5 mg/d
De acción intermedia (de 12 a 24 hs):     Bromazepam     Fluritrazepam     Lorazepam	Lexotanil (Roche) Rohypnol (Roche) Trapax (Wyeth)	3-12 mg/d 1 mg/d

Nombre farmacológico	Nombre comercial (Laboratorio)	Dosis mínima y máxima por día
<ul> <li>De acción corta (6-12 hs): Loprazolam</li> </ul>	Dormonoct (Hoechst)	1-3 mg/d
<ul> <li>De acción ultracorta</li> <li>(- 6 hs):</li> <li>Midazolam</li> </ul>	Dormicum (Roche)	7,5-15 mg/d
Ciclopirrolonas     Zopiolona	Foltran (Armstrong)	7,5 mg/d
Imidazopiridinas     Zolpidem	Somit (Gador)	5-10 mg/d
4) Azapironas Buspirona	Bespar (Bristol)	10-20 mg/d
Antidepresivos No IMAO  1) Tricíclicos Amitriptilina Amoxapina Clorimipramina Desimipramina Imipramina Nortriptilina Trimipramina	Tryptanol (Merck) Demolox (Lederle) Anafranil (Geigy) Nebril (Montpellier) Tofranil (Geigy) Ateben (Sintyal) Surmontil (Rhodia)	25-75 mg/d 50-150 mg/d 25-75 mg/d 30-120 mg/d 25-160 mg/d 10-80 mg/d 25-75 mg/d
2) Tetracíclicos Mianserina Trazodone	Lerivon (Organon) Taxagon (Rhodia)	5-20 mg/d 25-150 mg/d
3) IMAO Tranilcipromina L-deprenyl Moclobemida	Parnate (Smith-Kline) Jumex (Armstrong) Aurorix (Roche)	10-30 mg/d 2,5-10 mg/d 150-300 mg/d
4) IRSS Fluoxetina Sertralina Paroxetina	Foxetin (Gador) Zoloft (Pfizer) Aropax (Beecham)	10-20 mg/d 50-100 mg/d 10-20 mg/d

- Anticolinérgicos: se produce una potenciación que incrementa el efecto anticolinérgico.
- 8) Antiácidos: disminuyen la absorción de los tricíclicos.

## Dosis y vías de administración de los antidepresivos

Las dosis de iniciación deben ser bajas y gradualmente incrementadas. El período de latencia puede ser más largo que en los adultos.

Las dosis de antidepresivos en geriatría son las que se pueden observar en el cuadro 5.

La vía intravenosa se utiliza poco por sus efectos riesgosos sobre el aparato vascular.

Si hay dudas en relación con la respuesta clínica y las dosis administradas, conviene determinar la concentración sanguínea de los antidepresivos para evitar la sub o sobredosificación.

### SEUDODEMENCIA

Históricamente se definió la seudodemencia en función de un aparente deterioro cognitivo orgánico con síntomas reversibles e inconstantes, que no podían catalogarse con las características de irreversibilidad de la demencia degenerativa (cuadro 6).

01		
Sí	Sí	
Sí	Sí	Sí
	Sí	Sí
Menos		Menos
Más		Más
	Menos	Sí Menos

La discusión que se gbenera en relación con este tema es si la depresión por sí misma causa el trastorno cognitivo (demencia depresiva) o si hay un trastorno degenerativo cerebral concomitante. La dicotomización es irreversibilidad-reversibilidad, estructural-funcional, orgánico-no orgánico (13).

El 15 % de la población mayor de 65 años padece síntomas depresivos y entre el 1 y 5 % de los pacientes con depresión mayor manifiesta trastornos cognitivos.

Sólo es posible diagnosticar la seudodemencia de modo retrospectivo, luego del tratamiento de la depresión (42).

El Test de Supresión de la Dexametasona no es significativo, ya que se demostró que los pacientes con enfermedad de Alzheimer y síntomas de agitación tienen hipercortisolemia, pero no se sabe aún por qué mecanismo (cuadro 5).

Si bien la depresión mayor es la causa del 60 % de los cuadros demenciales, otras causas posibles son la manía, la esquizofrenia, el síndrome de Ganser, los trastornos de la personalidad y otras psicosis.

Hay que tener en cuenta, frente a un cuadro de seudodemencia, que contrariamente a lo que se suponía antes, el pronóstico a largo plazo del paciente es incierto: el 56 % de los pacientes no vuelve a presentar seudodemencia, el 21 % presenta secuelas, el 20 % recae y el 3 % restante evoluciona a la demencia.

#### TRATAMIENTO DE LA PSICOSIS

Desde la aparición de los primeros neurolépticos se ha hecho muy difícil comprobar las diferencias o ventajas clínicas de un antipsicótico sobre otro.

Este hecho encaminó la búsqueda de nuevos antipsicóticos que conservaran la misma potencia terapéutica pero que poseyeran menores efectos adversos.

La elección del antipsicótico más apropiado para la tercera edad debe tener en cuenta variables más complejas que en el adulto. En caso de urgencia, se puede iniciar el tratamiento con el psicofármaco que, históricamente, haya sido el más efectivo para ese paciente.

A continuación se mencionan algunos ítemes que se deberán tener en cuenta para la administración de antipsicóticos en esta etapa de la vida.

# Elección del antipsicótico

Ante síntomas de agitación, excitación, insomnio, ansiedad, ideas delirantes o paranoides, depresión con ansiedad, se deben utilizar los neurolépticos sedativos (27).

Los síntomas paranoides son los más frecuentes, ya sea en la enfermedad de Alzheimer como en la depresión. El 33,5 % de pacientes con enfermedad de Alzheimer tiene síntomas psicóticos. Los clásicos fenotiazínicos (clorpromazina,

levomepromazina) se emplean de acuerdo con el estado cardiovascular del enfermo, teniendo en cuenta sus antecedentes de hipotensión arterial e insuficiencia cardíaca y coronaria.

También resultan útiles los neurolépticos de transición (en especial, la tioridazina). Se debe vigilar la posibilidad de inducir arritmias con dosis elevadas o en pacientes que padecen de hipotiroidismo.

La sedación puede aumentar la confusión en los enfermos con demencia; esta tranquilización juntamente con la desorientación provoca, a su vez, angustia y agitación. Cortar este circuito exige ajustes de dosis y fármacos que deben contrabalancearse entre sí.

Ante síntomas delirantes y persecutorios de cuadros mentales orgánicos se preferirán los neurolépticos incisivos. Dentro de este grupo, se debe prestar atención a los efectos de la trifluoperazina y el haloperidol, porque pueden desencadenar síndromes extrapiramidales latentes, no detectados antes de administrar la medicación.

Las tasas de presentación de movimientos hiperquinéticos espontáneos en individuos de la tercera edad que no reciben medicación neuroléptica varían desde 0 % hasta 36 %. Tomando un valor medio de 18 %, la probabilidad de que se presenten efectos extrapiramidales con el uso de antipsicóticos es muy elevada.

En casos en los que coexisten síntomas de agitación y de delirio, se debe dar prioridad a la sedación. En esta edad, el miedo a la muerte puede provocar excitación vespertina con insomnio.

De no regularse adecuadamente la tranquilización del enfermo, el abordaje familiar psicoterapéutico o institucional será ineficaz.

Por sus efectos de sedación, las fenotiazinas alifáticas (prometazina, clorpromazina, levomepromazina) o las dibenzotiazepinas (clozapina, loxapina) continúan siendo los fármacos de elección frente a las benzodiazepinas, que producirán ataxia y riesgo de efectos paradójicos al ser necesario utilizarlas en dosis elevadas.

La clozapina es un neuroléptico de buen efecto sedante y antidelirante. Debe tenerse en cuenta el riesgo de producir agranulocitosis. Su control obliga al chequeo semanal de la fórmula leucocitaria durante los primeros tres meses de tratamiento (cuadro 6).

También se han utilizado los beta-bloqueantes, el clonazepam y la carbamazepina en casos de agresividad.

El diagnóstico de esquizofrenia residual, parafrenia, demencia y síndrome orgánico de la personalidad no significa que se deban emplear inevitablemente los neurolépticos.

Pero también se debe tener presente que suspender la medicación antipsicótica que toma el paciente desde tiempo antes y a la cual se responsabiliza por el deterioro de las funciones intelectuales o cognitivas que se desean explorar, puede llegar a ocasionar:

a) recaídas de la enfermedad (rebrotes),

- síndrome de abstinencia (con aumento de los efectos secundarios neurovegetativos),
- c) disquinesia tardía.

### Uso de nuevos antipsicóticos

# Melperone

Es un nuevo antipsicótico útil en el tratamiento de la agitación asociada a la confusión y la demencia. Su mecanismo de acción es el bloqueo estable noradrenérgico combinado con una reducción de la actividad serotoninérgica. Posee efecto antiserotoninérgico y débil antagonismo alfa-1 periférico. Tiene pocos efectos anticolinérgicos. Las dosis oscilan de 15 a 200 mg/día. Produce menor tendencia a la hipotensión que otros antipsicóticos y pocos efectos extrapiramidales, lo cual hace de esta droga una buena posibilidad para el tratamiento de pacientes gerontes.

# Bromperidol

Es una butirofenona que se utiliza en pacientes cuyos cuadros presentan síntomas negativos. Produce menos distonía aguda y acatisia que el haloperidol, y son similares sus otros efectos secundarios extrapiramidales. Produce menos hipotensión arterial. La dosis aconsejable es de 1-10 mg/d.

# Cambios fisiológicos y farmacocinéticos

La obesidad y la disminución del flujo hepático y de la filtración glomerular pueden producir acumulación del medicamento y de metabolitos farmacológicamente activos.

Así, por ejemplo, el haloperidol puede acumularse:

- a) por tener un tiempo largo de vida media,
- b) por almacenarse en el tejido adiposo y
- c) por una deficiencia de excreción al no tener buena filtración glomerular, generalmente acentuada en el geronte por el uso de medicamentos con acción beta-bloqueante.

#### Interacciones medicamentosas

1) Drogas antihipertensivas. Las fenotiazinas disminuyen el efecto antihipertensivo de la reserpina, la clonidina, la alfametildopa y la guanetidina por competir en la recaptación neuronal de neurotransmisores. La asociación con clonidina y flufenazina produjo, en algunos casos, confusión y manía. Este fenómeno se debió a que se potenció el efecto alfa-adrenérgico agonista de la clonidina con el bloqueo dopamínico producido por la flufenazina, lo que determinó un incremento de transmisores noradrenérgicos.

Estas drogas antihipertensivas pueden, a su vez, potenciar el efecto hipotensor ortostático de las fenotiazinas, que inhiben el reflejo vasopresor central y provocan el bloqueo de receptores alfa-adrenérgicos.

- Sedantes, alcohol y antihistamínicos. Todos potencian el efecto hipotensor de las fenotiazinas y, a su vez, éstas interactúan con el alcohol.
- Antidiabéticos orales. La clorpromazina disminuye el efecto antidiabético de la tolbutamida y puede inducir la aparición de un síndrome neuroléptico maligno.
  - 4) Levodopa. Los neurolépticos disminuyen el efecto de la levodopa.
  - 5) Cafeína. El consumo de té y café reduce el efecto de los neurolépticos.
- Barbitúricos. Aumentan el metabolismo hepático de los antipsicóticos por inducir el aumento de la actividad microsomal hepática.

# Dosificación y vías de administración

Si bien en los trastornos crónicos se debe comenzar con dosis 1/3 a 1/2 menores que las administradas a los adultos, tampoco deben ser demasiado bajas, ya que no se conseguirán los efectos terapéuticos buscados y sí, en cambio, aparecerán los colaterales.

Con la aparición de efectos secundarios se recomienda administrar las dosis repartidas en el día, en lo posible más de tres veces, con el fin de evitar los de efectos indeseables.

Se debe indicar la mayor dosis por la noche.

La "dosis efectiva de mantenimiento" sólo se logrará entre los 7 y 30 días.

La adecuación de las dosis es más precoz para las butirofenonas que para las fenotiazinas.

Si no se observa mejoría a los 30 días después de haber cumplido las indicaciones médicas [compliance], y la dosificación es adecuada, se considerará que la medicación ha fracasado. El fracaso de un antipsicótico no invalida el éxito de otro de composición química diferente.

Muchas veces es necesario utilizar los neurolépticos con vida media prolongada cuando se torna difícil garantizar el cumplimiento de la medicación. Debe recordarse que algunos síndromes extrapiramidales se presentan tardíamente, y una vez administrado el preparado de acción retardada quizá sea necesario recurrir a tratamientos antiparkinsonianos que pueden empeorar el cuadro mental orgánico.

La excitación psicomotriz, ya sea de origen delirante o demencial, es una de las situaciones agudas más comunes que se presentan. Se utilizarán las preparaciones intramusculares o intravenosas. En general, las dosis parenterales tienen el doble de potencia que las que se administran por vía oral, y actúan rápidamente.

Si se realiza neuroleptización rápida por víra oral con haloperidol, es preferible llevar a cabo un monitoreo cardiológico, aunque el efecto cardiotóxico de las butirofenonas es menor en comparación con el de las fenotiazinas.

La presencia de somnolencia, obnubilación y confusión indicará la sobredosificación.

Una vez contrarrestada la sintomatología aguda, se procederá a buscar la dosis mínima efectiva, como se describió en el párrafo anterior.

En estos cuadros de excitación con diagnóstico de trastornos mentales orgánicos no es conveniente prescribir benzodiazepinas ni barbitúricos, aun los de acción ultracorta por vía intravenosa, debido a que pueden provocar ataxia cerebelosa, perturbaciones mnésicas o reacciones paradójicas y, si existe el componente orgánico cerebral, es probable que se incremente la confusión mental por el aumento del consumo de oxígeno.

### Efectos adversos de los antipsicóticos

Dado que la posibilidad de la eficacia terapéutica es similar para todos los neurolépticos, es fundamental el conocimiento de estas acciones indeseables, ya que la elección del antipsicótico responde a la ecuación entre beneficio terapéutico/riesgo de efectos colaterales (cuadro 7) (42). A continuación, nos referiremos a aquellos que son más importantes en la tercera edad.

# A) Aparato cardiovascular

Hipotensión arterial. Es el efecto secundario más común del grupo fenotiazínico alifático (clorpromazina, levomepromazina, promazina) y piperidínico (tioridazina, pipotiazina, properciazina). Esta acción se debe al bloqueo de los receptores alfa-adrenérgicos periféricos. En casos graves, cuando la hipotensión no cede con la suspensión de la medicación, se debe recurrir a la reposición de líquidos y al uso de sustancias noradrenérgicas.

Alteraciones electrocardiográficas. El alargamiento del segmento Q-T, la aparición de la onda U y las alteraciones de la onda T son anormalidades frecuentes.

El retardo de la repolarización ventricular Q-T no está vinculado a las alteraciones de la onda T. Este tipo de acción quinidínica es más común con las fenotiazinas que con las butirofenonas.

# Cuadro 7. MANEJO DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS MAS FRECUENTES DE LOS ANTIPSICOTICOS (modificado de Kenneth y col.)

Síntomas		Manejo
	Extrapiramidalismo	Disminuir la dosis     Amantadina, anticolinérgicos
	Disquinesia tardía	Suspensión del neuroléptico
	Acatisia	Disminuir o suspender     Amantadina, BZD, propranolol
	Disfagia	<ul> <li>— Suspensión del neuroléptico</li> <li>— Manejo de la dieta</li> <li>— Anticolinérgicos</li> </ul>
	Caídas	<ul> <li>— Disminuir la dosis</li> <li>— Cambio de neuroléptico</li> <li>— Amantadina, anticolinérgicos</li> </ul>
	Síndrome neuroléptico maligno	<ul> <li>— Suspensión del neuroléptico</li> <li>— Medidas generales</li> <li>— Bromocriptina</li> </ul>
	Aumento de peso	— Cambio de neuroléptico
	Alteraciones en la memoria	— Disminuir la dosis o cambio
	Hipotensión postural	<ul> <li>— Disminuir la dosis o cambio</li> <li>— Aumentar sal y líquidos</li> <li>— Alfa-agonistas</li> </ul>
	Agranulocitosis	Suspender neuroléptico
	Hepatotoxicidad	Suspender neuroléptico
	Distonía aguda	— Anticolinérgicos
	Constipación	— Sintomático

El poder analgésico de las fenotiazinas, en tratamientos prolongados, puede enmascarar el dolor de la lesión miocárdica, sin detectarse a tiempo el infarto de miocardio.

Arritmias. Se han descrito numerosos tipos de arritmia, pero sigue siendo la muerte súbita por fibrilación ventricular la que más preocupa. Sin embargo, los casos informados fueron medicados con dosis muy altas de clorpromazina (600-6000 mg) y de tioridazina (800 mg). Esta acción se atribuye al antagonismo que algunos neurolépticos poseen sobre el calcio, a semejanza de lo que ocurre con otras drogas similares bloqueantes de ese ion.

### B) Efectos anticolinérgicos

El efecto muscarínico es el más común en los derivados fenotiazínicos. Incluye retención urinaria, trastornos de la acomodación visual, agravación de glaucoma, constipación, vértigo, etcétera.

### C) Reacciones alérgicas

La agranulocitosis, la dermatitis fotosensible, los trastornos oculares y la hepatitis colostática son considerados fenómenos de idiosincrasia medicamentosa. Sin embargo, pueden prevenirse, ya que su instalación depende de las dosis y de la duración del tratamiento. La revisación oftalmológica periódica y las determinaciones de laboratorio, en el caso de colostasis hepática, deben planificarse sistemáticamente.

En este último caso, es mejor determinar los ácidos biliares en plasma que las fosfatasas alcalinas, ya que aquellos normalmente circulan de forma enterohepática y su pasaje a la circulación sanguínea sugiere la existencia de colostasis intrahepática. La incidencia de disfunción hepática severa con clorpromazina llega al 1 %; sin embargo, los trastornos leves, que son más comunes, se deberían a un bloqueo de la membrana del hepatocito que produce inhibición de la secreción biliar.

# D) Efectos neurológicos

La disquinesia precoz, que aparece en los primeros días de tratamiento; la acatisia, que debe diferenciarse de una agravación psicótica, y el síndrome parkinsoniano, que se presenta entre la primera y la cuarta semanas, son síntomas habituales cuando se utilizan butirofenonas, tioxantenos y fenotiazinas piperazínicas.

El tratamiento será, en primer lugar, la disminución de la dosis. Solamente en casos de acentuarse la sintomatología se utilizarán anticolinérgicos, dado que este tipo de asociación incrementa el delirio, las alucinaciones y otros síntomas psicóticos. Es preferible el tratamiento con difenihidramina, diazepam o amantadina.

El mejor tratamiento de la disquinesia tardía y el síndrome de abstinencia por neurolépticos es realizar una adecuada profilaxis:

- Ajustar las dosis iniciales.
- 2) Indicar la suspensión progresiva, una vez finalizado el tratamiento.
- 3) Realizar los cambios de dosificación siempre de forma gradual y lenta.
- 4) Utilizar en todos los casos dosis clínicamente efectivas (cuadro 6).

### Síndrome neuroléptico maligno

Los pacientes con deterioro orgánico son más propensos a sufrir este síndrome potencialmente letal. Podría estar asociado can una rápida disminución de dopamina.

Está caracterizado por síntomas extrapiramidales, hipertermia, agitación, confusión, leucocitosis, aumento de la creatinfosfoquinasa, inestabilidad autonómica e incontinencia. Las frecuencias de aparición de ese síndrome en pacientes tratados con neurolépticos es de 0.07 a 1.4 %.

Se debe discontinuar el tratamiento con neurolépticos y realizar el tratamiento del estado general. Si hace falta, puede darse bromocriptina o amantadina (1).

Para reinstalar el tratamiento se deben indicar neurolépticos de baja potencia, después de una espera de, por lo menos, dos semanas.

#### SINDROME DEMENCIAL

Históricamente, se ha utilizado el término demencia para definir un cuadro en el cual se produce un deterioro progresivo, global e irreversible de las funciones psíquicas superiores (alteraciones cognitivas), asociado a hallazgos neuropatológicos específicos.

Plantear el tratamiento psicofarmacológico de las demencias de tipo Alzheimer puede convertirse en algo muy breve o muy extenso, según se analicen las drogas que han demostrado fehacientemente algo de utilidad o se detallen las innumerables experiencias con los fármacos que se encuentran en investigación. Ello se debe a que solamente la mejoría de los trastornos mnésicos, o de los cognitivos, es la prueba irrefutable de su utilidad.

Si, en cambio, deseamos mejorar los síntomas aislados o las conductas de las demencias degenerativas, lo explicitado en los párrafos anteriores demuestra que se dispone de un verdadero arsenal de medicaciones para ayudar al paciente y a la familia a sobrellevar esta larga enfermedad involutiva.

El DSM-III-R detalla el concepto de demencia, y justifica su diagnóstico de la manera siguiente:

 a) El deterioro de la memoria se acompaña de un deterioro del pensamiento abstracto o de la capacidad de juicio, de otras alteraciones de las funciones corticales superiores o de un cambio de personalidad.

- Se ha llevado a cabo una investigación competente en busca de una causa orgánica específica.
- c) Se ha descartado todo diagnóstico de trastorno mental no orgánico potencialmente responsable de la alteración (por ejemplo, la depresión mayor, que explicaría el deterioro cognitivo). Las demencias pueden clasificarse según su origen:
- Demencia degenerativa primaria tipo Alzheimer
- Demencia por infartos múltiples
- Demencia infecciosa (neurosífilis terciaria, meningitis tuberculosa y vírica, encefalitis vírica, sida, enfermedad de Jacob-Creutzfeld)
- Demencias postraumáticas
- Demencia tóxico-metabólicas (uremia perniciosa, deficiencia de ácido fólico, hipotiroidismo, intoxicación por bromuro, postanoxia, posthipoglucemia)
- Demencia por hidrocefalia nomotensiva
- Demencia por enfermedades neurológicas (corea de Huntington, esclerosis múltiples, enfermedad de Pick, degeneración cerebelosa, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Parkinson)

La enfermedad de Alzheimer se presenta en la clínica cada vez más con más frecuencia debido al crecimiento de la población anciana por el aumento en la expectativa de vida. Tiene una prevalencia entre el 1 y 2 % entre los 65 y 74 años, aumenta al 20 % entre los 75 y 84 años, y llega a casi el 50 % por encima de los 85 años (cuadro 2) (22).

# Histopatología de las demencias degenerativas

Se caracterizan por presentar (cuadro 8):

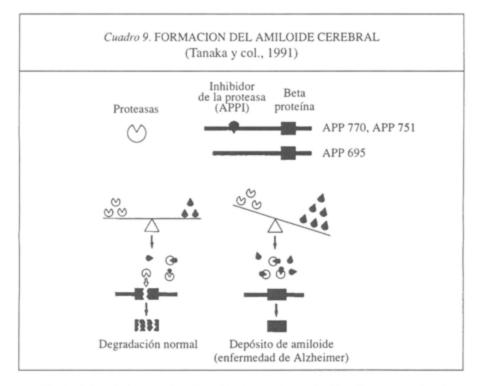
 Placas seniles. Están constituidas por depósitos de una sustancia amiloide extracelular que se rodea de microglia y astrocitos.

La proteína beta-amiloide A4 se produce por la anomalía en el metabolismo de la proteína precursora llamada Pre-A 4 o AAAP [Aging Alzheimer Amyloidogen Protein], codificada en el cromosoma 21 (14).

La proteína precursora de amidoide estaría ligada a la membrana neuronal. La presencia de un inhibidor de la proteasa, que normalmente degradaría a este procursor amiloide de una secuencia de 770 y 751 aminoácidos, provoca que la enzima no se degrade y se acumule formando las placas amiloideas seniles, que son insolubles. Ello se pudo demostrar por el aumento del inhibidor de la proteína precursora de amiloide en el LCR (cuadro 9) (16, 47).

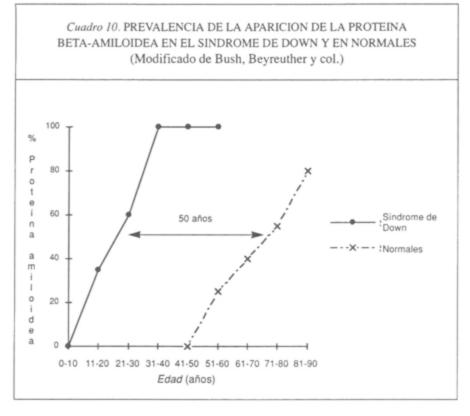
#### Cuadro 8. HISTOPATOLOGIA DE LAS DEMENCIAS DEGENERATIVAS

- Placas seniles (PS): Amiloide extracelular, glucoproteína de membrana A4.
- Degeneración neurofibrilar (DNF): Fosfoproteínas fosforiladas en forma anormal de alto PM (presentes normalmente en axones).
- Angiopatía amiloide en arterias medianas: Amiloide + DNF.
- Pérdidas de neuronas corticales: Tipo piramidal (en capa, que disminuyen el espesor, o en columna, que disminuyen la longitud de los pliegues) en hipocampo, neocórtex (áreas asociativas) y núcleos subcorticales (por degeneración colinérgica retrógrada).



El depósito de la proteína B amiloidea está en relación directa con la edad, pero los síntomas clínicos con déficit cognitivo aparecen 50 años más tarde (cuadro 10).

Las placas seniles se forman más a nivel hipocámpico y menos en los núcleos subcorticales y las capas II y III del neocórtex.



2) Degeneración neurofibrilar. Está constituida por fosfoproteínas fosforiladas que normalmente existen en los axones, y que toman una configuración de dobles filamentos helicoidales. Se convierten en extracelulares luego de la muerte neuronal.

La degeneración neurofibrilar no es patognomónica de las demencias degenerativas. Aparece también en el síndrome de Down, la demencia pugilística y la demencia parkinsoniana.

Su mecanismo de formación se iniciaría con la exposición a los aminoácidos excitatorios, que produce un aumento de Ca intraneuronal, lo cual activa la protesasa C y cambios enzimáticos celulares. Esto lleva a la fosforilación anómala de las proteínas que toman la forma de neurofibrillas helicoidales dobles y generan la ruptura del citoesqueleto y la destrucción de la membrana neuronal (cuadro 11) (15, 23, 28).

A estos pares se suman otras proteínas, que en la enfermedad de Alzheimer —por acción de proteinoquinasas diferentes— tienen un peso molecular y una distribución diferente de lo normal. Así, por ejemplo, las proteínas Tau, por fosforila-

# Cuadro 11. FORMACION DE LA DEGENERACION NEUROFIBRILAR EN LAS DEMENCIAS DEGENERATIVAS

Exposiciones a aminoácidos excitatorios (glutamatos)



Activación de la proteasa C intraneuronal

Cambios antigénicos Fosforilación anómala (inositol + fosfolípidos)

Ruptura del citoesqueleto intraneuronal con formación de neurofibrillas en forma de fibrillas apareadas helicoidales, y destrucción de la membrana celular

Proteína TAU + tubulina en axones + aumento de Ca<sup>++</sup> intracelular

Despolimerización de microtúbulos

Degeneración neurofibrilar

(Inclusiones intraneuronales + pares de filamentos helicoidales [PHF] que se convierten en extracelulares después de la muerte neuronal)

ción, reducen su unión a la tubulina. Otras proteínas anormales son los cuerpos de Hirano y las degeneraciones granulovasculares (8).

La degeneración neurofibrilar es mayor en el hipocampo y los núcleos subcorticales, y en las áreas asociativas del neocórtex en las capas III y V.

Hay estudios que demuestran que la muerte neuronal tiene un correlato directo con la degeneración neurofibrilar, no así con el número de placas seniles.

- 3) Depósito de amiloide y neurofibrillas en las arterias medianas cerebrales (6).
- 4) Pérdidas neuronales de tipo piramidal en hipocampo y neocórtex. Ambos constituyen las áreas asociativas, y las de los núcleos subcorticales por degeneración colinérgica retrógrada.

En el cuadro 12 se observan las disfunciones de los neurotransmisores más comunes (40).

# Cuadro 12. DISFUNCIONES DE NEUROTRANSMISORES EN LAS DEMENCIAS (Cortical y subcortical)

#### Disminuidos

- √ Acetilcolina:
  - · Colina-acetiltransferasa
  - Acetilcolinesterasa

√ Dopamina: AHV

- √ Serotonina:
  - 5-HIA
  - · Binding de imipramina
- √ Gaba: gamma-aminotransferasa

- √ Noradrenalina:
  - MOPEG
  - · Dopamina-betahidroxilasa
  - · Tirosina-hidroxilasa
- √ Neuropéptidos:
  - · Somatostatina, vasopresina
  - · Sustancia P, neuropéptico
  - · CRF, VIP, galanina

### Aumentados

- √ Sistema glutaminérgico
  - · N-metil-D-aspartato (NMDA)
  - · Glutamato

√ MAOAYB

# Marcadores biológicos en la enfermedad de Alzheimer

Se encuentran en estudio diversos métodos de detección específica de esta enfermedad.

1) La tomografía positrónica (PET) y la tomografía por emisión de fotones (SPECT) demuestran hipometabolismo cerebral en las demencias. El hipometabolismo precede a los signos clínicos. Con la PET se observa una disminución del flujo cerebral, del consumo de glucosa y de receptores nicotínicos sensibles a la acetilcolina. El hipometabolismo es de un 50 % en relación con sujetos normales y produce asimetrías en el neocórtex, especialmente en las zonas asociativas corticocorticales (32, 39, 45).

Así, los déficit en el hemisferio izquierdo producen alteraciones predominantes del lenguaje, y en el hemisferio derecho, trastornos visoespaciales.

2) Déficit de neurotransmisores. La colina, la acetiltransferasa, la acetilcolinesterasa, la serotonina, el GABA, la noradrenalina, la dopamina y los diferentes neuropéptidos están reducidos en su actividad.

El dosaje de ácido homovanílico en LCR (metabolito de la dopamina) se reduce al 33 % en la enfermedad de Alzheimer, y al 77 % cuando se asocia la enfermedad de Parkinson a la primera. Participan de estas disminuciones en LCR el ácido 5-hidroxiindolacético (metabolito de la serotonina) en el 22 %, y la acetilcolinesterasa (metabolito de la colina), en el 27 % (40).

En cambio, el sistema excitador cortical glutaminérgico está aumentado, y provoca toxicidad neuronal a través del aumento del calcio intracelular. El glutamato en concentraciones normales tendría un papel en la ontogénesis y la plasticidad neuronal. En concentraciones aumentadas sería tóxico al actuar en el nivel del ARNm.

Las MAO A y B están aumentadas.

- 3) Detección de proteínas anormales o anticuerpos contra placas seniles y degeneraciones neurofibrilares: La proteína precursora de amiloide A4 y un inhibidor serina-proteasa (50, 37) se han encontrado en sangre y LCR.
  - 4) Fosforilaciones anormales
- Anomalías genéticas. Los estudios actuales tienden a la realización de un mapa genético de la enfermedad de Alzheimer.

La importancia del diagnóstico de esta enfermedad genética está fuera de discusión. Pero hay otros factores de riesgo que deben tenerse en cuenta: edad, antecedentes de traumatismos encefálicos, seudodemencia, factores ambientales (como el aumento del aluminio en la dieta o por exposición laboral) y el síndrome de Down (4).

Se observó que los pacientes con síndrome de Down desarrollan, de forma frecuente, demencia entre la tercera y cuarta década de la vida. Hay múltiples hipótesis por confirmar sobre la relación entre estas dos patologías y el cromosoma 21. Existen estudios que demuestran que en los pacientes con síndrome de Down que no desarrollan demencia la tomografía por emisión de positrones (10) muestra igualmente imagen de hipoflujo temporoparietal.

Las anomalías genéticas encontradas hasta el momento son:

- El riesgo de enfermedad en la decadencia directa llega al 20-50 % (9, 49).
- No hay duplicación en el cromosoma 21, a diferencia del síndrome de Down (no hay trisomía) (36).
- Falta de codificación genética de la proteína A4, gene GART (productor de un exceso de purinas) y gene SOD (productor de un exceso de radicales libres) (41).

- La predisposición genética se encuentra en el brazo del cromosoma 21, loci D 21/513/16/1/11, con transmisión dominante autosómica (21, 50).
- Secuencia genética ligada al gen de la sustancia amiloidea en el cromosoma 19.
- 6) Anomalías extraneuronales. Se ha confirmado la presencia de depósitos amiloides extraneuronales en meninges, células endoteliales, hígado, riñón y músculo cardíaco, así como reacción inmunoquímica a los filamentos helicoidales en cultivos de fibroblastos de piel.

Actualmente, teniendo en cuenta la heterogeneidad de la enfermedad, la discusión se centra en si existen subtipos o si hay estadios más o menos acelerados de un mismo tipo. Diversos estudios llevados a cabo al respecto sostienen la hipótesis de que hay síntomas que marcan un pronóstico de deterioro precoz (cuadro 13) (12, 53).

	Tipo I	Tipo II
Forma de comienzo	Precoz	Tardío
Lesiones de neocórtex (afasia, apraxia)	Sí (forma familiar)	No
Alteraciones de BHE	Sí	No
Lesiones de sustancia blanca	Sí	No
Lesiones de sustancia blanca Síndromes extrapiramidales y	Sí Mal pronóstico	No Mal proné

# Abordaje psicofarmacológico de la enfermedad de Alzheimer

- I) Tratamiento sintomático.
- II) Tratamiento preventivo de la muerte neuronal.
- III) Tratamiento del metabolismo energético.
- IV) Tratamiento del metabolismo proteico.

#### I. Tratamiento sintomático

Es el tratamiento de la ansiedad, de la depresión, de los síntomas psicóticos, de la agresividad, de la hiperactividad, del insomnio. Es, en realidad, el correlato clínico de la disfunción de los neurotransmisores producida por la degeneración y la muerte neuronal.

La corrección del déficit colinérgico puede realizarse por medio de (25):

#### 1. Precurores de colina

La colina ha dejado de utilizarse, ya que su corta vida media impedía su efectividad.

La lecitina produce una elevación de colina plasmática e intraeritrocitaria. Ello se debería a un aumento de la fosfatidilcolina plasmática y del ácido fosfatídico eritrocitario, medido por una fosfolipasa D de membrana. Se pensó que estos efectos serían posibles en el nivel neuronal, lo cual no se cumplió, ya que el daño neuronal preexistente dificulta la síntesis de acetilcolina cerebral. Tiene poco efecto en la clínica (48).

La 4-amino-peridina inhibe los canales de potasio, prolonga el potencial de acción y aumenta la entrada de calcio celular, todo lo cual estimularía la liberación de neurotransmisores. No está probada su utilidad clínica.

### 2. Uso de inhibidores de la colinesterasa

La corrección del déficit colinérgico a través de la inhibición de la acetilcolinesterasa ha tenido poco éxito. Quizás el futuro nos enseñe a trabajar en forma combinada con fármacos que actúen en diferentes niveles metabólicos (18, 19).

La fisostigmina tiene una vida media corta y un pasaje errático a través de la barrera hematoencefálica. Las náuseas y los efectos anticolinérgicos son los más molestos (5).

La tacrina o tetra-hidro-aminoacridina (THA) (Cognex, NR en EE.UU.) es un inhibidor reversible de la colinesterasa. Tiene un efecto directo sobre los receptores muscarínicos y nicotínicos. Actúa en la postsinapsis, lo cual sería favorable, ya que las neuronas dañadas en la enfermedad de Alzheimer son las presinápticas (3).

Bloquea los canales de potasio provocando el aumento del potasio intracelular, lo cual prolonga el potencial de acción en las neuronas piramidales del hipocampo (2).

Disminuye la recaptación de noradrenalina y de serotonina en el córtex, y de dopamina en el núcleo estriado en ratas.

Demostró eficacia, en comparación con placebo, en las demencias leves o moderadas, donde el MMSE (Mini Mental Status Examination, del Hospital Johns Hopkins) tenía un mínimo de 10 puntos. No así en las demencias asociadas a la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntigton o el multiinfarto.

Los efectos secundarios más graves de la tacrina son las náuseas y los vómitos (14 %) y la elevación de enzimas hepáticas, especialmente la transaminasa glutámico-oxalacética, en un 40 % de los casos estudiados.

El *metrifonate* requiere ser metabolizado para atravesar la barrera hematoencefálica, ya que por ser un compuesto organofosforado no lo hace.

### 3. Administración de agonistas colinérgicos

Dado que en la enfermedad de Alzheimer hay disminución de receptores nicotínicos y muscarínicos, se estudia la posibilidad de administrar nicotina. El efecto de los agonistas colinérgicos (betancol, arecolina, minaprina) es controvertido.

#### 4. Combinaciones

Las combinaciones más usuales son un inhibidor de la colinesterasa (tacrina) con agentes colinérgicos (colina, lecitina), o serotoninérgicos (fluoxetina, citalopram, metergolina), o noradrenérgicos (desimipramina, yohimbina, clonidina), o dopaminérgicos (bromocriptina, haloperidol).

Los fármacos que actúan sobre otras líneas de neurotransmisores tienen efectos controvertidos sobre el síndrome demencial. Por ejemplo, los que actúan sobre la línea aminérgica —como clonidina, IMAO-A (moclobemida), IMAO-B (Ldeprenyl) e IRSS—, por actuar sobre la recaptación de la serotonina y poco sobre la colinérgica parecieran ser una buena posibilidad (17, 20, 44).

### II. Tratamiento preventivo de la muerte neuronal

Con respecto al tratamiento preventivo de la muerte neuronal se puede actuar:

- A) Sobre el metabolismo energético
  - Fosfatidilserina
  - Acetil-1-carnitina
  - Gangliósidos
  - 4) Antagonistas del N-Metil-D-Aspartato (NMDA)
  - 5) Bloqueantes cálcicos
  - 6) Nootropos
  - 7) Idebenona/bilemelano

# B) Sobre el metabolismo proteico

De todos estos fármacos, los que están en el mercado farmacéutico son la acetilcarnitina y, en nuestro país, la fosfatidilserina (Bros, NR), el monosialgangliósido GM1 en forma inyectable, el bloqueante cálcico nidodipina y el nootropo piracetam (29).

### A) Sobre el metabolismo energético

### Fosfatidilserina

Es un fosfolípido naturalmente presente en la capa interna de las membranas neuronales.

La fosfatidilserina es un glicerofosfolípido natural, obtenido del tejido nervioso bovino. Luego de su administración oral, los niveles plasmáticos alcanzan una meseta entre 1 y 4 horas después de la administración. Atraviesa eficientemente la BHE y va a ubicarse en el lugar de la fosfatidilserina endógena.

Dentro del SNC hay múltiples reacciones influenciadas por la presencia de este fosfolípido: la activación de la bomba de sodio; la estimulación enzimática de la tirosinahidroxilasa y la proteinoquinasa C; la modulación de receptores benzodiazepínicos y de glutamato, y la normalización de los niveles de aluminio, cinc y cobre (38).

La corrección de la relación colesterol/fosfolípidos de la membrana neuronal, la restauración de la permeabilidad de la membrana y de los procesos de exocitosis se comprobaron en diversos estudios.

Las modificaciones estructurales neuronales producen aumento de los neurotransmisores: aumentan el ácido homovanílico y la serotonina en el LCR, y disminuiría la atrofia de neuronas colinérgicas (31).

En pacientes con enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, enfermedad de Parkinson y depresiones moderadas hubo mejorías del deterioro cognitivo, de la inhibición y de los síntomas depresivos (26, 33).

En estudios doble ciego, en comparación con placebo, realizados con dosis de 200 a 400 mg/d durante 30, 60 y 90 días, el efecto colateral más frecuente fueron las náuseas, por lo que se aconseja administrarlo con las comidas (38).

### Acetil-1-carnitina

Considerada como un agente colinérgico, sin embargo es un transportador fisiológico de los ácidos grasos libres a través de la membrana mitocondrial por intermedio de la acetil-1-CoA. Se pudo observar el decremento del pigmento de lipofuscina y un aumento de la función colinérgica en demencias moderadas.

Se la ha ensayado clínicamente en dosis de alrededor de 2 g/día durante períodos que llegaron al año de duración. Los resultados comparativos evidencian mejorías en demencias moderadas con los tests que evaluaban la cognición y la psicomotricidad, no así los estados afectivos. En otro estudio comparativo con placebo de 130 pacientes, durante un año, se observó un menor deterioro con los tests de atención y praxia, en comparación con el placebo (46).

### Gangliósidos

Actúan sobre la denominada neuroplasticidad. Se llama así a aquellos mecanismos adaptativos que tratan de recobrar la función normal después de daños neuronales. Se observó que la glia puede sintetizar neuroesteroides que actúan sobre las neuronas dañadas (6). El monosialgangliósido GM1 y los nuevos compuestos, como la N-dicloroetilesfingosina (LIGA 20) y la N-acetilesfingosina (LIGA 4) de acción más potente, evitan la acción neurotóxica del calcio ionizado, incorporado a la célula por la activación de los receptores debido a los aminoácidos excitatorios.

Se los encuentra como componentes de las membranas neuronales en forma de glicolípidos, y se los usó como reconstituyentes en los casos de daños medulares y cerebrales en animales de experimentación.

Son de mayor utilidad en las demencias de causa vascular, debido a que en ellas se observa un aumento de los receptores glutaminérgicos.

Lamentablemente, el pasaje a través de la barrera hematoencefálica es errático, y las evidencias de mayor efectividad aparecen cuando se administran por vía intravenosa o intratecal.

La pentoxifilina, usada originariamente como vasodilatador, permite aumentar la deformabilidad eritrocitaria logrando un mayor pasaje de glóbulos rojos a la microcirculación. Su acción se debería a que impide la penetración excesiva de calcio, que rigidiza la membrana celular por inhibición de la fosfodiesterasa.

### 4) Antagonistas del N-Metil-D-Aspartato (NMDA)

Reducen la formación del monofosfato de guanosina cíclica, producida por los glutamatos al existir degeneración neuronal. La guanosina cíclica remeda al AMP cíclico, que produce un aumento del consumo de energía. La *milacemida* aún no se encuentra a la venta.

# 5) Bloqueantes cálcicos

Han tenido un desarrollo importante en los últimos años, a través de la farmacología cardiológica en Alemania y Suiza, al poder utilizarse las dihidropriridinas, en especial la nifedipina, como bloqueante cálcico con acción antihipertensiva.

Al sintetizarse la *nimodipina*, que tiene facilidad de cruzar la barrera hematoencefálica, su uso como antagonista cálcico se extendió a la patología vascular cerebral y, finalmente, a la demencia.

Se ha podido demostrar que, en sujetos normales, los receptores al glutamato y al aspartato son importantes para el aprendizaje, y que los canales al calcio se abren para aumentar la fosforilización a su requerimiento.

Sin embargo, en la demencia, se produce un aumento innecesario del calcio por la acción excitatoria de los glutamatos, con aumento de la permeabilidad de los denominados canales L neuronales, que llevaría a un aumento de la disponibilidad del ion para la formación de sustancia amiloidea o neurofibrillas.

# 6) Nootropos

El piracetam (Noostan, NR) y los nuevos antiracetam y oxiracetam son derivados del GABA que producen una aceleración de la glucólisis anaeróbica e incrementan la producción de ATP. En los animales de experimentación, aumentan la capacidad de aprendizaje y disminuyen la hipoxia cerebral.

En estudios efectuados en sujetos normales con piracetam se pudo comprobar que aumentan el aprendizaje. En un experimento realizado con estudiantes, a los que se les hacía escuchar dos mensajes diferentes uno con el oído derecho y otro con el izquierdo, las frases escritas, luego de terminar de escucharlas, fueron 15 % más recordadas en los estudiantes que tomaron piracetam que en los controles.

En pacientes con déficit seniles cognitivos fue mejor que el placebo cuando se administraron dosis de 2 a 3 g durante más de 6 semanas.

### 7) Idebenona

Es un compuesto, derivado de la benzoquinona, sintetizado en 1982 en el Japón. Los estudios de efectividad clínica comparativos con otras drogas y su efecto beneficioso en pacientes con déficit cognitivos, en especial los originados por multiinfarto o por accidentes cerebrovasculares, se desarrollaron a partir de 1987.

Estudios experimentales demostraron que la idebenona es capaz de restaurar la cadena respiratoria mitocondrial, capturando radicales libres y protegiendo, por su acción antioxidante, la vía de degradación del NADH-Citocromo-C-reductasa, de manera superior a la de la vitamina E.

Inhibe la agregación plaquetaria, la síntesis de prostaglandinas y el tromboxano B2. Incrementa el *turn-over* de serotonina, noradrenalina y acetilcolina; aumenta la utilización de la glucosa del ATP y disminuye los niveles de lactato.

La idebenona posee una vida de media de 13-21 horas, lo cual permite administrarla una vez por día en dosis de 90-100 mg diarios. Se cree que es más útil hacerlo a continuación de la ingesta alimentaria para disminuir la competencia plasmática con su metabolito inactivo. Su excreción se realiza por las vías renal y hepática.

Los efectos secundarios son infrecuentes (rash cutáneo, náuseas, epigastralgia, diarrea, pérdida del apetito, temblor, insomnio, mareos, cefaleas y aumentos reversibles de las transaminasas hepáticas y fosfatasa alcalina).

# B) Sobre el metabolismo proteico

No hay fármacos que actúen sobre el crecimiento neuronal o sobre sus receptores.

Los factores del crecimiento neuronal y fibroblástico están en vías de experimentación, ya que deben ser administrados por vía intratecal.

En el caso de una paciente con demencia a la que se le administró el factor de crecimiento por bomba intratecal durante 3 meses, se logró una mejoría del EEG, y en los estudios con tomografía por emisión positrónica se comprobó un incremento de los receptores nicotínicos (35).

Sin embargo, se puede favorecer la producción de la proteína beta amiloidea. Con respecto a los implantes de fibroblastos productores del factor de crecimiento neuronal, aún no se cuenta con modelos animales apropiados.

Hay en estudio múltiples posibilidades terapéuticas que apuntan a la etiología o a la sintomatología de la enfermedad de Alzheimer. Algunos son antiinflamatorios no esteroides, estrógenos y complejos vitamínicos utilizados como cofactores.

No se está lejos del mapa genético de la enfermedad de Alzheimer que permita tratar la enfermedad, pero debemos seguir tratando sus manifestaciones mínimas ya que si bien: a) el riesgo de enfermedad en la descendencia directa llega del 20 al 50 %, b) no hay duplicación en el cromosoma 21, a diferencia de la trisomía de Down, c) falta la codificación genética de la proteína beta amiloidea, d) la anomalía es posterior a la etapa de transcripción y, e) la predisposición genética se ubica en el brazo largo del cromosoma 21, todo esto sirve para advertirnos de la importancia de tratar, en este tipo de enfermos, los factores estresantes y tóxicos ambientales, así como también la necesidad de efectuar el tratamiento apropiado de las anomalías precoces de la neurotransmisión, ya que la evolución de los cuadros demenciales nos indican que aparecen en el curso del desarrollo de la vida humana y no simplemente por un error en la codificación genética en el momento de la concepción.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abraham, K.: Estudios sobre psicoanálisis y psiquiatría, Buenos Aires, Hormé, 1961.
- Ahlin, A.; Nyback, H.; Yunthe, T.; Ohman, G. y Nordgren, I.: "THA in Alzheimer's dementia: Clinical, Biochemical and Pharmacokinetic Findings", en Iqbal, K.; McLachlan, D.R.C.; Winblad, B. y Wisniewski, H.M., Alzheimer's Disease: Basic mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 621-626.
- Alhainen, K.; Riekkinen, P.; Helkala, E.L.; Partanen, J.; Laulumaa, K.; Reinikanien, K.; Soininen, H. y Airaksinen, M.: "The effect of THA on cognitive functions and Spectral Power EEG in Alzheimer's disease; Preliminary Results of an Open Study" en Iqbal, K.; McLachlan, D.R.C.; Winblad, B. y Wisniewski, H.M.: Alzheimer's Disease: Basic Mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 611-619.
- Alexopoulos, G.S.; Young, R.C. y Meyers, B.S.: "Geriatric Depression: Age of onset and dementia", Biological Psychiatry, 34:141-145, 1993.
- Beller, D.A.; Overall, J.E. y Swann, A.C.: "Efficacy of oral physostigmine in primary degenerative dementia", Psychopharmacology, 87:147-151, 1985.
- Blennow, K.; Wallin, A. y Gottfries, C.G.: "Alzheimer's disease: A vascular disorder?", Biological Psychiatry, 2:159-162, 1991.

- Cooper, J.K.: "Drug treatment of Alzheimer's Disease", Arch. Intern. Medicine, 151:245-249, 1991.
- Correas, I.; Díaz-Nido, J. y Avila, J.: "Post-translational Modifications of a Tau-Related Protein Present in Paired Helical Filaments" en Iqbal, K., McLachlan, D.R.C., Winblad, B. y Wisniewski, H.M., Alzheimer's Disease: Basic mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 199-205.
- Davis, K.L. y Haroutunian, V.: "The Therapeutics of Alzheimer's disease" en Iqbal, K., McLachlan, D.R.C., Winblad, B. y Wisniewski, H.M., Alzheimer's Disease: Basic mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 605-609.
- De Silva, D.S.; Genmell, H.G.; Besson, J.A.O.; Smith, F.W.; Ebmeier, K.P.: "Alzheimer's disease in adults with Down's Syndrome: the relationship between regional cerebral blood flow equivalents and dementia", *Acta Psychiatr. Scand.* 86:340-345, 1992.
- Deptula, D.; Singh, R. y Pomar, N.: "Aging, Emotional States and Memory", *American J. Psychiatry* 150-429-434, 1993.
- Díaz, F.; Hachinsky, V.; Merskey, H.; Lee, D.; Boniferro, M.; Wong, C. y Fax, H.: "Leuko-Araiosis and Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease" en Iqbal, K., McLachlan, D.R.C., Winblad, B. y Wisniewski, H.M., Alzheimer's Disease: Basic mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 9-11.
- 13. Emery, O. y Oxman, T.: "Update on the Dementia Spectrum of Depression", American J. Psychiatry, 149:305;317, 1992.
- Esch, F.S.; Keim, P.S.; Beattie, E.C.; Blacher, R.W.; Culwell, A.R.; Oltersdorf, T.; McClure, D. y Ward, P.J.: "The Alzheimer's Beta-Amyloid Peptide is Cleaved During Constitutive Processing of the Amyloid Precursor Protein" en Iqbal, K., McLachlan, D.R.C., Winblad, B. y Wisniewski, H.K., Alzheimer's Disease: Basic mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 269-273.
- Favaron, M.; Rimland, N.; Gabellini, N.; Romanello, S.; Minozzi, C.; Leon, A. y Dal Toso, R.: "Excitatory amino acids: Trophic influences and neuronal damage in mamalian central nervous system", *Biological Psychiatry*, 2:141-144, 1991.
- Gandy, S.E.; Buxbaum, J.D. y Greengard, P.: "Signal Transduction and the Pathobiology of Alzheimer's Disease" en Iqbal, K.; McLachlan, D.R.C., Winblad, B. y Wisniewski, H.M., Alzheimer's Disease: Basic mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 155-172.
- 17. Gazner, P.: "On cognition-enhancing properties of antidepressants (including selegiline)", *Biological Psychiatry* 2:169-171, 1991.
  18. Giacobini, E. y Becker, R.: "New Cholinesterase Inhibitors for Treatment of
- Giacobini, E. y Becker, R.: "New Cholinesterase Inhibitors for Treatment of Alzheimer's Disease" en Iqbal, K., McLachlan, D.R.C., Winblad, B. y Wis-

- niewski, H.M., Alzheimer's Disease: Basic mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 627-631.
- 19. Giacobini, E. y Becker, R.: "Pharmacological replacement of cholinergic function in Alzheimer's disease", *Biological Psychiatry*, 2:134-136, 1991.
- Gottfries, C.G. y Nyth, A.L.: "Supplementations of the serotoninergic system in aging and AD/SDAT", Biological Psychiatry, 2:137-138, 1991.
- Holden, J.J.A.; Chalifoux, M.; Clairman, C.; Dalziel, F.; DiTullio, K.; Greer, D.; Korossy, M.; Smith, R.; Wing, M.; Canby, L.; Berg, J.M.; Burley, J.; Fotheringham, J.; McLachlan, R.; Robertson, D.; Stanistreet, D.; Swift, I.; White, B.N. y McCreary, B.D.: "Down's Syndrome and Alzheimer's Dementia: Clinical Evaluation and Genetic Association" en Iqbal, K., McLachlan, D.R.C., Winblad, B. y Wisniewski, H.M., Alzheimer's Disease: Basic mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 435-441.
- Iqbal, K.: "Prevalence and Neurobiology of Alzheimer's Disease: Some Highlights" en Iqbal, K., McLachlan, D.R.C., Winblad, B. y Wisniewski, H.M., Alzheimer's Disease: Basic mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 1-5.
- Iqbal, K. y Grundke-Iqbal, I.: "Alzheimer's Disease: From Cytoskeletal Protein Pathology to Neuronal Degeneration" en Iqbal, K., McLachlan, D.R.C., Winblad, B. y Wisniewski, H.K., Alzheimer's Disease: Basic mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 173-180.
- Kragh, S.: "Neuropeptides: Current Status in treatment of Dementia", Biological Psychiatry, 2:166-168, 1991.
- Lawlor, B.A.; Hill, J.L.; Radcliffe, M.; Minichiello, S.E.; Molchand, S.E. y Sunderland, T.: "A single oral dose challenge of buspirone does not affect memory processes in older volunteers", *Biological Psychiatry*, 32:101-103, 1992.
- Maggioni, M.; Picotti, G.B.; Bondiolotti, G.P.; Panerai, A.; Cenacchi, T.; Nobile, P. y Brambilla, F.: "Effects of phosphatidilserine therapy in geriatric patients with depressive disorders", Acta Psychiatr. Scand., 81:265-270, 1990.
- Mann, J.J.; Aarons, S.F.; Eilner, P.J.; Keilp, J.G.; Sweeney, A. y Pearlstein, A.:
   "A controlled study of the andipressant efficacy and side effects of Deprenyl: a selective IMAO", Arch. Gener. Psychiatry, 46:45-50, 1989.
- Mattson, M.P.; Rychlick, B. y Engle, M.G.: "Possible Involvement of Calcium and Inositol Phospholipid Signaling Pathways in Neurofibrillary Degeneration" en Iqbal, K., McLachlan, D.R.C., Winblad, B. y Wisniewski, H.M., Alzheimer's Disease: Basic mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 191-198.
- Moizeszowicz, J.: "Actualidad de la psicofarmacología geriátrica", Vertex, Rev. Argentina de Psiquiatría, 2:107-113, 1991.

- Monning, U.; Shreiter-Gasser, U.; Hilbich, C.; Bunke, D.; Prior, R.; Masters, C.I. y Beyreuther, K.: "Alzheimer's Amyloid Beta/A4 Protein-Reactive Antibodies in Human Sera and CFS" en Iqbal, K., McLachlan, D.R.C., Winblad, B. y Wisniewski, H.M., Alzheimer's Disease: Basic mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 557-563.
- Morandi, A.; Guidolin, P.; Polato, P.; Zanotti, A. y Nunzi, M.G.: "Phosphatidylserine Restores Spatial memory and Morphofunctional Cholinergic Markers in Basal Forebrain Nuclei of Aged Rats" en Iqbal, K., McLachlan, D.R.C., Winblad, B. y Wisniewski, H.M., Alzheimer's Disease: Basic mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 633-638.
- 32. Nordberg, A.; Hartvig, P.; Lilja, A.; Viitanen, M.; Amberla, K.; Lundgvist, H.; Ulin, J.; Andersson, Y.; Langstrom, B. y Winblad, B.: "Brain Nicotinic Receptor Deficits in Alzheimer Patients as Studied by Positron Emission Tomography Technique" en Iqbal, K., McLachlan, D.R.C., Winblad, B. y Wisniewski, H.M., Alzheimer's Disease: Basic mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 517-523.
- Nuzi, M.G.; Zanotti, A.; Polato, P.; Petrelli, L. y Guidolin, D.: "Morphofunctional correlations of learning and memory in aged rats: Effects of phosphatidiserine administration", *Biological Psychiatry*, 2:145-147, 1901.
- 34. Palacios, J.M.; Boddeke, Pombo Villar, E.: "Cholinergic neuropharmacology: an update", *Acta Psychiatr. Scandinavica*, supl. 366:27-33, 1991.
- 35. Potter, P.E. y Morrison, R.S.: "Basic Fibroblast Growth Factor Protects Septal-Hippocampal Cholinergic Neurons Against Lesions Induced by AFG4A" en Iqbal, K., McLachlan, D.R.C., Winblad, B. y Wisniewski, H.M., Alzheimer's Disease: Basic mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 639-642.
- Potter, H.: "Chromosome 21 Nondisjunction: Alzheimer's Disease Viewed as a Mosaic Form of Down's Syndrome" en Iqbal, K., McLachlan, D.R.C., Winblad, B. y Wisniewski, H.M., Alzheimer's Disease: Basic mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 115-121.
- Prior, R.; Monning, U.; Weidemann, A.; Fischer, P.; Blennow, K.; Wallin, A.; Gottfries, C.G.; Masters, C.L. y Beyreuther, K.: "ELISA Quantitation of the Amyloid A4 Precursor Protein in Cerebrospinal Fluid" en Iqbal, K., McLachlan, D.R.C., Winblad, B. y Wisniewski, H.M., Alzheimer's Disease: Basic mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 533-540.
- Rabboni, M.; Maggioni, F.S.; Giannelli, A. y Beinat, L.: "Neuroendocrine and Behavioural effects of phosphatidilserine in elderly patients with abiotrophic or vascular dementia or mild depression", *Clinical Trials Journal*, 27:48-53, 1990.

- Rapoport, S.I.; Horwitz, B.; Grady, C.L.; Haxby, J.V.; Decarli, C. y Shapiro, M.B.: "Positron Emission Tomography and Alzheimer's disease" en Iqbal, K., McLachlan, D.R.C., Winblad, B. y Wisniewski, H.M., Alzheimer's Disease: Basic mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 43-51.
- Reinikanien, K.J.; Soininen, H.; Paljarvi, L. y Riekkinen, P.J.: "Neurotransmitter Markers in the Cerebrospinal Fluids of Patients with Histologically Verified. Alzheimer's disease" en Iqbal, K., McLachlan, D.R.C., Winblad, B. y Wisniewski, H.M., Alzheimer's Disease: Basic mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 525-532.
- 41. Reiderer, P.; Gotz, M.; Dirr, A. y Gsell, W.: "A radical view on the pathogenesis of Alzheimer's disease", *Biological Psychiatry*, 2:150-152, 1991.
- Reifler, B.V.L.; Teri, I.; Raskind, R.; Veith, R.; Barnes, E.; White, E. y McLean, P.: "Double-blind trial of imipramine in Alzheimer's Disease patients with and without depression", *American J. Psychiatry*, 146:45-49, 1989.
- 43. Scaf, A.H.J.: "Role of partial agonism in selectivity of benzodiazepines", Trends Pharmacol, Sci., 12:182-185, 1991.
- Schneider, L.S.; Olin, J.T. y Pawluczik, S.: "A double-blind crossover pilot study of L-Deprenyl (Selegiline) combined with cholinesterase inhibitor in Alzheimer's disease", American J. Psychiatry, 150:321-323, 1993.
- 45. Siegfried, H.: "Brain energy metabolism in aging and in Alzheimer's disease", Biological Psychiatry, 2:148-149, 1991.
- Spagnoli, A.; Lucca, U.; Menasce, G.; Bandera, L.; Cizza, G.; Forloni, G.; Tettamanti, M. y Frattura, L.: "Long Term Acetyl-L-Carnitine Treatment in Alzheimer's Disease", Neurology, 41:1726-1732, 1991.
- 47. Tanaka, S.; Schiojiri, S.; Takahashi, Y.; Kitaguchi, N.; Kimura, I.; Nakanuira, S. y Ueda, K.: "Differential Expression of Three Types of Amyloid β Protein Precursor in ARN in the Brain and Nonneural Tissues", en Iqbal, K., McLachlan, D.R.C., Winblad, B. y Wisniewski, H.M., Alzheimer's Disease: Basic mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 313-320.
- Uney, J.B.; Jones, G.M.; Rebeiro, A. y Levy, R.: "The effect of long-term high dose lecithin of Erytrocyte Choline in Alzheimer's patients", *Biological Psy*chiatry, 31:630-633, 1992.
- Van Duijn, C.M.; Farrer, L.A.; Cuples, L.A. y Hofman, A.: "Risk of Dementia in First-Degree Relatives of Patients with Alzheimer's disease" en Iqbal, K., McLachlan, D.R.C., Winblad, B. y Wisniewski, H.M., Alzheimer's Disease: Basic mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 423-426.
- Van Hul, M.V.; Van Camps.; G.V.; Backhovens, H.; Stinissen, P.; Wehnert, A.; Korenberg, J. y Van Broeckhoven, C.: "Construction of a Physical Map of Chromosome 21 in relation to Alzheimer's Disease" en Iqbal, K., McLachlan,

- D.R.C., Winblad, B. y Wisniewski, H.M., Alzheimer's Disease: Basic mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 457-462.
- Watanabe, Davis: "Overview: Pharmacotherapeutic in the Elderly Psychiatric Patients", Psychiatric Annals, agosto de 1990.
- 52. Wooten, J.: "Evaluation and Management of Sleep Disorders in the Elderly", *Psychiatric Annals*, agosto de 1990.
- Yesavage, J.A.; Brooks, J.; Taylor, J. y Tinklenberg, J.: "Development of Aphasia, Apraxia and Agnosia and Decline in Alzheimer's Disease", American J. Psychiatry, 150:742-747, 1993.
- Bergamasco, B.; Villardita, C. y Coppi, R.: "Effects of idebenone in elderly subjects with cognitive decline. Results of a multicentre trial", Arch. Geront. Ger. 15:279-286, 1992.
- Dona, G.; Bonta, L.; Sacchelli, C. y otros: "A double blind study of the efficacy of idebenone in the treatment of patients with cognitive deficit due to cerebrovascular disease", Acta Geront. 38:188-196, 1988.
- Nagy, I.Z.: "Chemistry, toxicology, pharmacology and pharmacokinetics of idebenone: a review", Arch. Geront. Ger., 11:177-186, 1990.
- Bush, A.I.; Beyreuther, K. y Masters, C.: "Circulating Forms of Amyloid Precursor Protein of Alzheimer's Disease", en Iqbal, K.; McLachlan, D.R.C.; Winblad, B. y Wisniewski, H.M., Alzheimer's Disease: Basic Mechanism, Diagnosis and Therapeutic Strategies, Londres, Wiley & Sons, 1991, págs. 547-555.

### Capítulo 9

#### FARMACOLOGIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Oscar S. Gershanik

#### INTRODUCCION

La enfermedad de Parkinson corresponde al grupo de enfermedades denominadas extrapiramidales o de los ganglios basales, puesto que el grueso del compromiso anatomopatológico y neurobioquímico se halla circunscrito a estructuras que integran este sistema neuroanatómico.

Es la más frecuente de las enfermedades extrapiramidales, con una alta incidencia (20 por cada 100.000 habitantes) y prevalencia creciente a partir de la quinta década. Aunque en nuestro país no se cuenta con datos epidemiológicos, se cree que su frecuencia es semejante a la del resto del mundo, dado que estadísticas de diversos países arrojan datos similares sin evidenciar una significativa variación regional o étnica (147, 149).

Es una enfermedad crónica y progresiva, de etiología desconocida, que afecta por igual a individuos de ambos sexos. Su frecuencia es mayor a partir de los 50 años, aunque existen casos de aparición más precoz (por debajo de los 40 años) denominados Parkinson juvenil (60). Se manifiesta por una tríada sintomática característica de bradiquinesia, rigidez y temblor. La bradiquinesia se refiere a la lentitud de estos pacientes para efectuar movimientos tanto voluntarios como automáticos, lo que les otorga una cualidad deliberada y una marcada dificultad en su iniciación. Este fenómeno se traduce en torpeza motora, dificultad para realizar movimientos rítmicos alternantes y actividades complejas que requieran destreza, junto con pérdida de los movimientos asociados y de la mímica (inexpresividad facial). La rigidez es una forma peculiar de hipertonía que se exterioriza ya en resistencia pasiva uniforme a la movilización de un segmento corporal o interferida por resaltos tendinosos que le dan la característica apariencia de "rueda dentada". El temblor es predominantemente de reposo, rítmico, con una frecuencia de 5-7 Hz, y adquiere en las manos el típico aspecto de "contar monedas" por la presencia de un componente pronosupinatorio y de oposición del pulgar. La localización más frecuente es en las manos, pero puede comprometer el mentón, los miembros inferiores y el tronco.

Además de la tríada clínica mencionada, existen otros síntomas y signos que es menester reconocer. Las *modificaciones posturales*, con una tendencia generalizada a adoptar una actitud distónica flexora y *la pérdida de reflejos posturales*, que en general aparecen tardíamente en la evolución de la enfermedad, revisten gran importancia. Se asocian, además, *perturbaciones oculomotoras*, con limitación en la elevación de la mirada, seguimiento lento fragmentado y pérdida de la convergencia. Son ocasionalmente conspicuas las *perturbaciones autonómicas* (seborrea, sialorrea, hipotensión ortostática, constipación, dificultades urinarias, trastornos deglutorios, viaciamiento gástrico más lento, crisis de sudoración y fenómeno de Claude-Bernard-Hörner unilateral).

No menos importante y de especial significación para un adecuado diagnóstico es el reconocimiento de perturbaciones precoces, especialmente en la esfera afectiva e intelectual, que se aceptan como parte integrante del cortejo sintomático de la enfermedad. La depresión es un elemento clave, dado que se encuentra presente en más del 40 % de los casos; ocasionalmente antecede a la aparición de trastornos motores. Existe, además, lentificación global de los procesos intelectuales, acompañada de moderados trastornos mnésicos. Estas perturbaciones psíquicas suelen modificarse con la terapéutica, paralelamente con la mejoría en el rendimiento motor.

La enfermedad de Parkinson, por su índole crónica y progresiva, pasa por una serie de estadios evolutivos, desde el inicial, generalmente unilateral, caracterizado por una torpeza motora de la mano (dificultad para realizar tareas manuales finas o cambios sutiles en la escritura, micrografía), pérdida del balanceo del miembro superior, temblor (no siempre), acompañados generalmente por sensación de decaimiento, lentificación global y discreta disminución de la expresividad facial, hasta llegar al compromiso bilateral, con actitud encorvada, pérdida de los reflejos posturales, y caídas, rigidez marcada e incluso, en los estadios finales, el confinamiento al sillón de ruedas o la cama, en cuyo caso el enfermo se torna totalmente dependiente. Existen formas evolutivas diferentes que algunos autores denominan malignas y benignas. En el primero de los casos, que generalmente corresponde a las formas predominantemente acineto-rígidas, la evolución es rápida y se acompaña con frecuencia de deterioro cortical. Las formas evolutivas benignas tienen como síntoma predominante el temblor, progresan con suma lentitud en el tiempo y son excepcionalmente incapacitantes (15, 53).

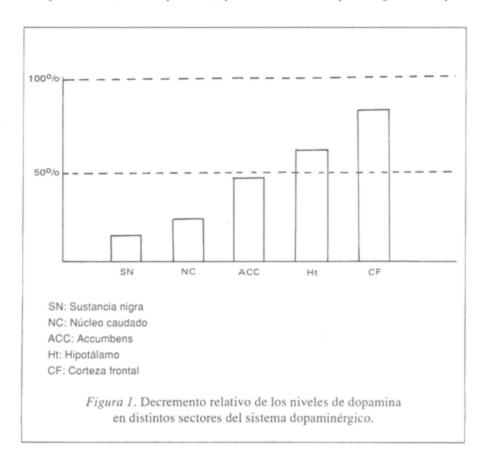
La expectativa de vida es variable; la tasa de mortalidad en pacientes no tratados es tres veces mayor que la de la población general del mismo sexo y edad. Esta relación entre mortalidad observada y mortalidad esperada es entonces de 3:1 en individuos no tratados. Desde el advenimiento de terapéuticas más efectivas y racionales, esta relación se ha acercado a la unidad (1:1) (72, 81, 180).

Entre un 15 y un 30 % de los casos, según los autores, se presentan signos de deterioro cortical demencial de tipo Alzheimer en etapas tardías de la enfermedad.

El valor de este compromiso cortical y su relación con la fisiopatogenia de la afección constituyen el tema de una gran controversia (20, 68, 105, 117).

#### FISIOPATOLOGIA

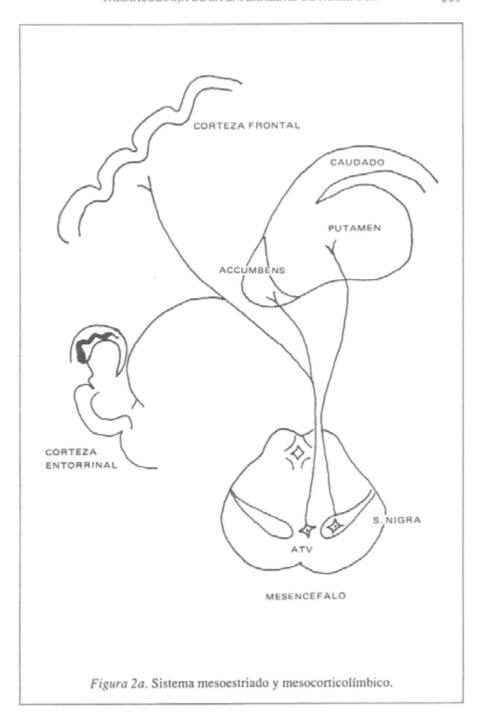
Desde un punto de vista anatomopatológico, la enfermedad de Parkinson se asocia fundamentalmente a una pérdida significativa de células de la pars compacta de la sustancia nigra, aunque también se hallan involucrados otros núcleos pigmentados del tronco cerebral (por ejemplo, locus coeruleus). La lesión primaria de las neuronas de la pars compacta de la sustancia nigra, que alcanza casi el 90 % de despoblación celular, condiciona una pérdida masiva de dopamina (DA), ya que dichas células sintetizan y utilizan DA como neurotransmisor. Esta pérdida neuronal, junto con la depleción del neurotransmisor, induce cambios en el nivel del cuerpo estriado (caudado-putamen), pues las neuronas dopaminérgicas de la pars

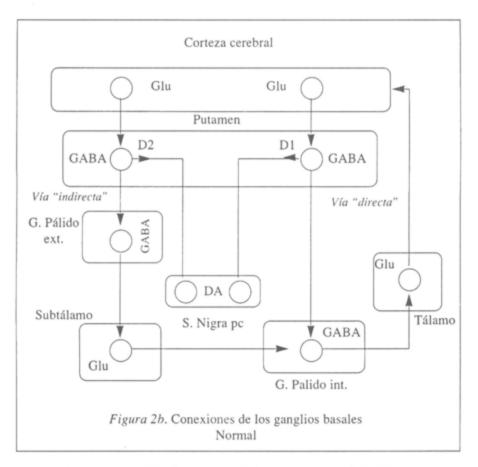


compacta de la sustancia nigra son el origen de una de las principales aferencias de dicho sistema, el haz nigroneostriado (118). El putamen se halla en general más afectado que el caudado. La denervación consiguiente se traduce en modificaciones postsinápticas, generalmente con aumento del número de receptores y cambios en su acoplamiento funcional (152). A este fenómeno se lo denomina supersensibilidad denervatoria (74). Otros sistemas dopaminérgicos del tronco cerebral y cerebro basal también se hallan comprometidos. Es de particular importancia la pérdida neuronal que se observa en el área tegmental ventral (ATV), lugar de origen de la vía dopaminérgica "mesocórtico-límbica" con conexiones en el núcleo accumbens (porción ventral anteromedial del núcleo caudado que se supone que interrelaciona el sistema extrapiramidal con el sistema límbico), corteza entorrinal y corteza frontal. También se han detectado reducciones en el número celular y en el tenor de DA en el nivel hipotalámico (figura 1) (77, 78).

La perturbación de la vía dopaminérgica nigroneoestriada (sistema mesoestriado) sería responsable de la aparición de los trastornos posturales y del movimiento (118), mientras que se atribuyen algunas de las disfunciones cognitivas al déficit DA en la vía originada en el área tegmental ventral (sistema mesocortico-límbico) (figura 2a).

La perturbación neuroquímica en la enfermedad de Parkinson no se halla restringida al déficit de DA, sino que otros neurotransmisores monoaminérgicos, aminoácidos y péptidos se encuentran afectados. Existen modificaciones en los niveles de serotonina (5-HT), norepinefrina (NE), ácido gamma-aminobutírico (GABA) y las perturbaciones más recientemente descritas en péptidos neuromoduladores, como la colecistoquinina (CCK) (este péptido coexiste con la DA en las terminales dopaminérgicas), somatostatina (ST), metencefalina (MENT) y leuencefalina, sustancia P (SP) y neurotensina (NT) (121). Evidentemente, las modificaciones en otros sistemas de neurotransmisión pueden deberse a una lesión celular primaria o a cambios metabólicos secundarios o compensatorios. En la actualidad se ha demostrado que muchos de los cambios en otros sistemas de neurotransmisión se deben a modificaciones inducidas por la denervación dopaminérgica, que ejercería funciones tanto inhibitorias como excitatorias sobre las neuronas gabaérgicas estriatales, dependiendo del circuito eferente al que éstas se hallan conectadas. Se describe así un circuito directo estriado-pálido interno y otro denominado indirecto estriado-pálido externo-subtálamo-pálido interno. A su vez, el pálido interno ejerce su influencia inhibitoria sobre el tálamo, principal origen de las aferencias corticales encargadas del control motor. En condiciones normales, la vía dopaminérgica nigroestriada ejerce un efecto estimulatorio sobre las neuronas GABA correspondientes al circuito directo y, por otro lado, un efecto inhibitorio sobre las del circuito indirecto. El equilibrio entre ambos efectos dopaminérgicos condiciona, a través de mecanismos intermedios de desinhibición y estimulación, el grado de inhibición final que recibe el tálamo, resultando así en una mayor o menor estimulación de la corteza cerebral (figura 2b). La denervación dopaminér-

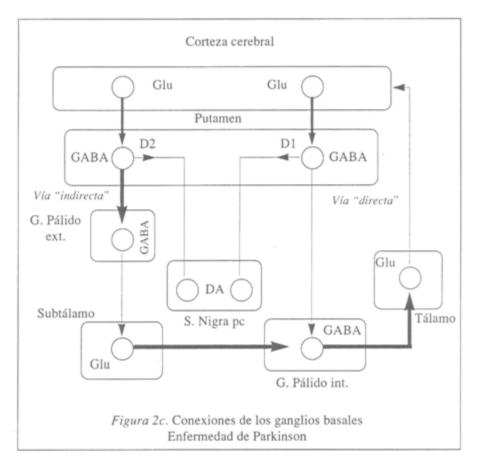




gica, resultado de la pérdida de neuronas de la pars compacta de la SN, rompe este balance fisiológico, provocando como efecto final un aumento en la inhibición pálido-talámica. La resultante hipoestimulación tálamo-cortical sería la responsable de uno de los signos cardinales de la enfermedad de Parkinson, la bradiquinesia (figura 2c) (189, 207).

Su reconocimiento y valoración pueden ser relevantes para interpretar los complejos mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y para eventuales manipulaciones terapéuticas (51, 73, 79, 165). Veremos más adelante que la simple corrección del déficit dopaminérgico no basta para mantener al paciente libre de síntomas en forma estable (cuadro 1).

Otros cambios anatómicos y bioquímicos observados en pacientes parkinsonianos escapan del ámbito de los ganglios basales. Existe una pérdida neuronal significativa en el nivel del área innominata (núcleo basal frontal de Meynert), principal origen del influjo colinérgico cortical. Podría estar relacionada, según



algunos autores, con la patogenia del cuadro demencial tardío asociado a la enfermedad de Parkinson (3, 131, 155, 179).

Un elemento patológico característico, aunque no patognomónico, lo constituye la presencia de inclusiones intraneuronales eosinofílicas denominadas cuerpos de Lewy, con contenido proteico y fibrilar, que tienen reacción inmunológica cruzada con estructuras neurotubulares y neurofibrilares normales. Su localización no está restringida a la sustancia nigra, ya que se encuentran también el locus coeruleus, núcleos del rafe, ganglios simpáticos, área innominata e hipotálamo posterolateral (49).

Desde el punto de vista bioquímico, la pérdida de neuronas DA condiciona no sólo cambios postsinápticos en el nivel del estriado, sino que existen modificaciones presinápticas, tales como la reducción en las enzimas de síntesis de DA (tirosina hidroxilasa, TH; dopa decarboxilasa, DDC), que se contraponen a un incremento en los niveles de las enzimas de degradación (monoaminooxidasa, MAO;

Cuadro 1. DEFICIT DE NEUROTRANSMISORES EN EL CEREBRO PARKINSONIANO			
Dopamina (DA)	Déficit variable según las áreas. Pérdida masiva en el nivel mesoestriado (sustancia nigra y caudo-putamen)		
Noradrenalina (NA)	Déficit moderado en locus coeruleus		
Serotonina (5-HT)	Déficit moderado en núcleo rafe		
Metencefalina (M ENK)	Déficit en sustancia nigra compacta y área tegmental ventral, asimismo en regiones estriopalidales		
Sustancia P (SP)	Déficit en el nivel estriopalidal		
Colecistoquinina (CCK)	Déficit en el nivel de sustancia nigra		
Somatostatina (ST)	Déficit en corteza frontal, sólo en pacientes dementizados		

catecol-o-metil-transferasa, COMT). En los estadios iniciales de la enfermedad, este déficit se compensa mediante cambios en la activación de la enzima limitante en la síntesis de DA, que es la TH (4). Este incremento en la actividad metabólica de las neuronas restantes, unido al fenómeno de supersensibilidad postsináptica, permite que el sistema siga funcionando con una eficiencia aumentada de su capacidad residual, hasta tanto se llegue al estado de descompensación con la aparición de la sintomatología típica. Se necesitan pérdidas mayores de 70-80 % de la actividad dopaminérgica para que este déficit se manifieste clínicamente (74).

#### **ETIOLOGIA**

Hasta el momento no existe una causa conocida para la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, se baraja una serie de hipótesis, algunas de ellas puramente especulativas.

Sabemos que existen cuadros parkinsonianos secundarios o sintomáticos, cuya causa conocemos, como los parkinsonismos inducidos por fármacos bloqueantes postsinápticos dopaminérgicos (neurolépticos), o por depleción de catecola-

minas (reserpina, tetrabenazina), tóxicos (monóxido de carbono, manganeso) y por último el posencefalítico (encefalitis letárgica de Von Economo) (53).

Se ha sugerido la existencia de un factor metabólico que lesionaría selectivamente las neuronas pigmentadas o aquellas que producen catecolaminas por medio de la producción endógena de una sustancia citotóxica. Sin embargo, la patología compromete otros sectores neuronales no catecolaminérgicos y no pigmentados, a la par que algunos sistemas monoaminérgicos permanecen indemnes. Por lo tanto, no podemos hablar de un proceso degenerativo específico del sistema dopaminérgico o de neuronas que contienen pigmentos melánicos (8, 109).

Se han contemplado los factores genéticos en exhaustivos estudios que analizan la prevalencia en mellizos monocigóticos y dicigóticos, uno de los cuales no era portador de la enfermedad.

Los hallazgos iniciales refutaron en principio esta hipótesis, dado que la concordancia encontrada fue baja, comparable al riesgo de la población general. Sin embargo, la hipótesis genética ha adquirido relevancia como resultado de recientes hallazgos. Por un lado, la baja concordancia observada en mellizos se podría explicar por diferencias en el momento de aparición de la enfermedad en hermanos (hallazgos clínicos y por tomografía de emisión de positrones demostraron la presencia de enfermedad preclínica en mellizos aparentemente no afectados). Por otro lado, recientemente se han publicado diversas familias portadoras de enfermedad de Parkinson comprobada post mortem, que evidenciaban una forma de transmisión genética autosómica dominante. Más aún, la demostración de un déficit en el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, así como la mayor prevalencia de ciertas formas alélicas del citocromo P450 en pacientes parkinsonianos, han vuelto a jerarquizar los factores genéticos en la etiología de esta enfermedad. El rol de la herencia sería de grado variable. Las formas esporádicas de la enfermedad resultarían de la interacción de un factor predisponente genético sobre el que actuarían factores desencadenantes posiblemente exógenos. En aquellos casos en los que el factor genético fuese de gran peso, la enfermedad se manifestaría de forma hereditaria (182, 193, 198, 200, 209).

La posibilidad de una infección viral también se ha explorado inútilmente, pues los sucesivos estudios virológicos e inmunológicos no han podido demostrar la existencia de partículas virales infecciosas en cerebros de pacientes parkinsonianos, ni niveles elevados de anticuerpos específicos para un virus determinado. La negatividad de estos estudios no descarta totalmente esta posibilidad, ya sea como único factor etiológico o como parte de un conjunto causal multifactorial (39, 40, 178).

Se ha planteado también la hipótesis del envejecimiento celular selectivo y precoz que provocaría una pérdida temprana de un significativo número de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra. Se ha sugerido, por un lado, la posibilidad de que ciertos individuos nazcan, a causa de una predisposición genética, con una población menor de neuronas de la pars compacta de la nigra, o que un daño

ambiental en la juventud hubiese producido una reducción en el número de aquéllos (12). Uno u otro caso, sumados a la declinación fisiológica en el número celular que sobreviene con la senescencia, pueden hacer que se alcance un nivel crítico en la población neuronal, más allá del cual aparecerían los síntomas (24, 39, 40).

La hipótesis de la senescencia como factor causal o agravante de la enfermedad parecería carecer de fundamentos, ya que estudios anatomopatológicos recientes han aportado datos en su contra. En la enfermedad de Parkinson, la patología indicaría un daño continuo y sostenido de la sustancia nigra, por completo diferente de lo observado en el parkinsonismo posencefalítico, a pesar del envejecimiento. Por otra parte, la pérdida neuronal dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson se concentra en la región ventrolateral de la sustancia nigra, mientras que la despoblación neuronal por envejecimiento se localiza predominantemente en regiones dorsales. Asimismo, se han demostrado diferencias sustanciales en el grado de proliferación microglial y neuronofagia en la enfermedad a diferencia del envejecimiento fisiológico (188, 192, 201, 208).

Un hecho fortuito, ocurrido recientemente, ha contribuido a reflotar una atractiva hipótesis etiopatogénica, relacionada con la teoría de los "radicales libres". En el metabolismo celular de la DA se produce, en su degradación oxidativa, un conjunto de sustancias con alta capacidad oxidante que podrían contribuir a generar y perpetuar el daño celular. Estas sustancias, entre las que se incluyen ciertos aniones, como el superóxido (O<sub>2</sub>), peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e hidroxilo (OH), son constantemente neutralizadas por mecanismos aceptores que protegen las estructuras celulares de sus efectos deletéreos. En condiciones fisiológicas existe un adecuado equilibrio entre los mecanismos de deaminación oxidativa (MAO) que producen radicales libres, y aquellos que los neutralizan, de manera que el tenor de actividad oxidativa celular se mantiene en niveles aceptables. Con el envejecimiento celular, el equilibrio normal existente entre los mecanismos de síntesis y degradación de DA se rompe a expensas de una reducción en los niveles de las enzimas de síntesis y un incremento de las de degradación, con lo que los procesos de oxidación se elevan significativamente (30).

La administración inadvertida de una sustancia contaminante producto de la síntesis ilegal de meperidina por parte de drogadictos causó una verdadera epidemia de cuadros parkinsonianos irreversibles en los últimos 2 o 3 años. Esta sustancia es el MPTP (metil-fenil-tetrahidropiridina) capaz de producir un síndrome tóxico causado por una selectiva destrucción de las neuronas DA de la sustancia nigra, que se comporta clínicamente como una enfermedad idiopática y responde de la misma manera a la terapéutica. El uso del MPTP en animales de experimentación ha permitido desarrollar un modelo por medio del cual se ha podido desentrañar el mecanismo de toxicidad de esta sustancia.

El MPTP es oxidado en el nivel glial por la MAO B (monoaminooxidasa B) y a través de este proceso de degradación se generan sustancias altamente tóxicas (MPP+) que serían las responsables, en principio, del daño estructural secundario

a una falla energética mitocondrial. El empleo concomitante de inhibidores de la MAO protege a la célula de los efectos tóxicos de la droga al impedir su oxidación. A partir de estos hallazgos se han postulado diversas hipótesis etiopatogénicas (22, 34, 92, 93, 94, 202).

- a) Posibilidad de que factores endógenos contribuyan al daño celular. Existiría una vulnerabilidad neuronal acrecentada, vinculada a la presencia de melanina. Asimismo, se ha demostrado un incremento en los tenores de Fe en la sustancia nigra de pacientes parkinsonianos. El Fe actuaría como catalizador de reacciones oxidativas. El hallazgo de reducción en los niveles de ferritina, glutation y glutation peroxidasa en la SN de pacientes parkinsonianos indicaría una menor capacidad de neutralización de dichas reacciones oxidativas. Más aún, existen evidencias de aumento en la peroxidación lipídica en la SN, lo que indicaría un aumento en el estrés oxidativo en el cerebro de pacientes parkinsonianos (185, 186, 195, 197, 203, 205, 212).
- b) Se postula la posibilidad de que sustancias tóxicas actúen como contaminantes ambientales, y produzcan un daño progresivo en el nivel de la sustancia nigra como consecuencia de una exposición crónica en individuos susceptibles. Diversos estudios epidemiológicos han hallado tasas de prevalencia aumentada de la enfermedad en regiones geográficas vinculadas a contaminantes ambientales (183, 199, 206, 210).
- Mecanismos oxidativos actuarían como agentes deletéreos de las estructuras celulares y causarían una pérdida celular progresiva.

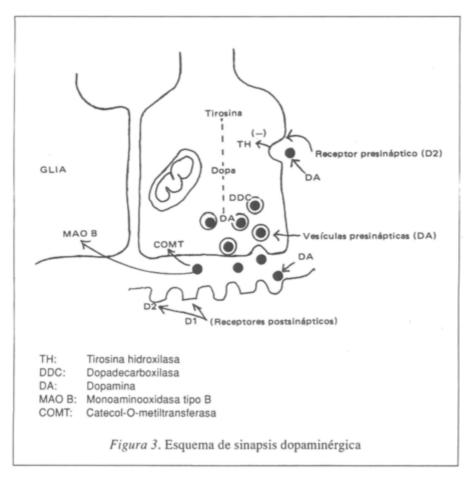
Aun cuando no se pueda afirmar con certeza la validez de estas hipótesis, permiten aproximarnos a la verdadera causa de la enfermedad de Parkinson.

De todo lo expuesto podemos presumir que existen múltiples factores causales responsables de la etiopatogenia de esta enfermedad que probablemente produzca en un momento dado una reducción en el número de células de la sustancia nigra.

### BASES NEUROQUIMICAS DE LA TERAPEUTICA. RECEPTORES DOPAMINERGICOS

La terapéutica antiparkinsoniana se basa fundamentalmente en la posibilidad de interactuar en distintos niveles de la función sináptica dopaminérgica y, en forma secundaria, sobre otros mediadores químicos.

La L-dopa administrada exógenamente se incorpora a la maquinaria metabólica presináptica para ser decarboxilada a dopamina por la dopa decarboxilasa (Laminoácido aromático decarboxilasa, enzima común a otras monoaminas, por ejemplo, serotonina, norepinefrina), y luego incorporarse al *pool* vesicular y extravesicular. La DA es liberada en cantidades cuánticas al espacio intersináptico para interactuar con receptores dopaminérgicos que se hallan tanto en el nivel postsináptico como presináptico. Los receptores presinápticos, por medio de su estimulación, actúan como mecanismos de retroalimentación que regulan la tasa de síntesis endógena de DA mediante la inhibición de la enzima TH. La estimulación del receptor postsináptico provoca cambios en el nivel de la membrana celular, y pone en marcha una secuencia de hechos enzimáticos o iónicos, que resultan en una modificación del estado de excitabilidad de la célula en cuestión (figura 3) (120).



Se puede obviar el paso metabólico en el nivel de los terminales presinápticos mediante drogas que actúan de forma directa sobre el receptor. Esta nueva generación de drogas se denomina "agonista dopaminérgico"; la más conocida es la bromocriptina. Recientemente se han desarrollado otras drogas semisintéticas deriva-

das también del ergot, tales como el lisuride y el pergolide. Aunque los agonistas actúan como la L-dopa sobre los receptores pre y postsinápticos, sus efectos y su actividad intrínseca en ellos es algo diferente (32, 52, 111, 203).

No debemos olvidar que, en condiciones patológicas, estos mecanismos se encuentran afectados en su funcionamiento. La lesión principal en la enfermedad de Parkinson es la pérdida de terminales presinápticas nigroneoestriadas, lo que condiciona a su vez cambios denervatorios postsinápticos. Por un lado, se halla reducida la capacidad de decarboxilación y almacenamiento de DA en el nivel presináptico, y los mecanismos de retroalimentación por estimulación de receptores, en este nivel, se encuentran afectados. Paralelamente existen fenómenos postsinápticos con aumento del número de receptores y de su afinidad (supersensibilidad denervatoria). Por consiguiente, el manejo metabólico de la L-dopa exógena no se efectúa de manera igual que en condiciones fisiológicas. Debemos tener presente este hecho para poder luego interpretar algunas de las complicaciones que surgen con el tratamiento a largo plazo (58, 71, 74, 123, 124, 162).

Сиас	dro 2a. RECEPTORES D (modificado de Keb	
	DI	D2
Adenilciclasa	Aumenta	Inhibe o no tiene efecto
Ejemplo	Paratiroides bovina Retina de pescado Neoestriado	Hipófisis Autorreceptor Interneurona colinérgica
Agonista	SKF 38393	LY 141865
		Apomorfina Dopamina Pergolide
Antagonista	SCH 23390	(-) Sulpirida
		Haloperidol

## Receptores dopaminérgicos (DA)

Los receptores DA se encuentran distribuidos de modo no uniforme en el estriado, tanto en su topografía como en el tipo de conexión sináptica que establecen con las neuronas intrínsecas del estriado (GABA) o con las terminales de las fibras córtico-estriadas (aferencias excitatorias que utilizan ácido glutámico como neurotransmisor) (7, 54, 159). Hasta hace muy poco se aceptaba la existencia de sólo dos tipos de receptores DA, denominados D1 y D2 (82). Todas las hipótesis acerca del mecanismo de acción de las drogas dopaminérgicas se basan en esa concepción. Recientemente, y gracias a las técnicas de genética molecular, se han clonado cinco tipos de receptores dopaminérgicos (D1, D2, D3, D4 y D5). Por sus características moleculares han sido agrupados en dos "familias" de receptores. La "familia" D1 incluye el receptor D1 y el D5, mientras que los tipos D2, D3 y D4 pertenecen a la "familia" D2 (cuadro 2b). Desafortunadamente, carecemos hasta el momento de su adecuada caracterización farmacológica; por lo tanto, es preciso mantener la vieja clasificación con fines puramente operativos. Estos hallazgos permitirán aclarar en un futuro próximo algunas de las incongruencias farmacológicas experimentales y clínicas que se observaban con el uso de la clasificación en sólo dos tipos de receptores dopaminérgicos (211).

El receptor D1 se hallaría acoplado a una enzima, la adenilciclasa, de manera tal que su estimulación produciría un incremento en la síntesis de AMP cíclico. La estimulación del receptor D2, en principio, no induce aumentos en la producción de AMP cíclico; quizá, según recientes hallazgos, estaría acoplado en forma inhibitoria a la adenilciclasa, por lo que resultaría en una reducción en su síntesis. Los distintos tipos de receptores DA podrían estar ubicados en lugares diferentes pre o postsinápticos indistintamente e incluso podrían coexistir en un mismo lugar inte-

		STRIBUCION, FU RECEPTORES D			A.
Característica	D1	D2	D3	D4	D5
Localización	Estriado, N. accumbens, Amigdala, bulbo olfatorio	Estriado, N. accumbens, S. nigra, bulbo olfatorio	Hipotálamo, N. accumbens, bulbo olfatorio	Corteza frontal, mesencéfalo, bulbo	Hipocampo, hipotálamo
Acción	Aumenta AMPc	Reduce AMPc, Abre canales de K, Cierra canales de Ca	Reduce AMPc?	Reduce AMPc?	Aumenta AMPo
Agonista	SKF 82526	LY 171555	7-OH-DPAT	?	SKF 82526
Antagonista	SCH 23390	Sulpirida	UH 232	Clozapina	SCH 23390

ractuando recíprocamente (7, 54, 156). Según experiencias recientes, al utilizar drogas con capacidad de estimular selectivamente uno u otro tipo de receptor (agonistas D1 o D2) (SKF 38393 o LY 141865), la estimulación concomitante del receptor D2 reduce la producción de AMP cíclico resultante de estimular el receptor D1, situación que se revierte al bloquear el receptor D2 con un antagonista selectivo (por ejemplo, sulpirida) (164).

Tradicionalmente se concibe al receptor D2 como ubicado en el nivel postsináptico, dado que los fármacos antiparkinsonianos de reconocida eficacia terapéutica (agonistas dopaminérgicos) tienen todos una acción agonista D2, pudiendo combinar tanto un efecto agonista como antagonista sobre el receptor D1. Sin embargo, un sinnúmero de evidencias experimentales parecen cuestionar esta hipótesis: la modulación de la respuesta D1 por estimulación D2 simultánea (164); el hallazgo de la inhibición de la actividad motora en la rata por bajas dosis de apomorfina (agonista dopaminérgico mixto), efecto presináptico que puede ser bloqueado por la sulpiridina (antagonista D2) (70); la demostración de que las drogas con efecto D2 predominante ven reducida significativamente su capacidad de inducir una respuesta motora cuando se inhibe la síntesis de DA, mientras que aquellas con efecto agonista D1 mantienen intacta su capacidad, parece indicar que la activación de los receptores D1 y D2 produce respuestas fisiológicas cualitativamente distintas (57). Quizá participen en etapas diferentes y en forma complementaria en la mediación neurofarmacológica del impulso nigroneoestriado cuyo efecto final es la modificación de la actividad motora (56). Se desprende de todo esto que existe una estrecha relación entre el perfil farmacológico in vitro de los distintos agonistas y su efecto sobre la actividad motora extrapiramidal. Esta

		RES D1 Y D2
Droga	D1	D2
Apomorfina	Agonista	Agonista
Dopamina	Agonista	Agonista
Pergolide	Agonista	Agonista
CQ 32 084	Agonista	Agonista
Bromocriptina	Antagonista	Agonista
Lergotril	Antagonista	Agonista
Mesulergine	Antagonista	Agonista
Lisuride	Antagonista	Agonista
SKF 38393	Agonista	
LY 141865		Agonista

diferente respuesta estaría condicionada por la relación entre la capacidad agonista o antagonista D1 y el efecto estimulador del receptor D2. Un adecuado equilibrio entre estos diferentes efectos sería fundamental para lograr una respuesta terapéutica cercana a la fisiológica (cuadro 2a) (54).

En el cuadro 3 se puede observar el efecto que tienen los distintos agonistas dopaminérgicos sobre los receptores D1 y D2, así como la nueva generación de agonistas y antagonistas selectivos que aún se encuentran en etapa experimental.

#### Otros mecanismos

La modificación de la función dopaminérgica de la terapéutica antiparkinsoniana no sólo puede lograrse mediante el uso de precursores DA (L-dopa) o agonistas DA (bromocriptina, lisuride, etc.), sino que se puede intervenir en otros niveles:

- Bloquear la recaptación [reuptake] de DA en el nivel presináptico con diversos fármacos, como antidepresivos tricíclicos, benzotropina o amantadina (89, 120). (Véase fármacos de empleo asociado.)
- Estimular la liberación de DA, efecto producido por la anfetamina o fármacos con efecto similar (120) (por ejemplo, nomifensín, mazindol).
- Inhibir la deaminación oxidativa de la DA por la MAO B, utilizando inhibidores específicos de la MAO B como el deprenyl (85).

En investigación clínica se han utilizado también sustancias que estimulan la actividad de la enzima de síntesis de la DA (tirosina hidroxilasa, TH), como su cofactor la tetrahidrobiopterina (BH4) e inhibidores de la COMT (catecol-ometil-transferasa) cuya importancia se verá al hablar de farmacocinética de la L-dopa (89, 101).

No debemos olvidar que existen otras modificaciones neuroquímicas además del déficit de DA y que son objeto de manipulaciones terapéuticas.

Los niveles de acetilcolina (AC), que actúa como mediador químico en el nivel de diversos grupos celulares intrínsecos del estriado, también se hallan reducidos; sin embargo, existiría un incremento relativo de la actividad colinérgica a raíz del masivo déficit dopaminérgico, lo que justifica el empleo de drogas con acción anticolinérgica central para tratar de restablecer el equilibrio AC/DA (37).

Recientemente se ha jerarquizado el rol de la NE (norepinefrina) en la génesis de ciertos fenómenos aquinéticos tardíos que ocurren en la enfermedad de Parkinson (80). Este neurotransmisor también se halla descendido en el cerebro de pacientes parkinsonianos. Narabayashi (1982) ha postulado el uso de precursores de la NE como L-threo-dihidroxifenilserina (L-Threo-DOPS) que es decarboxilada a NE en el estriado, como forma de incrementar la actividad de este neurotransmisor en el nivel central (132).

También los niveles de ácido gamma-aminobutírico (GABA) se hallan reducidos, quizá debido a fenómenos compensatorios. Se le atribuye cierta responsabilidad en la aparición de algunos fenómenos distónicos en el curso de la enfermedad, por lo que se ha ensayado el uso de agonistas GABA (baclofén, clonazepam, valproato, etc.) para intentar remediar estos síntomas (55, 122, 133).

Por último, y como perspectiva futura, se vislumbra a corto plazo la posibilidad de utilizar agonistas selectivos D1 o D2 e intervenir, mediante el uso de análogos peptídicos sintéticos (colecistoquinina), en la modulación de la actividad dopaminérgica en el nivel sináptico (51, 56).

#### TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

El tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson es, hasta ahora, de tipo sintomático y no causal. El arsenal terapéutico de que disponemos no modifica aparentemente la evolución natural de la enfermedad, pero provee un alivio sintomático significativo que permite una calidad de vida aceptable y adecuada, factor éste que ha significado una modificación de la expectativa de vida en pacientes afectados por esta enfermedad. La elevada mortalidad que se observaba antes del advenimiento de esquemas terapéuticos racionales se debía fundamentalmente a intercurrencias que sobrevenían a causa de la inmovilidad generada por la enfermedad. La posibilidad de mantener a estos pacientes móviles y activos durante largos períodos ha significado un cambio notable en dicha expectativa de vida, como ya se ha mencionado.

Las bases racionales de la terapéutica antiparkinsoniana fueron sentadas a partir de los hallazgos de Ehringer y Hornykiewicz (1960) de niveles descendidos de DA en el nivel estrionígrico en pacientes fallecidos con enfermedad de Parkinson (41). Birkmayer, y luego Barbeau (1961), postulan el uso de precursores de DA, como la L-dopa, en el tratamiento de la afección (9, 14). Es Cotzias (1967) quien, con el empleo de dosis más elevadas, confirma la efectividad de dicho enfoque de forma definitiva (33).

Previo al advenimiento de la L-dopa, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson era totalmente empírico, contando con los anticolinérgicos (Charcot, 1892) como drogas de uso más frecuente.

La L-dopa, asociada a inhibidores de la dopa-decarboxilasa periférica, constituye sin lugar a dudas el fármaco más efectivo para el alivio de la sintomatología parkinsoniana. Sin embargo, su uso prolongado provoca una serie de modificaciones en la respuesta terapéutica (fluctuaciones en el rendimiento, reducción en la respuesta, disminución del margen terapéutico y diquinesias), que junto con los efectos colaterales gastrointestinales y psiquiátricos son las limitaciones más importantes para su uso. La búsqueda de alternativas terapéuticas en años más recientes ha resultado en la síntesis de agonistas DA derivados del ergot (algunos

aún en etapa experimental) que por sus características farmacodinámicas y farmacocinéticas tienen una menor incidencia que algunos de los fenómenos antes mencionados y otros fármacos que ocupan un lugar secundario en el arsenal terapéutico de la enfermedad de Parkinson (cuadro 4) (11, 23, 89, 153, 181).

# Cuadro 4. FARMACOS ANTIPARKINSONIANOS (hitos en la terapéutica de la enfermedad de Parkinson)

Anticolinérgicos (Ordenstin, 1867)

L-dopa (Cotzias, 1967)

Amantadina (Schwab, 1969)

L-dopa/carbidopa (Yahr, 1973)

L-dopa/benserazida (Birkmayer, 1974)

Bromocriptina (Calne, 1974)

Deprenyl (Birkmayer, 1975)

Lisuride (Parkes, 1980)

Pergolide (Lieberman, 1980)

Propilhidronaftoxazina (PHNO) (Grandas Pérez, 1986)

Las limitaciones existentes en el tratamiento, algunas de ellas inducidas por el uso crónico de fármacos altamente activos como la L-dopa/IDDC (inhibidores de la dopa decarboxilasa), hacen necesario un planteo adecuado de la estrategia terapéutica a seguir, incluyendo la conveniencia de postergar o no el inicio del tratamiento. Otro hecho fundamental a tener en cuenta es la adecuación del tratamiento a las necesidades individuales de cada paciente, es decir, de qué manera la enfermedad compromete al enfermo en su bienestar social, ocupacional, físico y psicológico. Estos factores inciden de forma manifiesta en la elección del tipo de fármaco que se va a emplear, en la oportunidad o momento de su uso y, por último, en la dosis elegida.

### INICIO DEL TRATAMIENTO

Tres interrogantes debemos plantearnos al iniciar el tratamiento.

# 1. ¿Quién?

Se refiere en primer lugar al diagnóstico correcto de la enfermedad, ya que muchas de las fallas terapéuticas obedecen a un incorrecto diagnóstico; por lo tanto se han de tener en cuenta los diferentes diagnósticos diferenciales de la afección (cuadro 5) (38).

# - Cuadro 5. DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Temblor esencial
Síndrome depresivo
Seudoparkinson arterioesclerótico
Hidrocefalia de presión normal (HAKIM)
Parálisis supranuclear progresiva
Atrofia olivopontocerebelosa
Degeneración estrionígrica
Enfermedad de Shy-Drager
Enfermedad de Huntington (forma rígida)
Parkinsonismo farmacológico
Parkinsonismo tóxico
Tumores de los ganglios basales
Calcificaciones de los ganglios basales

En segundo lugar, la forma clínica y el grado de intensidad del déficit influirán en la decisión terapéutica.

# 2. ¿Cuándo?

Como ya mencionamos en párrafos precedentes, las complicaciones que sobrevienen con el empleo prolongado de fármacos como la L-dopa mantienen vigente la controversia sobre la conveniencia o no del uso precoz de esta droga. Algunos autores proponen que la L-dopa debe administrarse tan pronto como se haya establecido el diagnóstico con un razonable grado de certidumbre (110); argumentan otros que la ocurrencia de fluctuaciones y disquinesias se debe a la progresión de la enfermedad (127). Aquellos que están a favor del inicio temprano del tratamiento sostienen que la incapacidad persistente o residual en el paciente tratado es igual en cualquier punto equivalente del curso terapéutico, independientemente del momento en el cual haya sido iniciado durante el curso de la enfermedad (110, 127, 128). En pacientes bajo tratamiento con L-dopa seguidos durante 10 o más años, aquellos que comenzaron antes evolucionaron mejor en lo que se refiere a incapacidad y longevidad (72).

Con argumentos opuestos, otros investigadores postulan que el inicio del tratamiento con L-dopa debe postergarse hasta que la sintomatología sea suficientemente manifiesta y amenace comprometer el bienestar social, ocupacional o psicológico del paciente. Aducen dichos autores que, por un lado, el tratamiento es sintomático y no curativo, y por lo tanto no impide la progresión de la enfermedad; y por otro, la ocurrencia de fluctuaciones o pérdida de eficacia terapéutica se observa con el tratamiento continuado con L-dopa y raramente al iniciarse la terapéutica. Más aún, existen pruebas de que después de tres o más años de tratamiento e independientemente del estadio clínico al inicio, todos los pacientes muestran una declinación de la efectividad de la medicación (45, 46, 98, 180). En algunos casos la efectividad perdida puede restaurarse con la supresión temporaria de la medicación (véase "Vacaciones de L-dopa"). Hallazgos experimentales que muestran el denominado fenómeno de hiposensibilidad [down-regulation] de receptores (disminución de su número y afinidad por el uso crónico de L-dopa) avalarían esta hipótesis (5, 151).

# ¿Cómo?

- a) L-dopa/IDDC
- b) L-dopa/IDDC combinada con IMAO B y/o con agonistas DA
- c) Agonistas DA
- d) Anticolinérgicos
- e) Amantadina

Aquellos que abogan por el inicio tardío de la terapéutica con L-dopa optan por fármacos menos activos, como los anticolinérgicos o la amantadina, para manejar sintomáticamente al paciente hasta tanto sea necesario recurrir a drogas más efectivas. Se analizarán separadamente sus efectos, mecanismos de acción e indicaciones.

Una opción válida, sobre todo en pacientes en estadios tempranos de la enfermedad o con signología leve o moderada, es el empleo de agonistas DA que, por su diferente mecanismo de acción y vida media más prolongada que la L-dopa, no inducen (o lo hacen en menor medida) fluctuaciones o disquinesias. Sin embargo, su alto costo, la necesidad de utilizar dosis altas para alcanzar efectos comparables a los de la L-dopa, algunos efectos colaterales que aparecen más a menudo con su uso (hipotensión ortostática, trastornos psiquiátricos) y una declinación en su eficacia más allá de los dos años, restringen en cierta medida su uso amplio.

Otra alternativa que se ha postulado recientemente es el uso, desde el comienzo, de la asociación de L-dopa/IDDC con agonistas DA en dosis menores que las que se emplean cuando son administradas separadamente. Esto permitiría aprovechar las ventajas de cada una de ellas y minimizar sus inconvenientes al mismo tiempo (24, 153).

En caso de utilizar L-dopa/IDDC sola desde el inicio, hay que remarcar la conveniencia de utilizar las mínimas dosis posibles que logren el máximo alivio sintomático, incrementando después la dosis según necesidad o combinándola con otros fármacos, como los agonistas.

# Fármacos antiparkinsonianos

- I. L-dopa asociada a IDDC (inhibidores de la dopa decarboxilasa periférica)
- II. Agonistas dopaminérgicos
- III. Inhibidores de la MAO B
- IV. Anticolinérgicos
  - V. Clorhidrato de amantadina
- VI. Fármacos de empleo asociado
- VII. Vacaciones de medicación

# I. Levodopa (L-dopa/IDDC)

La L-dopa (L-3, 4-dihidroxifenilalanina) es un aminoácido aromático precursor de la dopamina utilizado por vía oral, asociado a inhibidores de la L-aminoácido aromático-decarboxilasa (IDDC) para evitar su degradación periférica, con la concomitante reducción de los efectos colaterales provocados por su transformación sistémica a dopamina (náuseas y vómitos, arritmias cardíacas, etc.). Asimismo, al evitar su degradación periférica, se logran niveles plasmáticos de L-dopa que pueden llegar al cerebro, puesto que la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica (figura 4) (141, 168).

#### Metabolismo

La metabolización de la L-dopa se cumple por cuatro vías principales:

- a) Decarboxilación
- b) O-metilación
- c) Transaminación
- d) Oxidación

El principal camino metabólico de la L-dopa es la decarboxilación por parte de la L-aminoácido aromático-decarboxilasa enzima que se encuentra universalmente distribuida en los tejidos; el intestino, el hígado y los riñones son los sitios más importantes de decarboxilación. Debido a este factor, la L-dopa se administra actualmente combinada con inhibidores periféricos de la dopa decarboxilasa, como la carbidopa y la benzerazida (figura 4). Estas sustancias no atraviesan la barrera hematoencefálica, de manera que sólo actúan evitando la degradación periférica de la L-dopa.

El 69 % de los metabolitos urinarios corresponden a la dopamina, al ácido homovanílico (HVA) y al ácido dihidroxifenilacético (DOPAC). Menos del 5 % es hidroxilada a norepinefrina y luego metabolizada a ácido vanilmandélico (VMA). Alrededor de un 10 % de la L-dopa administrada es transformada a 3-O-metildopa por acción de la COMT (catecol-metiltransferasa). La 3-O-metildopa tiene una vida media plasmática de 15 horas, lo que causa una acumulación de este metabolito durante el tratamiento crónico.

La transaminación y la oxidación como pasos metabólicos adicionales no son de gran significación. La tirosina-aminotransferasa puede utilizar a la L-dopa como sustrato; los productos terminales de esta vía que se eliminan por la orina son el vanilpiruvato, vanillactato y el ácido 2,4,5-trihidroxifenilacético. Se supone que una parte mínima de la L-dopa administrada puede ser oxidada a melanina, y la aparición de cisteinildopa en la orina de pacientes parkinsonianos sugiere la

existencia de un proceso de oxidación con un intermediario de tipo dopaquinona (48, 141).

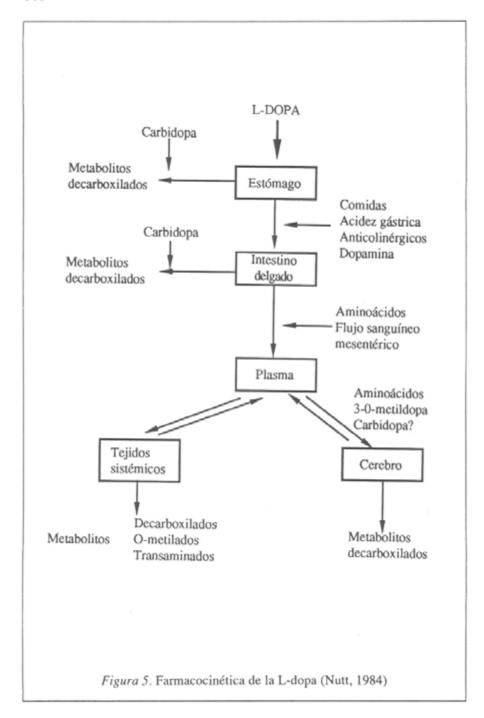
### Farmacocinética

Algunos aspectos farmacocinéticos relacionados con la absorción, biodisponibilidad, transporte y distribución de la L-dopa tienen gran relevancia en el manejo terapéutico. La L-dopa no es absorbida en el nivel gástrico, sino en la primera porción del intestino delgado, pero factores tales como el tiempo de vaciamiento gástrico pueden entorpecer o retrasar su absorción. Varios factores pueden determinar la mayor lentitud del vaciamiento gástrico: excesiva secreción ácida, administración concomitante con comidas copiosas, uso de anticolinérgicos o antidepresivos tricíclicos y transformación de la L-dopa a dopamina por la decarboxilasa periférica (48, 135, 136, 141, 157).

La absorción en la parte proximal del intestino delgado se hace por un sistema de transporte saturable, sodio-independiente, común a los aminoácidos aromáticos o ramificados, denominado sistema "L" (leucina). El hecho de que este sistema de transporte a través de membranas se comparta con otros aminoácidos lo transforma en un mecanismo potencial de competición. Los aminoácidos de la dieta son una fuente habitual de sustratos competitivos; en algunos casos es recomendable una dieta pobre en proteínas para disminuir este factor limitante de la absorción. Las modificaciones en el flujo mesentérico pueden variar el grado de absorción de la L-dopa del intestino al plasma. Así, el ejercicio intenso, por su efecto de redistribución del flujo sanguíneo hacia el tejido muscular, puede disminuir la absorción de la L-dopa.

Puesto que la presencia en el intestino y en el hígado de decarboxilasa constituye una verdadera barrera a la llegada de la L-dopa hacia el plasma, su empleo asociado a inhibidores (IDDC) ha incrementado notablemente su biodisponibilidad. Casi la totalidad de la L-dopa administrada se absorbe en el intestino; sólo el 2 % se elimina con la materia fecal. Si se la administra con IDDC, casi el 90 % llega intacta a la circulación; la L-dopa circula libremente, sin unirse a las proteínas plasmáticas.

El cruce de la barrera hematoencefálica (BHE) se realiza por un sistema de difusión facilitada, esteroespecífico y saturable. El valor de la constante de transporte Kt en este nivel es similar a la concentración plasmática de aminoácidos. En todo momento se establece una competición entre los distintos sustratos para su transporte, por lo que la penetración de la L-dopa a través de la barrera hematoencefálica refleja no sólo la concentración plasmática de esta última, sino la de otros aminoácidos que utilizan el mismo sistema de transporte. Por lo tanto, los aminoácidos de la dieta compiten tanto en el pasaje del intestino al plasma como a través de la BHE. Este hecho ha sido clínicamente demostrado en humanos (figura 5) (48, 135, 136, 141).

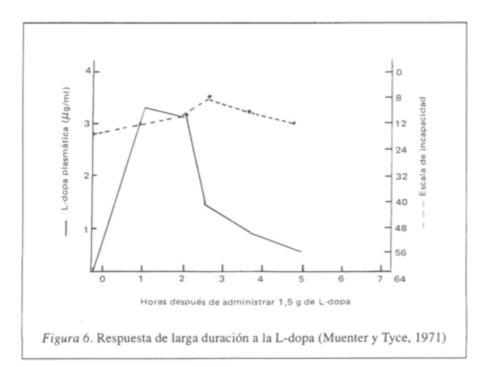


Un hecho farmacocinético a tener en cuenta para explicar algunas de las fallas en la respuesta terapéutica es el que ocurre con la 3-O-metildopa. Como ya mencionamos, este metabolito tiene una vida media prolongada, por lo que tiende a acumularse en el plasma en concentraciones que habitualmente exceden las de la L-dopa. Su afinidad por el sistema de transporte es mayor que la de L-dopa, compitiendo con ésta en su pasaje a través de la BHE. En general, pacientes con una pobre respuesta a la L-dopa en tratamientos crónicos tienen concentraciones plasmáticas elevadas de 3-O-metildopa (62, 150, 154).

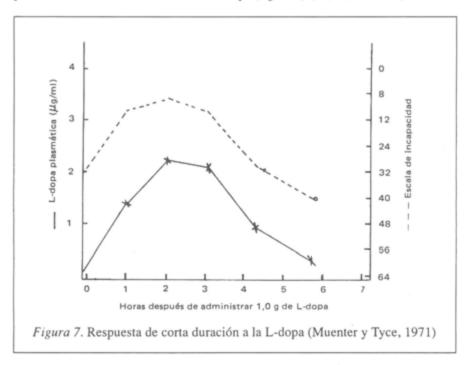
A pesar de que no existe una adecuada correlación entre concentraciones plasmáticas de L-dopa y mejoría clínica o respuesta terapéutica, se sabe que aquellos pacientes con niveles plasmáticos estables suelen tener respuestas clínicas estables, mientras que aquellos con niveles plasmáticos fluctuantes tienden a presentar oscilaciones en su rendimiento terapéutico (130).

En el inicio del tratamiento la mayoría de los pacientes logran mantener el beneficio clínico por muchas horas luego de la administración de una sola dosis de L-dopa, aun cuando los niveles plasmáticos hayan descendido a valores basales. Se interpreta esto como la persistencia de una capacidad, por parte del estriado de estos pacientes, de mantener un reservorio importante de DA. Se denomina a este fenómeno "mejoría de larga duración" (figura 6) (130).

En el curso del tratamiento, los pacientes tienden a depender más y más de



cada dosis individual para lograr una mejoría transitoria. La mejoría clínica está, en este caso, estrechamente relacionada con los niveles plasmáticos de la droga. Este tipo de respuesta, denominada "mejoría de corta duración" por Muenter y Tyce (1971), justificaría el fenómeno de deterioro de fin de dosis o acortamiento progresivo de la duración del efecto benéfico de cada dosis, que se observa en pacientes crónicamente tratados con L-dopa (figura 7) (44, 98, 115, 130).



La eliminación de la L-dopa del plasma se realiza rápidamente; su vida media es muy corta, de 1-3 horas, de lo que se desprende la necesidad de administrar el fármaco en varias dosis repartidas a lo largo del día. El uso de IDDC asociado a la L-dopa, aunque ha mejorado su biodisponibilidad, reduciendo así las dosis necesarias para obtener un beneficio terapéutico, no ha logrado prolongar significativamente su vida media (48, 115, 135, 141).

Recientemente se han incorporado formulaciones farmacéuticas de liberación prolongada de la levodopa combinada con IDDC que apuntan a retardar su liberación por diversas técnicas. La intención es modificar indirectamente la vida media plasmática a través de la administración seudocontinua de la droga (184, 191, 196).

Una vez en el cerebro, la L-dopa es incorporada a las neuronas y terminales con capacidad de decarboxilación de aminoácidos aromáticos, tanto dopaminérgi-

cos como noradrenérgicos y serotoninérgicos. A lo largo de la evolución de la enfermedad, con la progresiva pérdida de terminales dopaminérgicos, la posibilidad de decarboxilación a DA teóricamente se perdería; sin embargo, la L-dopa puede ser decarboxilada aun en situación donde la pérdida es mayor de 90 %. Se plantea así el interrogante de cuál es el lugar de decarboxilación en estas circunstancias. Se han postulado diversos sitios como la glia, los capilares de la BHE, las neuronas serotoninérgicas o grupos celulares no identificados (58, 120, 123).

Otro factor importante a tener en cuenta es que el paciente parkinsoniano, a causa de su enfermedad, es incapaz de regular un equilibrio bioquímico con la vía dopaminérgica mediante los mecanismos fisiológicos de retroalimentación. Esta falla en la función de *feedback* hace difícil obtener un óptimo efecto terapéutico, y la menor sobredosificación producirá efectos colaterales adversos de origen central. La progresiva degeneración de las neuronas nigroestriadas sería la causa de este insuficiente control por retroalimentación inhibitoria al fallar los mecanismos presinápticos. Cuantas menos neuronas dopaminérgicas funcionantes haya, menor será el efecto terapéutico y mayor la incidencia de fenómenos adversos (74).

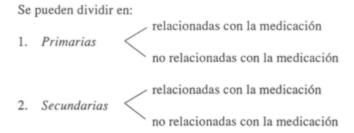
### Forma de administración y dosificación

Existen diversos preparados comerciales con la asociación de L-dopa/IDDC, ya sea en su forma de liberación estándar o prolongada:

- L-dopa/carbidopa (Sinemet, Lebocar, Zomer)
   Tabletas ranuradas que contienen 25 mg de carbidopa/250 mg de L-dopa (proporción de 1/10)
- L-dopa/carbidopa (Lebocar 25/100)
   Tabletas ranuradas que contienen 25 mg de carbidopa/100 mg de L-dopa (proporción de 2,5/10)
- L-dopa/carbidopa de liberación prolongada (SinemetCR)
   Tabletas ranuradas que contienen 50 mg de carbidopa/200 mg de L-dopa (proporción de 2,5/10)
- L-dopa/benserazida (Madopar)
   Tabletas birranuradas que contienen 50 mg de benserazida/200 mg de L-dopa (proporción de 1/4)
- L-dopa/benserazida de liberación prolongada (Madopar HBS)
   Cápsulas que contienen 25 mg de benserazida/100 mg de L-dopa (proporción de 1/4).

La L-dopa asociada a IDDC en cualquiera de sus dos formas se administra inicialmente en dosis bajas de 50/62,5 mg a 100/125 mg por toma, generalmente en cuatro tomas con las comidas a las que conviene llegar de forma gradual, incrementando la dosis hasta obtener el máximo beneficio terapéutico sin la aparición de efectos adversos. Incrementar la dosis de forma progresiva permite al individuo adquirir mayor tolerancia al fármaco, sobre todo en lo que respecta a los efectos colaterales gastrointestinales. En general, se tiende a utilizar la mínima dosis posible que produzca el máximo beneficio, usualmente sin superar los 1000 mg/día. La administración del fármaco con las comidas, al retrasar su absorción, previene en cierta medida que cantidades muy elevadas de L-dopa en el plasma puedan ser decarboxiladas a DA y estimulen la zona gatillo del centro del vómito en el piso del IV ventrículo, provocando así intolerancias digestivas de origen central. Los intervalos entre dosis son habitualmente no mayores que cuatro horas. Con el correr del tiempo se hace a veces necesario acortar este período hasta 1 o 2 horas para lograr una respuesta clínica más o menos estable. El efecto benéfico de la L-dopa se ejerce sobre todo el conjunto de síntomas de la enfermedad, y es más notorio en lo que se refiere a la aquinesia (15, 24, 115, 168).

# Fallas en la respuesta terapéutica



1. Fallas primarias. Una de las primeras consideraciones que deben hacerse frente a una pobre respuesta terapéutica desde el inicio es si el diagnóstico es el correcto. Como ya se mencionó existe un sinnúmero de entidades clínicas que pueden ser erróneamente diagnosticadas como enfermedad de Parkinson. En nuestra experiencia, el temblor esencial, ya sea en su forma esporádica o familiar, es la causa más frecuente de diagnóstico incorrecto y falla terapéutica primaria no relacionada con la medicación (cuadro 5) (38, 181).

En caso de correcto diagnóstico de enfermedad de Parkinson con escasa respuesta a la medicación, hay que tener en cuenta la posibilidad de haber administrado una dosis insuficiente. Ya hemos enfatizado el concepto de que el tratamiento y la posología deben ser adecuados para cada paciente de forma individual. No existe una dosis fija preestablecida, sino que ésta varía de paciente a paciente, tanto por factores farmacocinéticos como farmacodinámicos.

Las interacciones medicamentosas son otro factor que debemos considerar (cuadro 6). La más común es el uso concomitante de fármacos que prolonguen el

tiempo de vaciamiento gástrico (anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos), antieméticos con acción bloqueante DA central (benzamidas sustituidas, por ejemplo, metoclopramida, sulpirida, clebopride, etc.), neurolépticos (fenotiazinas y butirofenonas con acción bloqueante DA central), antihipertensivos como la alfa-metildopa que compite en la absorción de la L-dopa y puede actuar como falso neurotransmisor e inhibir la decarboxilación de la L-dopa. Las drogas depletoras de catecolaminas, como la reserpina o la tetrabenazina, pueden antagonizar o reducir la respuesta terapéutica a la L-dopa (115, 135). Recientemente se ha observado empeoramiento de pacientes parkinsonianos con el uso concomitante de bloqueantes de los canales cálcicos como la cinarizina y la flunarizina (114, 125). Se contraindica, por provocar efectos colaterales severos (cefaleas y crisis hipertensivas), el uso asociado de inhibidores no específicos de la MAO (por ejemplo, tranilcipromina). También debemos llamar la atención sobre la existencia en nuestro medio de numerosos preparados comerciales que asocian antidepresivos tricíclicos con neurolépticos y que, inadvertidamente, pueden ser administrados a pacientes parkinsonianos.

Antes del empleo combinado de L-dopa/IDDC se contraindicaba la administración de piridoxina, pues ésta acelera la decarboxilación periférica de la L-dopa (co-factor de la dopa decarboxilasa). En el momento actual, no es ésta una interacción significativa (115).

Inhibidores de la MAO A	Sulpirida
Fenotiazinas	Clebopride
Butirofenonas	Cinarizina
Tioxantenos	Flunarizina
Pimozida	Alfa-metildopa
Tetrabenazina	L-metionina
Reserpina	Guanetidina
Metoclopramida	

Efectos adversos. En el inicio de la terapéutica pueden aparecer efectos adversos de la medicación que en ocasiones limitan su éxito. Entre los más frecuentes se encuentran los siguientes:

 Anorexia, náuseas y vómitos. Estos efectos se han visto significativamente reducidos con las combinaciones de L-dopa/IDDC. En pacientes en quienes se presentan intolerancias gastrointestinales, se ha intentado combinar ambos fármacos en proporción diferente de la habitual. Tal es el caso del Sinemet 25/100, con una relación de carbidopa/L-dopa de 2,5/10 (en venta sólo en EE.UU), que permite fraccionar más la dosis y evitar el efecto emético. En ocasiones puede probarse sustituir una combinación de L-dopa/IDDC por otra disponible, dado que no siempre se da intolerancia cruzada. Los bloqueantes DA de reciente aparición, que en dosis terapéuticas carecen de efecto central [domperidona], permiten solucionar la gran mayoría de los efectos adversos gastrointestinales (43, 69).

- Hipotensión ortostática y arritmias cardíacas. Estos son los efectos cardiovasculares más frecuentes que pueden limitar la eficacia terapéutica. Afortunadamente su frecuencia no es muy grande, y es posible, debido a que son mediados por receptores periféricos de tipo DA, que puedan también evitarse con el empleo concomitante de la domperidona.
- \* Trastornos psiquiátricos. Las alucinaciones con sensorio claro, psicosis aguda, etc., constituyen otros de los efectos adversos limitantes que, en general, no se presentan en las etapas iniciales del tratamiento. Su aparición temprana es más frecuente en pacientes con antecedentes psiquiátricos o con patología orgánica cortical concomitante. Se han ensayado drogas con acción agonista serotoninérgica (L-5-OH-triptófano) o antagonista (metisergida, ciproheptadina) con resultados conflictivos. Es éste uno de los cuadros de más difícil manejo, cuando se manifiesta en las primeras etapas del tratamiento (13, 83, 89, 166).
  - Otros efectos adversos. Incluyen:
    - Cambios en el humor (euforia o depresión).
    - Trastornos del sueño (somnolencia diurna, insomnio, pesadillas, etc.).
    - Aumento de la libido.
    - Pérdida de peso (quizá por competición en la absorción intestinal de aminoácidos).

La mayoría de estos efectos adversos, que suelen presentarse tempranamente con dosis dependientes, desaparecen con la reducción de la dosis o con la suspensión del fármaco (15, 115).

Entre las fallas en la respuesta terapéutica, que probablemente se deban a progresión de la enfermedad, *no relacionadas con la medicación* de L-dopa se encuentran:

 Crisis aquinéticas (freezing, congelamiento súbito transitorio, bloqueo cinético) (76, 98, 181).

Estos episodios de aquinesia brusca y transitoria parecen relacionarse con perturbaciones en los sistemas noradrenérgicos estriados, por lo que se han propuesto los precursores de la norepinefrina (L-Threo-DOPS) como tratamiento (80, 132). Los resultados obtenidos con la administración de esta droga han sido controvertidos.

### Trastornos de la marcha y caídas

Van habitualmente asociados a las crisis aquinéticas; algunos autores los caracterizan como apraxia de la marcha, atribuyéndoles un origen extraestriado o cortical (98, 181).

# Falla progresiva y total de la respuesta

Algunos autores atribuyen este problema a una degeneración postsináptica con pérdida de receptores DA. Antes de llegar a esta conclusión es menester descartar, por un lado, que estos cuadros puedan corresponder a atrofias multisistémicas que inicialmente sólo mostraban signología parkinsoniana; por otro lado, un porcentaje pequeño de estos pacientes con falla en la respuesta mejoran con la administración de agonistas DA, y evidencian una indemnidad postsináptica. Más aún, el hecho de que en algunos casos la supresión temporaria de la medicación (vacación de medicación o drug-holiday) reinstaure el beneficio terapéutico perdido indica que factores farmacocinéticos pueden desempeñar un papel en ciertos casos de falla tardía en la respuesta (36, 38, 44, 59, 181).

- Trastornos psiquiátricos tardíos: Serán considerados separadamente.
- 2. Fallas secundarias. Las fallas terapéuticas secundarias debidas a la medicación se engloban dentro de lo que se ha dado en llamar "síndrome a largo plazo" del tratamiento con L-dopa. Un porcentaje variable de pacientes, que puede alcanzar un 70-80 %, luego de haber respondido de forma estable y satisfactoria a la medicación durante un período que oscila entre 2 y 7 años (denominado "luna de miel" de la levodopaterapia) comienzan a presentar una serie de complicaciones que detallaremos a continuación, pero cuyos elementos principales son los efectos adversos motores (disquinesias y distonías) y las fluctuaciones en el rendimiento terapéutico con aparición regular o azarosa de fenómenos aquinéticos (76, 98, 181).

# Síndrome a largo plazo

# 1) Fenómenos aquinéticos

- Aquinesia nocturna y matinal
- Aquinesia de fin de dosis (deterioro de fin de dosis, esfumación de la respuesta de wearing-off).

Ambos fenómenos están relacionados con factores farmacocinéticos del tipo "mejoría de corta duración" (véase farmacocinética) con dependencia de la mejoría sintomática de los niveles plasmáticos de L-dopa. En el primero de los casos, debido a que por la noche y en la mañana antes de la primera dosis del día, se dan los períodos más largos entre dosis con los más bajos niveles plasmáticos de Ldopa.

El deterioro de fin de dosis se ha explicado en parte en párrafos anteriores y está condicionado probablemente por la incapacidad creciente de mantener una adecuada reserva de DA a partir del aporte exógeno de L-dopa y de su corta vida media plasmática. El fenómeno de deterioro de fin de dosis desaparece si se logran niveles plasmáticos estables de L-dopa mediante infusión intravenosa (44, 74, 76, 98, 115, 143).

### Fenómenos disquinéticos

- Disquinesias interdosis (monofásicas o de pico de dosis)
- Disquinesias de inicio y de final de dosis (bifásicas)
- Distonía interdosis (de pico de dosis).
- Distonía matinal.

# Disquinesias interdosis

La aparición de movimientos involuntarios es uno de los efectos colaterales tardíos más frecuentes que se observan con el empleo crónico de la L-dopa. Estos movimientos son generalmente de tipo coreoatetoide y pueden ser focales (bucolinguo-faciales, de mano o pie); segmentarios, que abarcan a veces todo un hemicuerpo, por lo general el que se hallaba inicialmente afectado por la enfermedad, y generalizados. Se presentan en el momento de máximo beneficio terapéutico y están supuestamente relacionados con el pico máximo de nivel plasmático de L-dopa. Este fenómeno indicaría una estimulación exagerada de los receptores dopaminérgicos que se encuentran en un estado de hipersensibilidad, ya sea por falla en el mecanismo presináptico de retroalimentación inhibitoria, por aumento en su número o por modificaciones en su acoplamiento funcional (11, 44, 74, 76, 98, 115, 129, 130).

# Disquinesias de inicio y final de dosis

Las disquinesias bifásicas descritas por Muenter y otros (1977) como fenómeno "D-M-D" (disquinesia-mejoría-disquinesia) no son tan frecuentes como las anteriores (13 % de los casos en una serie publicada) (2, 129).

Desde el punto de vista clínico se diferencian por la cronología de su aparición (al inicio y al final del efecto terapéutico de cada dosis) y por ser más violentas (de tipo mioclónico o balístico) que las monofásicas. Ocasionalmente, este tipo de disquinesias violentas se ven sólo al inicio del efecto terapéutico de cada dosis, por lo que se ha de advertir al paciente el momento en que recupera su movilidad. Se observan con mayor frecuencia en pacientes relativamente jóvenes, con formas acinetorrígidas de la enfermedad. Casi en el 100 % de los casos coexisten con el denominado fenómeno *on-off*. Estarían relacionadas con el momento de ascenso y descenso de los niveles plasmáticos de L-dopa, y podrían representar la acción de la DA sobre diferentes poblaciones de receptores; un tipo de receptor mediaría la respuesta terapéutica, con un umbral de sensibilidad más alto, mientras que otro tipo sería el responsable de la aparición de movimientos anormales, en respuesta a niveles más bajos de estimulación postisináptica (figura 8) (2, 44, 76, 115, 129, 130).

### Distonía de pico de dosis

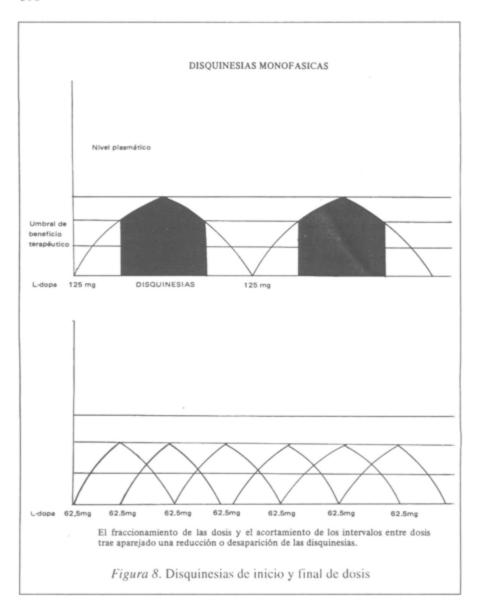
La distonía de pico de dosis se manifiesta habitualmente como disfonía o disartria marcada, causada por fenómenos distónicos axiales localizados en el nivel oro-mandibular y faringo-laríngeo. Su patogenia no es clara, aunque podría ser similar a la de las disquinesias fásicas. Es importante identificarlas para no pensar, erróneamente, que la disartria o la disfonía se deben a una respuesta terapéutica pobre (44).

#### Distonía matinal

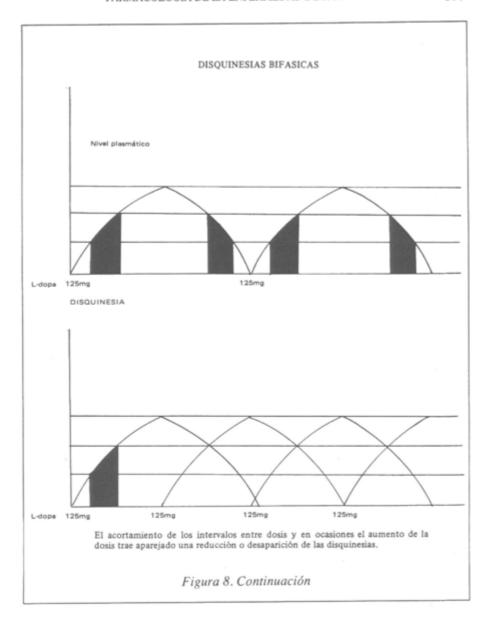
Un fenómeno muy pecular, descrito recientemente, se caracteriza por contracciones dolorosas del pie que generalmente son unilaterales y de temprana aparición, en la mañana antes de la primera dosis de L-dopa. El paciente refiere que aparecen al bajar de la cama y apoyar los pies en el suelo. El fenómeno desaparece con la ingestión de la dosis de L-dopa. Lo llamativo de este cuadro distónico es su aparición con bajos niveles plasmáticos de L-dopa, lo que traduce, suponemos, una inusual respuesta de los receptores DA. Algunos autores lo relacionan con perturbaciones de otros neurotransmisores, como el GABA (122, 133).

### Fenómeno on-off

Se refiere a la brusca desaparición del beneficio terapéutico (etapa off), con reaparición del cortejo sintomático de la enfermedad, para luego, con la misma brusquedad, recuperar la movilidad (etapa on). Estas bruscas oscilaciones se dan al azar y aparentemente no están relacionadas con las dosis o con variaciones en los niveles plasmáticos de L-dopa. En la casi totalidad de los pacientes, la etapa on se presenta con disquinesias. Aunque este fenómeno de oscilaciones paroxísticas impredecibles no es tan frecuente como las fluctuaciones relacionadas con las



dosis (fenómeno wearing-off o deterioro de fin de dosis), constituye uno de los problemas de manejo terapéutico más difíciles. Generalmente, este tipo peculiar de respuesta se observa en una población de pacientes en la etapa de comienzo de la enfermedad e inicio temprano del tratamiento; es usual que su aparición vaya pre-



cedida de otro tipo de trastornos, como deterioro de fin de dosis y disquinesias. Muchas son las hipótesis patogénicas que se barajan para explicar este tipo de fluctuación, desde bloqueo del receptor por un brusco fenómeno de desensibilización debido a cambios en su conformación proteica que sólo puede ser superado

por altas dosis de L-dopa: incapacidad de mantener un *pool* constante de DA con una respuesta de tipo "todo o nada"; cambios en el acoplamiento funcional del receptor debidos, en algunos casos, hasta a alteraciones en factores de la modulación peptídica; y fallas en la biodisponibilidad por diversos factores farmacocinéticos. Un hecho interesante a considerar es que publicaciones recientes señalan la posibilidad de mantener a estos pacientes libres de fluctuaciones durante períodos relativamente prolongados, con infusiones intravenosas continuas de L-dopa o de agonistas DA. Llamativamente, factores emocionales desencadenaban nuevos episodios, aun cuando los pacientes eran mantenidos bajo tratamiento con infusiones intravenosas (44, 76, 115, 136, 143, 144).

Muchos pacientes combinan simultáneamente los fenómenos antes descritos. Algunos autores denominan oscilaciones de tipo "yo-yo" a aquellas que combinan un deterioro brusco de fin de dosis con disquinesias que aparecen tan pronto como hace efecto la nueva dosis de L-dopa. Estos pacientes pasan de un estado de severa bradiquinesia a uno de gran movilidad con disquinesias con cada dosis de L-dopa (44, 143).

Es también frecuente que los pacientes refieran que las dosis de la mañana tienen mayor efecto que las siguientes; en algunos casos llegan a fallas totales de respuesta a dosis aisladas, generalmente por la tarde. Se sabe que los picos plasmáticos de L-dopa son cada vez menores a lo largo del día, cuya causa fundamental serían factores farmacocinéticos. Con el correr del tiempo, también es posible observar que el período de latencia entre la administración de una dosis y la aparición del efecto terapéutico se va prolongando (44, 124).

Por último, puede darse el fenómeno de coexistencia de signología parkinsoniana en un sector corporal con disquinesias en otro. La diferente sensibilidad de receptores con diversa somatología podría explicar esta paradoja, pues el compromiso patológico no es uniforme.

Las formulaciones de liberación prolongada de L-dopa/IDDC han intentado corregir los problemas vinculados a la corta vida media de esta droga (deterioro de fin de dosis, aquinesia nocturna y matinal) a través de una forma seudocontinua de administración. De esta manera los niveles plasmáticos de L-dopa se mantienen durante lapsos más prolongados, posibilitando en teoría un menor número de dosis diarias en aquellos pacientes con fluctuaciones terapéuticas, y una menor posibilidad de fallas en la efectividad de la droga. Las formulaciones de liberación prolongada de L-dopa se pueden administrar en combinación con la L-dopa estándar, en horarios estratégicos en los que los pacientes suelen presentar fallas. También pueden ser administradas solas, aunque en este caso se hace con frecuencia necesario agregar una dosis inicial conjunta de L-dopa estándar a primera hora de la mañana (dosis de "arranque"), ya que tiene una latencia mayor al inicio del efecto. En todos los casos en que se hace necesario utilizar estas formulaciones farmacéuticas, es preciso incrementar la dosis total diaria de L-dopa (cerca de un 40 %), ya que su biodisponibilidad es menor que la de las formulaciones estándar. Los nive-

les plasmáticos de L-dopa obtenidos con las formulaciones de liberación prolongada son menores que con dosis iguales de las estándar. El médico y el paciente deben estar advertidos de este hecho ya que, en ocasiones, si la dosis es insuficien-

	FARMACODINAMICOS (modificado de Fahn, 1	DE LA LEVODOPATERAPIA 982)
Tipo	Patogenia	Tratamiento
Molestias gastrointestinales	Estimulación de receptores DA en el área postrema	Carbidopa (IDDC) Benserazida (IDDC) Domperidona Administración con las comidas
Alteraciones del sueño Alucinaciones- confusión	Estimulación de receptores extraestriados	Reducir dosis Vacaciones de medicación
Falla progresiva en la respuesta	Desensibilización de receptores	Agonistas DA Vacaciones de medicación
Empeoramiento con cada dosis	Bloqueo de receptores por despolarización	Reducir dosis
Fenómeno on-off	Mecanismos variados y poco conocidos	Difícil
Disquinesias bifásicas	Acción sobre poblaciones diferentes de receptores DA	Intervalos más cortos entre dosis IMAO B Agonistas DA
Disquinesias coexistiendo con parkinsonismo	Sensibilidad diferente de receptores con distintas somatotopías	Reducir dosis Asociar agonistas DA

te, puede producirse un deterioro en la respuesta terapéutica. Asimismo, y por iguales razones, puede ser peligrosa la administración de este tipo de formulaciones en pacientes con disquinesias bifásicas. Estas últimas se producen en teoría por la acción sobre poblaciones receptoriales dopaminérgicas, que responden a bajos niveles de estimulación. Los menores niveles plasmáticos obtenidos a partir del uso de L-dopa de liberación prolongada (si las dosis son insuficientes) favorecerían este fenómeno de hipoestimulación (191, 196) (véanse los cuadros 11 y 12).

En los siguientes cuadros modificados de Fahn (1982) se resumen los problemas mencionados, con algunos de los enfoques terapéuticos para su manejo (cuadros 7, 8 y 9) (44, 115).

	ARMACOCINÉTICOS D modificado de Fahn, 19	DE LA LEVODOPATERAPIA (82)
Tipo	Patogenia	Tratamiento
Deterioro de fin de dosis Aquinesia nocturna y matinal	Vida plasmática corta Reservas inadecuadas de DA	Intervalos más cortos entre dosis Agonistas DA L-dopa de liberación prolongada
Falla de respuesta a dosis aisladas. Latencia prolongada hasta aparición del efecto	Vaciamiento gástrico más lento	L-dopa en ayunas y disuelta en agua Domperidona
Disquinesias interdosis	Niveles plasmáticos altos de DA	Reducir dosis individuales, aumentando nº de tomas Agonistas DA
Respuesta disminuida por alimentos	Competición con aminoácidos en el transporte	Adecuar dieta en calidad, cantidad y horario
Disquinesia sin beneficio	3-0-metildopa	Agonistas DA Vacaciones de medicación
Disminución del beneficio	3-0-metildopa	Agonistas DA Vacaciones de medicación

Tipo	Patogenia	Tratamiento	
Distonía matinal	1) Niveles plasmáticos bajos 2) Respuesta inusual del receptor DA 3) Otros factores de modulación (¿GABA?)	Dosis nocturna o antes de levantarse Reemplazo por agonistas DA Uso de agonistas GABA (baclofén, clonazepam)	
Oscilación de tipo "yo-yo"	Sensibilidad     exagerada del     receptor DA     Vida media     plasmática corta	Agonistas DA Vacaciones de medicación	

# II. Agonistas: dopaminérgicos

Se incluyen en este grupo derivados del ergot que tienen una acción directa sobre el receptor DA, sin requerir una conversión metabólica previa. Sus peculiares propiedades farmacológicas, tales como perfil de acción en el nivel del receptor diferente de la L-dopa en algunos casos y vida media plasmática más larga, hacen que induzcan en menor medida las complicaciones observadas con la administración prolongada de la L-dopa. Sin embargo, su menor potencia en dosis terapéuticas y la inducción de otros efectos adversos no han permitido que reemplacen totalmente a la L-dopa. Son, como dijimos antes, derivados naturales o semisintéticos del ergot con una estructura básica común dada por la molécula de ácido lisérgico. Uno de los principales efectos farmacológicos de estos compuestos es la supresión de la lactación, pues inhiben la secreción de prolactina, efecto éste mediado por vía dopaminérgica hipotálamo-hipofisaria. Cuando la molécula de ácido lisérgico se encuentra unida a un péptido cíclico por un puente amida, reciben el nombre genérico de "ergopeptinas" (52, 59). Uno de los derivados de este tipo más utilizado es el mesilato de 2-bromo-alfa-ergocriptina o bromocriptina propuesto como potente agonista DA por Corrodi y Fuxe en 1973, y utilizado como agente antiparkinsoniano a partir de las experiencias de Calne y Teychenne (1974) (26, 27, 32). Existen otros compuestos semisintéticos del ácido lisérgico, de estructura más simple, denominados "ergolinas", entre los cuales se encuentran algunos derivados de eficacia demostrada como agonistas DA con efecto antipar-kinsoniano. Son éstos el maleato hidrogenado de N-D-6-metil-8-isoergolenil-N-dietilcarbamida o lisuride comercializado en Alemania, y el mesilato de (8 beta-8-(metilo) metil)-6 propilergolina o pergolide con diferente perfil de acción en el nivel de los receptores DA que se encuentra próximo a ser comercializado en Esta-dos Unidos (figura 9) (61, 65, 66).

La mayor experiencia sobre la efectividad de los agonistas DA derivados del

ergot en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se ha basado en el empleo de la bromocriptina. La bromocriptina y el lisuride son antagonistas del receptor D1 y potentes agonistas D2, así como también interactúan con receptores serotoninérgicos (112, 161). El pergolide, a diferencia de los anteriores, es tanto agonista D1 como D2; sin embargo, en la relativamente limitada experiencia clínica no aparenta tener diferencias con aquéllos. Pero en ciertos paradigmas experimentales, la capacidad de estimular el receptor D1 le otorga diferencias signficativas. La inhibición de la síntesis de DA con alfa-metil-paratirosina (alfa-MPT), que actúa sobre la enzima TH limitante en la rata rotatoria [Ungerstedt], disminuye enormemente la capacidad de la bromocriptina para inducir rotaciones contralaterales (comportamiento indicador de efecto agonista DA), mientras que no sucede lo mismo con el pergolide. Este hallazgo se hace extensivo a otros agonistas. Sólo aquellos con efecto D1 (agonista) mantienen casi inmodificada su capacidad para inducir rotaciones contralaterales después de la inhibición de la síntesis de DA. Es nuestra hipótesis que cierta cantidad de estimulación D1 es necesaria para lograr un efecto motor de este tipo, y que ésta es aportada por la DA residual en el caso de aquellos fármacos que sólo poseen efecto agonista D2 (56, 57). Sin embargo, el lisuride con efecto antagonista D1 y agonista D2, es independiente de la presencia de DA para ejercer su efecto. Los agonistas DA, como ya dijimos, ejercen su efecto directamente en el nivel del receptor; provocan una reducción en la velocidad de recambio de DA [turn-over] y en los niveles de HVA. Su efecto sobre el receptor no tiene necesariamente la misma actividad intrínseca que la DA, de allí sus diferencias con ésta. Se desprende entonces que según su concentración, el estado de sensibilidad de los receptores y la presencia o no de cantidades significativas de DA. estos fármacos pueden comportarse incluso como antagonistas o agonistas parciales. Los agonistas DA en dosis bajas son capaces de estimular los receptores presinápticos o autorreceptores: justifican así un efecto inhibidor sobre la actividad motora. Esto es evidente con la bromocriptina, cuyo efecto estimulante de la actividad motora en los animales de experimentación, después de la administración intraperitoneal, se retrasa hasta una hora, período durante el cual se observa una menor movilidad (5, 32, 52, 111, 146, 161). En la clínica es dable observar ocasionalmente un empeoramiento inicial de la signología parkinsoniana hasta llegar a la dosis óptima terapéutica, explicable por el fenómeno antes mencionado.

Estas drogas no sólo interactúan con receptores DA: la bromocriptina tiene una moderada actividad agonista serotoninérgica central y débil acción antagonista alfa-adrenérgica. El lisuride interactúa significativamente con los receptores serotoninérgicos, comportándose como antagonista periférico y agonista en el nivel central. Además de su efecto antiparkinsoniano, la mayoría de los agonistas DA derivados del ergot son potentes inhibidores de la secreción prolactínica, además de inhibir la secreción de la hormona de crecimiento en pacientes acromegálicos (cuadro 10) (52, 161).

### Cuadro 10. AGONISTAS DOPAMINERGICOS Y SU INTERACCION CON RECEPTORES

Bromocriptina
Antagonista D1/Agonista D2
Agonista alfa adrenérgico

Lisuride Antagonista D1/Agonista D2 Agonista serotoninérgico

Pergolide Agonista D1/Agonista D2

### Farmacocinética

La bromocriptina es una base débil, insoluble en agua, de peso molecular mayor que el del lisuride y del pergolide. El lisuride, por su mayor solubilidad, puede emplearse más fácilmente por vía intravenosa tanto para tests diagnósticos como para instancias clínicas en que la vía oral esté contraindicada como en el postoperatorio (137). El lugar de absorción es probablemente el duodeno; ésta es bastante rápida con una vida media de invasión para la bromocriptina de 25 minutos. El tiempo que tardan en llegar al pico plasmático las tres drogas por vía oral es de 30 minutos a 3 horas. El coeficiente de absorción es alto, llegando a un 90-95 %. Todas se unen intensamente a las proteínas plasmáticas; la unión para la bromocriptina es del orden del 86-96 %. En los tejidos se observan concentraciones muy superiores a las de la sangre. El coeficiente de extracción hepática es muy alto; en este nivel sufre un alto grado de transformación, aun en el primer pasaje, de allí que la biodisponibilidad puede variar desde un 6 % para la bromocriptina hasta un 10-20 % para el lisuride, pero siempre dentro de valores bajos. La biodisponibilidad puede variar significativamente de un individuo a otro, y depende del grado de metabolización hepática que se traduce en enormes diferencias interindividuales con respecto a la concentración plasmática; es por consiguiente necesario tener cuidado en la dosificación de estas drogas, pues la dosis que en un individuo apenas alcanza para obtener un efecto terapéutico puede ser altamente tóxica para otro.

La eliminación de la bromocriptina se hace en un 90 % por vía biliar y fecal, mientras que el lisuride y el pergolide se eliminan principalmente por vía urinaria. La vida media plasmática (de eliminación), incluida la droga madre y sus metabo-

litos, es de 2 horas para el lisuride, 6 horas para la bromocriptina y de 15-42 horas para el pergolide. La metabolización en el caso de la bromocriptina se hace por tres vías posibles:

- Isomería en el nivel del carbono 8 del ácido bromolisérgico.
- Hidrólisis de la unión entre las partes lisérgica y peptídica.
- Oxidación del fragmento "prolina" de la mitad peptídica.

Aunque existen por lo menos 30 metabolitos caracterizados para la bromocriptina, los principales son las dos formas isómeras del ácido 2-bromolisérgico (1, 48, 50, 138).

Los agonistas DA se administran por vía oral, primero con dosis bajas e incrementos graduales que deben ser semanales según indica la experiencia práctica. En el caso de la bromocriptina se comienza con dosis de 1,25 mg a 2,5 mg/día; se aumentan de 1,25 a 7,5 mg por semana hasta alcanzar el óptimo resultado terapéutico. Las dosis utilizadas dependerán del paciente y de la circunstancia por la cual se indicó el agonista DA. Cualquiera que sea la indicación, la estrategia de comienzo con dosis bajas e incrementos lentos es la más adecuada para minimizar los efectos adversos y lograr un ajuste terapéutico óptimo.

#### Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran:

- Náuseas y vómitos (por un mecanismo central similar al de la L-dopa, que también puede evitarse con el agregado de domperidona).
- Hipotensión ortostática (suele ser más frecuente que con la L-dopa).
- Trastornos psiquiátricos (habitualmente más frecuentes y severos que con la L-dopa, quizá por la interacción de estos fármacos con los sistemas serotoninérgicos).
- Somnolencia (muy evidente con el lisuride).

#### Puede también observarse:

- Congestión nasal
- Cefaleas
- Sedación
- Vasoespasmo digital
- Eritema, edema y dolor de miembros inferiores (eritromelalgia)
- Alteraciones pleuropulmonares (descritas sólo raramente con el empleo de la bromocriptina)
- Extrasistolia ventricular (descrita con el empleo del pergolide).

Respecto de la bromocriptina, existe una gran controversia relacionada con la

dosis terapéutica (hechas las salvedades de variación interindividual, sola o combinada con L-dopa, pacientes *de novo* o en estadios avanzados, etc.). Los primeros trabajos publicados, y aun en la actualidad algunos autores, postulan dosis elevadas de 45-100 mg/día. Por el contrario, otras publicaciones abogan por el uso de dosis bajas, menores de 15 mg/día, pues aducen obtener resultados comparables aunque en nuestra experiencia suelen obtenerse resultados satisfactorios con dosis promedio de 15 a 25 mg/día (cuadro 11) (23, 47, 65, 66, 90, 91, 97, 99, 100, 106, 139, 142, 167).

	FORMA DE ADMINIS DE LOS AGONISTAS I		ICACION
Nombre farmacológico	Nombre comercial	Dosificación	Dosis mínima y máxima
Bromocriptina	Parlodel	comp. 2,5 mg comp. 5,0 mg	
• Lisuride	Dopegón	comp. 0,2 mg	
• Pergolide	Permax (comercializado en EE.UU.)	comp. 0,05; 0,25 y 1 mg	

### Indicaciones

Podemos resumir las indicaciones de los agonistas DA en la enfermedad de Parkinson en las siguientes categorías:

 Pacientes de novo con déficit moderado o leve, en los que se desee adoptar la estrategia de postergar la administración de L-dopa, puesto que pueden ser tratados con dosis relativamente bajas de agonistas.

En diferentes publicaciones se señala que, a pesar de que aun en seguimientos prolongados no se observaron prácticamente disquinesias ni fluctuaciones, sí se evidenció una progresiva declinación de la respuesta terapéutica (102, 107, 163). Esto es atribuible quizás a la existencia de fenómenos de hiposensibilidad de los receptores DA [down-regulation] inducida por las drogas agonistas al igual de lo que sucedería con la L-

dopa o a la reducción de DA endógena (56, 59). Uno de los inconvenientes de los agonistas como única droga en el tratamiento de casos graves de enfermedad de Parkinson es que las dosis necesarias para obtener resultados comparables a los de la L-dopa harían el tratamiento extremadamente costoso.

- 2. Pacientes que presentan algún tipo de intolerancia o efecto adverso (disquinesias) que obligó a reducir o suspender la L-dopa. En el caso de intolerancias digestivas, no necesariamente existe una intolerancia cruzada para la L-dopa y los agonistas DA. En aquellos pacientes que presentan disquinesias de pico de dosis con L-dopa, es útil reducir la dosis y compensar el menor beneficio terapéutico resultante con el agregado de agonistas que tienen menor incidencia de efectos adversos motores.
- 3. Enfermos bajo tratamiento crónico con L-dopa con algún tipo de fluctuación u oscilación en el rendimiento (deterioro de fin de dosis, on-off, efecto "yo-yo", etc.). La mejoría que estos pacientes experimentan con el agregado de agonistas estaría relacionada con una vida media plasmática más prolongada de estos últimos y con el diferente perfil de acción farmacológica en el nivel de receptores DA.
  - Este último hecho condicionaría cambios en la respuesta de estos fármacos y modificaría algunos de los desequilibrios funcionales, que se hubiesen causado por la acción prolongada de la L-dopa.
- 4. Pacientes con respuesta inicial inadecuada o con falla progresiva, tratados con L-dopa. Esta falla podría estar relacionada con una incapacidad de decarboxilar cantidades suficientes de aquélla a DA por significativa pérdida presináptica. A pesar de que los agonistas serían teóricamente independientes de la indemnidad presináptica para su efecto beneficioso, los resultados con el uso de agonistas DA en esa categoría son muy variables.
- Aquellos casos en los que se decide desde el inicio y por las razones previamente expuestas, comenzar el tratamiento con bajas dosis de L-dopa combinada con agonistas DA (23, 24, 25, 38, 47, 59, 63, 84, 104, 115, 145).

Puesto que los tres derivados ergóticos no tienen un perfil de acción idéntico en el nivel del receptor DA ni propiedades farmacocinéticas iguales, es conveniente tener en cuenta que si un paciente no responde adecuadamente con un agonista, puede muy bien hacerlo con otro distinto (100, 108). En el momento actual, el grueso de la investigación en farmacología y terapéutica antiparkinsoniana está orientado al desarrollo de nuevos agonistas con efectos variables en el nivel de los subtipos de receptores DA y con menos efectos colaterales, lo que hará posible que en cada caso se pueda encontrar la combinación más efectiva para ese paciente en particular (cuadro 12) (6, 56, 146, 171).

#### Cuadro 12. AGONISTAS DOPAMINERGICOS DE USO EXPERIMENTAL

Mesulergine

Terguride (transdihidrolisuride)

Proterguride (propil-transdihidrolisuride)

Fenoldopam

Ciladopa

PHNO

SKF 38393

LY 141865

LY 171555 (quinpirole)

Cabergolina

PHNO ([+]-4-propil-9-hidronaftoxazina). Este novedoso agonista dopaminérgico de estructura no ergot merece un breve párrafo aparte a pesar de constituir, por el momento, sólo una perspectiva terapéutica futura. Es un agonista DA con acción sobre el receptor D2, evidenciada en las pruebas farmacológicas.

Su potencia es equivalente a la L-dopa, tanto en la intensidad como en la duración de su efecto. El hecho peculiar lo constituye su alta solubilidad, lo que permite su administración por vía parenteral, y la posibilidad de ser absorbido por la piel. Ya se encuentran en marcha los ensayos clínicos tendientes a su administración por la vía transdérmica mediante la tecnología de parches cutáneos. Esta técnica sencilla y poco agresiva permitiría una nueva modalidad de estimulación dopaminérgica continua durante períodos prolongados (67, 113).

Estimulación dopaminérgica continua. Se efectúa teniendo en cuenta que las fluctuaciones en el rendimiento terapéutico pueden en cierta medida ser abolidas mediante el uso de soluciones de L-dopa administradas por vía intravenosa. El tema de la estimulación doparminérgica continua ha adquirido gran relevancia en los últimos años. Este enfoque terapéutico presupone que la mayor parte de las oscilaciones en la respuesta a las drogas antiparkinsonianas (L-dopa y/o agonistas) observadas en pacientes tratados por vía oral, dependen de factores farmacocinéticos (absorción, transporte, biodisponibilidad, etc.).

Basada en este presupuesto, surge la estrategia terapéutica de la estimulación dopaminérgica continua o mediante el empleo de soluciones administradas por vía parenteral. La levodopa, por su escasa solubilidad y acidez, obliga a utilizar soluciones preparadas en grandes volúmenes líquidos, lo que hace poco práctico su uso en la terapéutica rutinaria. Sin embargo, su administración por goteo intravenoso demuestra una alta efectividad en ensayos experimentales durante períodos cortos

(12-24 hs). La modificación de la molécula de levodopa por medio de una formulación como metilester ha permitido reducir el volumen líquido de administración para un tratamiento de 24 horas, lo que hace factible su uso durante períodos más prolongados. El hecho de que la vía de administración deba ser la intravenosa y su elevadísimo costo continúan siendo obstáculos aún insalvados para su empleo rutinario en tratamientos de largo aliento (meses o años) (31, 136, 143, 144).

Recientemente, Obeso y col. (1986) pusieron en práctica el tratamiento continuo por vía subcutánea, aprovechando el hecho de que el lisuride (agonista dopaminérgico) es altamente soluble en pequeños volúmenes líquidos. Esta propiedad del maleato de lisuride permite su administración mediante bombas de infusión subcutánea similares a las utilizadas para la insulina. Los resultados hasta el momento son altamente promisorios en relación con la estabilización y uniformidad de la respuesta terapéutica. No sólo se logra el mantenimiento de la función motora en niveles aceptables durante períodos prolongados, sino que en ocasiones se observa una reducción en la intensidad y duración de las disquinesias. Este tratamiento permite reducir de forma muy significativa el requerimiento diario de Ldopa. El factor limitante más importante para su empleo lo constituye la alta frecuencia de efectos adversos psiquiátricos (alrededor del 50 % de los casos) que se observan en pacientes tratados con este método (137).

## III. Inhibidores de la MAO B (deprenyl)

El L-deprenyl es un inhibidor específico de la monoaminooxidasa de tipo B, identificado por Knoll en 1965, y propuesto por Birkmayer y col. (1975) como útil coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (16, 86). Las monoaminooxidasas se distinguen por su sustrato preferencial: la serotonina, de la MAO A, y la feniletilamina, de la MAO B. El 80 % de la MAO cerebral es de tipo B, por lo que la DA en el nivel del estriado sufre una deaminación oxidativa por parte de esta última. Existen inhibidores no específicos como la tranilcipromina propuesta hace algunos años como droga asociada a la L-dopa con la finalidad de impedir su degradación y así mantener concentraciones útiles de DA en el nivel sináptico durante períodos más prolongados. Lamentablemente, los IMAO A, o no específicos, potencian la acción liberadora de catecolaminas producida por la tiramina, y causan crisis hipertensivas (efecto "queso"), por consiguiente, fueron abandonados al poco tiempo. El L-deprenyl, por el contrario, antagoniza este efecto por un doble mecanismo: inhibe la liberación de NE y la penetración de tiramina en los terminales adrenérgicos (figura 10).

Su mecanismo de acción estaría dado entonces por el bloqueo central de la MAO B, por su capacidad de inhibir la penetración [*uptake*] de monoaminas en el nivel presináptico, por la posibilidad de aumentar los niveles de feniletilamina que indirectamente potenciaría los efectos de DA y NE, y por último, quizás, a través

CH2CHNC CH3 CH2C 
$$\equiv$$
 CH CH3 CH2CHNH CH3 Metanfetamina CH2CHNH2 CH3

Anfetamina

Figura 10. Estructura química del L-deprenyl y sus metabolitos

de su conversión metabólica a metanfetamina y anfetamina, que justificaría la mejoría clínica por su influencia sobre el ánimo de los pacientes.

Otro factor a tener en cuenta es la variación circadiana de la MAO, que tendría su pico máximo de actividad entre las 12 del mediodía y las 18; algunos autores explican la menor efectividad de las tomas de L-dopa después del mediodía por este incremento en la actividad degradativa de la MAO. Esto se modificaría favorablemente con la administración concomitante de L-deprenyl.

Una dosis oral de 5-10 mg es capaz de inhibir la enzima en más de 90 % de su actividad, después de un período de aproximadamente 2 horas. Su efecto inhibitorio es prolongado.

La dosis habitual es de 10 mg/día repartidos en dos tomas de 5 mg. Se administra asociado a la L-dopa, y se aconseja reducir paralelamente la dosis de la última en caso de incrementarse algunos de sus efectos adversos (15, 16, 17, 42, 85).

Su indicación y conveniencia es bastante controvertida. Birkmayer (1982) aconseja su uso casi sistemático como forma de potenciar el efecto antiacinético de la L-dopa, y así reducir la dosis de esta última. Asimismo señala su efecto bene-

ficioso en las fluctuaciones del rendimiento terapéutico, particularmente aquellas relacionadas con el fin de dosis (17). Sin embargo, otros autores concluyen que las ventajas de su empleo son limitadas, quizá restringidas a su efecto mejorador del ánimo de los pacientes (42, 96, 160).

Los efectos colaterales más comunes con el uso de L-deprenyl son:

- Excitación
- -- Insomnio
- Incremento de las disquinesias
- Trastornos psiquiátricos (tanto por el aumento de la actividad dopaminérgica como por su efecto anfetamínico).

En nuestra experiencia hemos encontrado, en un cierto número de pacientes, fenómenos de hipotensión ortostática que no se han descrito y que nos obligaron a suspender la droga.

Como resultado de estudios recientes, el L-deprenyl tiene en la actualidad una indicación adicional, además de la de potenciar y prolongar el efecto de la L-dopa. A partir de un estudio cooperativo ambicioso realizado en instituciones médicas de Estados Unidos y Canadá (DATATOP) en 800 pacientes parkinsonianos recién diagnosticados y vírgenes de tratamiento farmacológico, surge la posibilidad de utilizar esta droga en etapas precoces de la enfermedad y con criterio neuroprotector o preventivo. Basándose en la hipótesis del daño oxidativo como mecanismo patogenético de la pérdida neuronal dopaminérgica, se empleó el L-deprenyl en pacientes de novo con dosis de 10 mg/día. El objetivo del estudio fue comparar si los pacientes que recibían L-deprenyl evolucionaban más lentamente que los que recibían placebo. Los resultados, recientemente publicados, demostraron que aquellos pacientes que fueron tratados con droga activa (L-deprenyl) requirieron terapia sintomática (L-dopa) más tardíamente que los tratados con placebo. Estos resultados han sido interpretados, con la debida cautela, como indicativos de la presencia de un moderado efecto neuroprotector por parte de esta droga. El Ldeprenyl, por su efecto inhibidor de la MAO B, reduciría los procesos oxidativos neuronales en el nivel nigroestriado, cuyos efectos deletéreos estarían implicados en la progresión del daño celular (24, 89, 204).

# IV. Anticolinérgicos

Mucho antes de conocerse las perturbaciones neuroquímicas en el nivel del estriado en la enfermedad de Parkinson, que sentaron las bases racionales de su tratamiento con L-dopa y agonistas DA, ya se empleaban de forma empírica los anticolinérgicos. A fines de 1860, en la escuela de Charcot se utilizaban los alcaloides naturales de la atropa belladona para aliviar la sintomatología parkinsonia-

na, llegando a prescribirse cigarrillos de *Datura stramonium*. Otros alcaloides naturales utilizados con frecuencia eran atropina, escopolamina y hioscina. Alrededor de 1940 se comenzaron a utilizar anticolinérgicos sintéticos que se erigieron en el puntal de la terapéutica antiparkinsoniana hasta el advenimiento de la L-dopa en los años 60 (figura 11).

Mecanismo de acción. Su efecto sería bloquear los receptores muscarínicos en el nivel central (37). Sabemos que la acetilcolina es un mediador químico que interviene en la neurotransmisión de las neuronas intrínsecas del estriado; actúa como intermediario entre las aferencias nigroestriadas y corticoestriadas y las eferencias fundamentalmente gabaérgicas hacia la pars reticulata de la sustancia nigra y el tálamo.

También se postuló la existencia de un balance dopamina/acetilcolina en el estriado, que se vería perturbado al degenerar el sistema DA nigroestriado (9, 10). Dicho equilibrio podría restablecerse ya sea con la administración de precursores de DA (L-dopa) o bloqueando la actividad colinérgica central. Duvoisin (1967), en

su clásico trabajo sobre la función colinérgica en la enfermedad de Parkinson, demostró el empeoramiento de la signología parkinsoniana con el empleo de la fisostigmina (agonista colinérgico central). Algunos anticolinérgicos, como la benzotropina, son capaces también de inhibir la recaptación [reuptake] de DA (28, 37, 145).

Farmacocinética. Muy poco es lo que se sabe respecto de la farmacocinética de estos agentes. En un trabajo se encontró que la vida media del trihexifenil en sujetos normales es de 0,2 horas, mientras que se prolongaba a más del doble en pacientes distónicos (21). No existen estudios de este tipo en pacientes parkinsonianos. La aparición de efectos colaterales centrales estaría relacionada no tanto con la dosis como con la edad del paciente. Este hecho se correlaciona con la frecuencia de efectos adversos (confusión, trastornos mnésicos), más frecuentes cuanto más edad tiene el paciente, probablemente producto de una progresiva denervación colinérgica cortical por el proceso de envejecimiento cerebral (cuadro 13) (figura 11) (3, 35, 148).

Cuadro 13. FORMA DE ADMINISTRACION Y DOSIFICACION DE LOS ANTICOLINERGICOS DE USO MAS FRECUENTE				
Nombre farmacológico	Nombre comercial	Dosificación	Dosis mínima y máxima	
Biperideno	Akinetón Akinetón (Retard)	comp. 2 mg amp. 5 mg cap. 4 mg	2-8 mg/día	
Orfenadrina	Distalene	comp. 50 mg	50-200 mg/día	
Trihexifenidil	Artane	comp. 5 mg	5-20 mg/día	
Benzotropina	Cogentín (comercializado en EE. UU.)	comp. 2 mg	6-30 mg/día	

El campo de acción de estos fármacos se ha restringido por el uso más difundido de la L-dopa y los agonistas DA. Se pueden eventualmente utilizar como tratamiento inicial y en formas leves de la enfermedad, sobre todo cuando predominan el temblor y la rigidez, ya que la aquinesia es un fenómeno que responde poco

a los anticolinérgicos. Algunos fenómenos autonómicos, como la sialorrea, responden bien a los anticolinérgicos por sus efectos periféricos. Es preciso ser cauteloso en el empleo crónico y en dosis altas de anticolinérgicos, pues existen evidencias de un incremento progresivo de los trastornos psiquiátricos relacionado con la edad del paciente y el tiempo de exposición a los anticolinérgicos. En pacientes parkinsonianos con demencia, se encontró que los niveles de acetilcolina (medidos indirectamente por la actividad de la colina-acetil-transferasa CAT) están francamente descendidos junto con un incremento significativo del número de receptores muscarínicos corticales (155). En un estudio epidemiológico se halló una prevalencia mayor de demencia en pacientes tratados crónicamente con anticolinérgicos (148).

A pesar de tener un efecto antiparkinsoniano mediocre, los anticolinérgicos no deben suspenderse bruscamente, ya que con frecuencia se observa un marcado empeoramiento de la signología, superior a veces a la que se alivió con su uso. Estaría relacionado con fenómenos de progresiva tolerancia e hipersensibilidad muscarínica. Se ha demostrado que la fisostigmina puede desencadenar episodios off en pacientes crónicamente tratados con L-dopa y anticolinérgicos, lo que demostró la presencia de hipersensibilidad colinérgica (28).

## Efectos adversos

Son producto, la mayoría, del efecto anticolinérgico periférico, aunque los más severos (psiquiátricos) dependen del bloqueo colinérgico central.

La constipación, la retención urinaria (síndrome prostático en el hombre), la sequedad de boca, la dificultad en la acomodación ocular (visión turbia), pueden complicar y acentuar las características de la disfunción autonómica ya presentes por la misma enfermedad.

Es preciso tener precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, pues pueden desencadenar una crisis de hipertensión endoocular.

Hay que ser cautelosos y mantener estrecha vigilancia en pacientes de edad avanzada y que muestran signos de compromiso cortical por las dificultades mnésicas (sobre todo para hechos recientes), la confusión mental, las alucinaciones (con compromiso del sensorio) y delirio que pueden provocar.

Los efectos adversos desaparecen de forma más o menos rápida con la suspensión de la droga (15, 115).

#### V. Amantadina

Es un agente antivirósico (l-aminoadamantane) cuyas propiedades como fármaco antiparkinsoniano fueron descubiertas fortuitamente por Schwab en 1969 (158). La droga madre y su metabolito, el l-amino-3, 5-dimetil-amantadina, tienen un mecanismo de acción poco conocido (figura 12). Varios estudios postulan su efecto dopaminérgico indirecto con la estimulación de la liberación de DA e inhibición de su recaptación celular [re-uptake]. Dado que la mayor parte de sus efectos adversos son similares a los observados con los anticolinérgicos, se propone también que su efecto benéfico podría depender de sus propiedades anticolinérgicas (48, 89).



Su uso se halla limitado a las formas leves de la enfermedad y, en ocasiones, como coadyuvante de la levodopaterapia. En Europa existen formas farmacéuticas de administración parenteral cuya utilidad radica en poder utilizarla en casos de descompensación aguda o cuando la vía oral se encuentra contraindicada (posoperatorio).

El clorhidrato de amantadina se presenta en comprimidos de 100 mg; la dosis habitual es de 200 mg/día. A diferencia de los anticolinérgicos, la amantadina resulta eficaz para controlar la aquinesia, sin ser comparable con la L-dopa. Existen observaciones no comprobadas que hablan de la desaparición del efecto terapéutico luego de 3 o 4 meses de su administración. Los efectos adversos son similares a los ocasionados con los anticolinérgicos, tanto en el nivel periférico como central, aunque de menor intensidad, de allí que se deben tener en cuenta las mismas precauciones. El edema de los miembros infériores y livedo reticularis también son efectos adversos que se observan con el uso de esta droga y que desaparecen con su suspensión (cuadro 14) (15, 89, 115, 169).

# VI. Fármacos de empleo asociado

En el cuadro 15 se resumen algunos de los fármacos que se utilizan asociados al tratamiento primario. Muchos de ellos se emplean para contrarrestar algunos de los efectos adversos observados con la levodopa, mientras que otros se indican para paliar una plétora de síntomas que presenta el paciente parkinsoniano y que

Cuadro 14. EFECTOS ADVERSOS DE LOS FARMACOS MAS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

	L-dopa	Agonistas DA	Deprenyl	Anticoli- nérgicos	Amanta dina
Disquinesias/					
distonías	++	/+	++	_	_
Síntomas		,			
gastrointestinales	+	+	_	_	
Trastornos psíquicos					
-Alucinaciones	+	++	+	+	+
—Delirio	+	+	· ·	++.	++
Trastornos mnésicos	_	_	_	++	_
Somnolencia	++	+/++	_	_	_
Insomnio	++	+	++	_	_
Hipotensión	+	++	++	_	_
Hipersexualidad	+	_	_	_	_
Diaforesis	+	_	_	_	_
Cefalea	_	+	_	_	_
Eritromelalgia	_	+	_	_	_
Arritmia cardíaca	+	+	_	_	_
Fibrosis pleural	_	+	_	_	_
Visión borrosa	_	_	_	++	_
Sequedad de mucosas	+	+ '	_	++	+
Prostatismo	_	_	_	++	+
Constipación	+	+	_	++	+ -
Edema de MMII	_	+	_	_	+
Livedo reticularis	_	_	_	_	+

Ausente

no responden al tratamiento de base. En su gran mayoría han sido mencionados en párrafos precedentes.

<sup>+</sup> Presente

<sup>++</sup> Intenso

Fármaco y NR	Indicaciones	Mecanismo de acción
Amitriptilina (Tryptanol, Uxen) Clomipramina Anafranil	Antidepresivo Insomnio	Tricíclico, inhibe la recaptación de DA, NA y 5-HT
Imipramina (Tofranil) Desimipramina	Antidepresivo Crisis aquinéticas	Tricíclico, inhibe recaptación de DA, NA y 5-HT
Baclofén (Lioresal)	Distonía matinal	Agonista GABA
Clonazepam (Rivotril)	Distonía matinal Insomnio	Agonista GABA Benzodiazepina, relajante muscular
Domperidona (Motilium, Euciton, Moperidona)	Náuseas y vómitos Vaciamiento gástrico más lento Hipotensión ortostática	Bloqueante DA periférico
Propranolol (Inderal)	Crisis sudoríparas	Beta-bloqueante
Valproato (Depakene, Logical)	Acatisia Síndrome de piernas inquietas	Agonista GABA
Ciproheptadina (Ciprovit, Periactín) Clozapina Lapenax	Trastornos psiquiátricos inducidos por L-dopa	Antagonista 5-HT

## VII. Vacaciones de medicación

Como se mencionó en párrafos anteriores, en ocasiones el paciente parkinsoniano bajo tratamiento con L-dopa presenta una serie de inconvenientes producto del uso crónico de este fármaco. Cuando se combina la presencia de efectos adversos, particularmente de tipo psiquiátrico, fluctuaciones complejas en el rendimiento terapéutico (*on-off* y "yo-yo") y disquinesias con pobre respuesta terapéutica, se hace difícil resolverlos mediante manipulaciones farmacológicas. Al intentar reducir el fármaco para mejorar los efectos adversos, el cuadro parkinsoniano empeora significativamente con gran angustia e incomodidad para el paciente. Es en estos casos de gran severidad que puede estar indicada la supresión temporaria de la medicación. Dos son los objetivos que se persiguen:

- a) Tratar de reinstaurar una respuesta terapéutica aceptable, con dosis menores que las usadas previamente.
- b) Llevar al paciente a un patrón de respuesta más simple y predecible (por ejemplo, de tipo fluctuación de fin de dosis) que permita entonces intentar manipulaciones farmacológicas sobre una base más comprensible.

Diversos son los fundamentos fisiopatológicos que tratan de explicar la utilidad de este recurso. Por un lado, cambios de tipo farmacodinámico que involucran modificaciones en la respuesta del receptor pre y postsináptico. El receptor DA sometido al efecto de la estimulación dopaminérgica crónica a partir de la DA generada por la L-dopa exógena sufriría fenómenos de desensibilización [down-regulation]. La supresión de la medicación restablecería el fenómeno de supersensibilidad perdido que permite una mayor eficacia de la DA de aporte exógeno. Por otro lado, la suspensión temporaria de la L-dopa haría que la 3-O-metildopa acumulada debido a su vida media más prolongada fuese "lavada" del organismo, y disminuyera así su competición con la L-dopa en su transporte a través de la BHE. Sin embargo, no existe una clara y definitiva demostración de la validez de estas explicaciones.

Los resultados obtenidos en las diversas series publicadas son variables. Alrededor de un 30 % de los pacientes no experimentan mejoría alguna. En algunos casos se logra, luego de la "vacación", reducir el requerimiento diario de L-dopa entre un 50-64 %, con una paralela reducción de los efectos colaterales e incluso, en pocos pacientes, mejoría en las fluctuaciones de rendimiento.

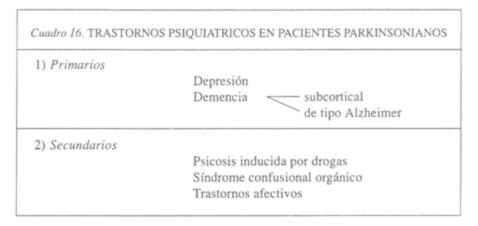
Es recomendable hacer las "vacaciones" de medicación con el paciente hospitalizado, bajo estricto cuidado y control médico y de enfermería, por los riesgos que entraña la suspensión de la medicación y por la posibilidad de que el paciente, por su severo compromiso motor, requiera alimentación por sonda nasogástrica, hidratación parenteral y asistencia quinésica postural y respiratoria. En pocos casos se han descrito cuadros de tromboflebitis y úlceras por decúbito. Como se mencionó en párrafos anteriores, la L-dopa puede suspenderse bruscamente, no así los anticolinérgicos. El tiempo que debe pasar el paciente sin medicación oscila entre 5-7 días. El paciente no alcanza su grado mayor de déficit hasta 2 o 3 días después de la suspensión de la L-dopa. Luego de cumplido este período, se reinicia la medicación a 1/4 o 1/3 de la dosis previa, tratando de lograr una dosificación

estable en el término de una semana. El beneficio obtenido con la "vacación" no es muy duradero; escaso número de pacientes mantiene su mejoría durante un período de 12-24 meses; la gran mayoría nota pérdida del beneficio entre 6-9 meses. Es preciso insistir en: 1) que este tipo de enfoque terapéutico debe realizarse únicamente con el paciente hospitalizado; 2) que puede ser de utilidad para un reducido número de pacientes cuidadosamente seleccionados; 3) que el riesgo implícito y la incomodidad y sufrimiento para el paciente es grande. Habiendo considerado estos factores y luego de un acuerdo con el paciente y su familia, sólo entonces se tomará esta decisión (36, 64, 88, 176).

#### TRASTORNOS PSIQUIATRICOS EN PACIENTES PARKINSONIANOS

Es interesante hacer notar que las perturbaciones psiquiátricas que revisten una gran variedad pueden deberse tanto a la misma enfermedad como ser parte de los efectos adversos inducidos por las drogas antiparkinsonianas.

En el cuadro 16 se resumen dichas perturbaciones.



Perspectivas futuras en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

- Complejos redox (dihidropiridina-piridinium) para la liberación sostenida y programada de L-dopa
- Agonistas DA selectivos (D1, D2, D3, D4, D4)
- Antagonistas DA selectivos (clozapina o símiles)
- Revertir patología a través de:
  - a) Implantes adrenales autólogos
  - b) Implantes fetales

- c) Microcápsulas con carga celular
- d) Vectores (fibroblastos, virus u otras células manipuladas genéticamente)
- Sinapsis electroquímicas
- Inhibidores de la COMT (por ejemplo, entacapone, nitecapone; ya en uso experimental clínico)
- Modulación de otros neurotransmisores (por ejemplo, ácido glutámico; bloqueantes de receptores glutamatérgicos NMDA o AMPA, tales como el MK 801 o el dextrometorfan)
- Proteger las neuronas sobrevivientes y retrasar progresión:
  - a) Antioxidantes IMAO selectivos Alfa-tocoferol (vitamina E)
  - b) Antagonistas de glutamato (ut supra)
  - Atrapadores de radicales libres Lazaroides
    - Aminocromanes
  - d) Quelantes del Fe
  - e) Gangliósidos
  - f) Factores tróficos (EGF, BDNF, etc.)

#### — Prevención:

- a) Evitar factores tóxicos potencialmente parkinsonígenos.
- Identificación de población de riesgo (con miras a instaurar terapias preventivas precoces).

# 1. Trastornos primarios

# Depresión

Como ya se mencionó en la "Introducción", es sumamente frecuente que se diagnostique por error un cuadro depresivo, que en realidad enmascara el incipiente comienzo de la enfermedad de Parkinson. De la misma manera, un porcentaje significativo de pacientes parkinsonianos hacen referencia a un síndrome depresivo sufrido, que en muchos casos antecedió a los signos de compromiso motor. Llamativamente, la prevalencia de síntomas depresivos es mayor que la esperada como respuesta realista a una enfermedad progresiva e incapacitante. En un reciente trabajo se halló que el 43 % de los pacientes parkinsonianos se encontraba

deprimido antes de la aparición de signos parkinsonianos típicos (116, 117). Este cuadro depresivo, que se acepta actualmente como parte de la enfermedad, se correlaciona de forma significativa con ciertos trastornos intelectuales y cognitivos. Estos cambios afectivos hallados en los pacientes parkinsonianos podrían formar parte de una constelación de síntomas psíquicos atribuibles a *trastornos subcorticales*, entre los que se cuentan, además de la depresión, mayor lentitud en los procesos intelectuales, disminución de la capacidad de manipular el conocimiento adquirido y leve compromiso de la memoria. Asimismo, se encontró un paralelismo entre la severidad del trastorno cognitivo y algunas de las perturbaciones motoras, especialmente bradiquinesia.

#### Demencia

En los últimos años, un creciente número de publicaciones hace referencia a la aparición de signos de demencia en pacientes parkinsonianos. La mayor sobrevida de los pacientes tratados ha sido quizá la causa que permite reconocer cada vez más signos de tipo demencial variable en estos últimos. Según Benson, la demencia es una pérdida adquirida o persistente de las funciones intelectuales, incluidas algunas o todas las siguientes actividades mentales: lenguaje, memoria, percepción, funciones cognitivas y afectividad.

En los pacientes parkinsonianos existen, aunque difíciles de cuantificar por los trastornos motores, signos de tipo demencial en porcentajes que se encuentran en alrededor de un 30 % de los casos (más, según algunas publicaciones). La prevalencia de este trastorno es de 5-6 veces mayor que en los controles de la misma edad y sexo. Aparentemente, sería más frecuente en pacientes de mayor edad y en aquellos con formas predominantes acinetorrígidas de la enfermedad. La depresión sería tan frecuente en pacientes con demencia como en aquellos sin ella, por lo que se postulan mecanismos patogenéticos diferentes para estos dos desórdenes psiquiátricos (20, 105).

Existe controversia respecto del significado que tiene la demencia en relación con el cuadro general. Varias hipótesis se han postulado: la coexistencia sin relación causal común de enfermedad de Alzheimer; la posibilidad de que fuese ésta un signo más de envejecimiento; de que la medicación pudiese ser la responsable, y por último de que la demencia fuese parte integrante de la enfermedad de Parkinson.

Desde los puntos de vista anatomopatológico y neurobioquímico, existen evidencias que apuntan a un compromiso cortical y subcortical en la génesis del cuadro demencial de la enfermedad de Parkinson. Por un lado se encuentran, en un porcentaje elevado de cerebros de pacientes parkinsonianos, cambios patológicos de tipo Alzheimer. Asimismo, recientes estudios bioquímicos pusieron en evidencia la reducción en los niveles de dopamina (DA) y somatostatina (ST) en la corte-

za cerebral de pacientes fallecidos con enfermedad de Parkinson. Ya mencionamos, en la fisiopatología, que existe un doble sistema dopaminérgico: a) mesoestriado, cuya lesión sería la responsable de los trastornos motores, y b) mesocorticolímbico, cuyo compromiso podría traer aparejados algunos de los trastornos cognitivos en discusión (3, 77, 78, 79).

Recientemente se ha jerarquizado el rol que le cabe al núcleo basal frontal de Meynert (núcleo colinérgico subcortical) en la patogenia de las alteraciones intelectuales de la demencia de Alzheimer y de la enfermedad de Parkinson. Existen, sin embargo, opiniones encontradas sobre el valor que tiene la despoblación neuronal de dicho núcleo en estos pacientes, en relación con los signos clínicos de demencia observados en ellos. Asimismo, se han publicado estudios bioquímicos que revelan una reducción significativa en la CAT (colina-acetil-transferasa), enzima de síntesis de la acetilcolina, en la corteza frontal y entorrinal de pacientes parkinsonianos con demencia (3, 35, 78, 131).

A pesar de la controversia existente acerca de este tema, es preciso rescatar, por un lado, el reconocimiento de un síndrome demencial que probablemente sea parte de la enfermedad, que combina, en ocasiones, características del síndrome demencial de tipo Alzheimer con las denominadas por Albert, demencia subcortical, y bradifrenia por la escuela francesa. Resta por ver el papel que juega cada una de las estructuras corticales y subcorticales en la génesis de estos trastornos (cuadro 17).

# Cuadro 17. DEMENCIA Y ENFERMEDAD DE PARKINSON (Cambios mentales atribuibles a trastornos subcorticales)

- Procesamiento intelectual más lento
- 2. Cambios afectivos y de personalidad
- 3. Disminución de la capacidad de manipular el conocimiento adquirido
- 4. Compromiso leve de la memoria

#### 2. Trastornos secundarios

Los trastornos secundarios de tipo psiquiátrico inducidos por drogas, que fueron mencionados al hablar de sus efectos adversos, se encuentran resumidos en el cuadro 18 (83). Todas las drogas antiparkinsonianas, incluyendo aquellas que actúan por mecanismos dopaminérgicos o los anticolinérgicos, son capaces de producir alguno de los fenómenos psiquiátricos detallados en el cuadro 18. Ante un cuadro psiquiátrico de características confusionales (delirio) o seudodemencial,

debe pensarse, en primer lugar, en los anticolinérgicos y, de ser posible, eliminarlos del régimen terapéutico. Es preciso tener en cuenta que los anticolinérgicos
deben ser retirados gradualmente, de ser posible, dado que crean gran dependencia
en los pacientes. Si, por el contrario, las manifestaciones psiquiátricas se encuadran en la llamada psicosis dopaminomimética, habrá que responsabilizar en primer lugar a los agonistas dopaminérgicos y en última instancia a la L-dopa. De ser
posible, reducir su dosis. Si la reducción de las drogas dopaminérgicas tuviese
como consecuencia un empeoramiento motor, existe en la actualidad el recurso de
utilizar clozapina. Este neuroléptico atípico ha demostrado ser altamente efectivo
en el manejo de la psicosis dopaminomimética, sin antagonizar los efectos benéficos de los antiparkinsonianos sobre la función motora. La clozapina debe ser
administrada en dosis bajas (25-75 mg/día) con la debida cautela y con un programa de fármaco-vigilancia por sus efectos hematológicos (neutropenia). Curiosamente, estudios recientes han demostrado que la clozapina no sólo no antagoniza
los efectos terapéuticos de los antiparkinsonianos, sino que además tiene efectos

## Cuadro 18. TRASTORNOS PSIQUIATRICOS SECUNDARIOS INDUCIDOS POR DROGAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

-Psicosis inducida por drogas

Precoz (antecedentes psiquiátricos)

Tardía

Ideación paranoide

- Ilusiones
- · Comportamiento inapropiado
- Alucinaciones con sensorio claro

Se halla relacionada con perturbaciones del sueño

Sueños vívidos Terrores nocturnos Pesadillas

Precedidas por:

- · Disrupción del sueño con fragmentación
- · Incremento del sueño diurno
- · Ausencia de husos de sueño
- Supresión variable del REM
- Incremento variable de mioclonías nocturnas

# -Síndrome confusional orgánico

- · Desorientación temporoespacial
- Agitación
- Delirio

beneficiosos sobre ellos. El mecanismo íntimo de acción de esta droga sobre la función dopaminérgica se encuentra en estudio (190, 194).

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Aellig, W. H. y Nüesch, E.: "Comparative pharmacokinetic investigations with tritium-labeled ergot alkaloids after oral and intravenous administrations in man", Int. J. Clin. Pharmacol., 15: 106-112, 1977.
- Agid, Y.; Bonnet, A. M.; Signoret, J. L. y Lhermitte, F.: "Clinical, Pharmacological and Biochemical approach of 'Onset' and 'End of dose' Dyskinesias", en Poirier, L. J.; Sourkes, T. L. y Berdard, P. J. (comps.), Advances in Neurology, Nueva York, Raven Press, 1979, págs. 401-410.
- Agid, Y.; Ruberg, M.; Dubois, B. y Javoy-Agid, F.: "Biochemical substrates of mental disturbances in Parkinson's Disease", en Hassler, R. G. y Christ, J. F. (comps.), Advances in Neurolgy, Nueva York, Raven Press, 1984, págs. 211-217.
- Agid, Y.; Javoy-Agid, F. y Glowinski, J.: "Hyperactivity of remaining dopaminergic neurons after partial destruction of the nigrostriatal dopaminergic system in the rat", *Nature New Biol.*, 245: 150-151, 1973.
- Agnati, L. F. y Fuxe, K.: "On the mechanism of the antiparkinsonian action of L-dopa and bromocriptine: a theoretical and experimental analysis of dopamine receptor sub-and supersensitivity", J. Neural Transm. (supl.) 16: 69-81, 1980.
- Arnt, J. y Hyttel, J.: "Differential inhibition by Dopamine D-1 and D-2 antagonists of circling behaviour induced by dopamine agonists in rats with unilateral 6-Hydroxydopamine lesions", Eur. J. Pharmacol., 102: 349-354, 1984.
- 7. Bacopoulos, N. G.: "Dopaminergic 3H-Agonist receptors in rat brain. New evidence on localization and pharmacology", *Life Sciences*, 11: 24-28, 1984.
- 8. Barbeau, A.: "Biochemistry of Parkinson's Disease: A research strategy", Can. J. Neurol. Sci., 34:307-315, 1984.
- 9. Barbeau, A.: "Etiology of Parkinson's Disease", Excerpta Medica, Int. Congr. Ser., 38: 152-153, 1961.
- 10. Barbeau, A.: "The pathogenesis of Parkinson's disease: A new hypothesis", Can. Med. Assoc. J., 87: 1242-1243, 1962.
- 11. Barbeau, A.: "The use of L-dopa in Parkinson's Disease: a 20 year follow up", Trends in Pharmacological Sciences, 2, 11: 297-299, 1981.
- Baumann, R. J.; Jameson, D.; McKean, H. E. y col.: "Cigarette smoking and Parkinson Disease; 1.A comparison of cases with matched neighbours", *Neurology*, 30: 839-843, 1980.
- Beasley, B. L.; Nutt, J. G.; Davenport, R. W. y Chase, T.: "Treatment with Tryptophan of Levodopa-associated psychiatric disturbances", Arch. Neurol., 37: 155-156, 1980.

- Birkmayer, W. y Hornykiewicz, O.: "Der L-Dioxyphenilalanin (L-Dopa) effekt bei der Parkinson-akinese", Wien. Klin. Wschr., 73: 787, 1961.
- 15. Birkmayer, W. y Riederer, P.: "Parkinson's Disease, Biochemistry, Clinical Pathology and Treatment", Viena, Springer-Verlag, 1983, págs. 89-152.
- Birkmayer, W. y Riederer, P., Youdim, M. B. H. y Linawer, W.: "The potentiation of the anti-akinetic effect after L-dopa treatment by an inhibitor of MAO-B, Deprenyl", J. Neural. Transm., 36: 303, 1975.
- Birkmayer, W.; Riederer, P. y Youdim, M. B. H.: "(-) Deprenyl in the treatment of Parkinson's disease", *Clinical Neuropharmacology*, 5, 2: 195-230, 1982.
- Bjoklund, A.; Schmidt, J. H. y Stenevi, U.: "Functional Reinnervation of the Neostriatum in the adult rat by use of intraparenchymal grafting of dissociated cell suspenssors from de substantia nigra", Cell Tissue Res., 212: 39-45, 1980.
- Bodor, N. y Farag, H. H.: "Improved delivery through biological membranes.
   Brain specific delivery of dopamine with a dihydropyridinepyridinium salt type redox delivery system", J. Med. Chem., 26: 528-534, 1983.
- Boller, F.; Mizutani, T.; Roessman, U. y Gambetti, P.: "Parkinson Disease, Dementia and Alzheimer Disease: Clinicopathological correlations", Ann. Neurol., 7: 329-335, 1980.
- 21. Burke, R. E. y Fahn, S.: "Pharmacokinetics of Trihexiphenidyl after acute and chronic administration", *Ann. Nerol.*, 12: 94, 1982.
- Burns, S. R.; Markey S.; Philips, J. N. y Chieueh, C.: "The neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the monkey and man", Can. J. Neurol. Sci., 11 (supl. 1): 166-168, 1984.
- Calne, D. B.: "How to use bromocriptine", Bermuda Symposium on Parkinson's Disease, 1984.
- Calne, D. B.: "Progress in Parkinson's Disease", N. Eng. J. Med., 310, 8: 523-524, 1984.
- Calne, D. B.: "The role of various forms of treatment in the management of Parkinson's Disease", Clin. Neuropharmacol., 5 (supl.) 1: 38-43, 1982.
- Calne, D. B. y Teychenne, P. F.: "Treatment of Parkinson with Bromocriptine", Lancet, 1355-1356, 1974.
- Calne, D. B.; Teychenne, P. F.; Claveria, L. E. y otros: "Bromocriptine in Parkinsonism", Brit. Med. J., 4: 442, 1974.
- Clough, C. G.; Bergman, K. y Yahr, M. D.: "Cholinergic and Dopaminergic mechanisms in Parkinson's Disease after long-term L-dopa administration", *Lancet*, 709-710, 1982.
- Coffey, C. E.; Ross, D. R.; Ferren, E. L. y otros: "Treatment of the 'on-off' phenomenon in Parkinsonism with Lithium carbonate", Ann. Neurol., 12: 375-379, 1982.
- Cohen, G.; Dembiec, D.; Mytilineou, C. y Heikkila, R. E.: "Oxygen radicals and the integrity of the Nigrostriatal tract", en Birkmayer, W. y Hornykiewicz,

- O. (comps.), Advances in Parkinsonism, Basilea, Ed. Roche, 1976, págs. 251-257.
- Cooper, D. R.; Marrel, C.; Testa, B. y otros: "L-dopa methyl-ester. A candidate for chronic systemic delivery of L-dopa in Parkinson's Disease", Clin. Neuropharmacol., 7, 1: 89-98, 1984.
- Corrodi, H.; Fuxe, K.; Hokfelt, T. y otros: "Effect of ergot drugs on central catecholamine neurons; evidence for a stimulation of central dopamine neurons", J. Parm. Pharmacol., 25: 409, 1973.
- 33. Cotzias, G. C.; Van Woert, M. y Schiffer, L. M.: "Aromatic aminoacids and modification of Parkinsonism", N. Engl. J. Med., 280: 374-379, 1967.
- 34. Davis, G. C.; Williams, A. C.; Markey, S. P. y otros: "Chronic parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues", *Psychiat. Res.*, 1: 249-254, 1979.
- Desmet, Y.; Ruberg, M.; Serdaru, M. y otros: "Confusion, dementia and anticholinergics in Parkinson's disease", J. Neurosurg. Psychiat., 45: 1161-1164, 1982.
- Direnfeld, L. K.; Feldman, R. G.; Alexander, M. P. y Kelly-Hayes, M.: "Is Ldopa drug holiday useful?", Neurology, 30: 785-788, 1980.
- 37. Duvoisin, R. C.: "Cholinergic-anticholinergic antagonism in parkinsonism", *Arch. Neurol.*, 17: 124-127, 1967.
- 38. Duvoisin, R. C.: "Management of patients who fail to respond to levodopa therapy", Clin. Neuropharmacol., 5 (supl.) 1: 13-18, 1982.
- 39. Duvoisin, R. C.: "Parkinson's disease, Acquired or Inherited?", Can J. Neurol. Sci., 11 (supl.) 1: 151-155, 1984.
- Duvoisin, R. C.: "The cause of Parkinson's disease", en Marsden, C. D. y Fahn, S. (comps.), Movement Disorders, Londres, Butterworth, 1982, págs. 8-24.
   Ehringer, H. y Hornykiewicz, O.: "Verteilung Von Noradrenalin und Dopami-
- Ehringer, H. y Hornykiewicz, O.: "Verteilung Von Noradrenalin und Dopamine (3-Hydroxytyramine) im Gehim des Menschen und ihr Verhalten bei Erkraungen des Extrapyramidalen System", Klin. Wschr., 38: 1236-1239, 1960.
- 42. Eisler, T.; Teravainen, H.; Nelson, R. y otros: "Deprenyl in Parkinson disease", *Neurology*, 31: 19-23, 1981.
- 43. Emanual, M. B.: "The pharmacology and clinical uses of domperidone", *Clin. Res. Rev.*, 3: 15-33, 1983.
- 44. Fahn, S.: "Fluctuations of disability in Parkinson's disease: pathophysiological aspects", en Marsden, C. D. y Fahn, S. (comps.), *Movement Disorders*, Londres, Butterworth, 1982, págs. 123-145.
- Fahn, S. y Bressman, S.: "Should levodopa therapy for Parkinsonism be started early or late? Evidence against early treatment", Can. J. Neurol. Sci., 11 (supl. 1): 200-205, 1984.
- Fahn, S. y Calne, D. B.: "Considerations in the management of parkinsonism", Neurology, 28: 5-7, 1978.

- Fahn, S.; Cote, L. J.; Snider, S. R. y otros: "The role of bromocriptine in the treatment of parkinsonism", Neurology, 29: 1077-1083, 1979.
- 48. Flores, J.: "Farmacología de los movimientos anormales", en Flores, J. y Martínez Lage, J. M. (comps.), *Neurofarmacología fundamental y clínica*, Pamplona, Ediciones Universidad de Navarra, 1983, págs. 409, 439.
- Forno, L.: "Pathology of Parkinson's Disease", en Marsden, C. D. y Fahn, S. (comps.), Movement Disorders, Londres, Butterworth, 1982, págs. 25-40.
- Friis, M. L.; Paulson, O. B.; y Hertz, M. M.: "Transfer of bromocriptine across the blood-brain barrier in man", *Acta Neurol. Scandinav.*, 59: 88-95, 1979.
- Fuxe, K.: "Catecholaminergic systems and co-transmision in the Basal Ganglia", Bermuda Symposioum Parkinson's Disease, 1984.
- Fuxe, K.; Schwarcz, R.; Agnati, L. y otros: "Actions of ergot derivatives at dopamine synapses", en Fuxe, K. y Calne, D. B. (comps.), *Dopaminergic* ergot derivatives and motor function, Oxford, Pergamon Press, 1979, págs. 141-156.
- Gershanik, O. S.: "Enfermedades extrapiramidales", en Azcoaga, J. E. (comp.), Avances en neurología, Buenos Aires, Ed. Científica-Interamericana, 1984, págs. 172-195.
- Gershanik, O. S.: "Receptores dopaminérgicos, correlaciones clínico-farmacológicas", en Obeso, J. (comp.), Enfermedad de Parkinson y movimientos anormales, Pamplona, EUNSA, 1986, vol. 1, pág. 23-28.
- Gershanik, O. S. y Alvarez, F.: "Clonazepam en el tratamiento de fenómenos distónicos en los parkinsonianos", Revista Neurológica Argentina, 8, 1: 63, 1982.
- Gershanik, O. S.; Heikkila, R. E. y Duvoisin, R. C.: "Behavioural correlations of dopamine receptor activation", *Neurology*, 33: 1489-1492, 1983.
- Gershanik, O. S.; Heikkila, R. E. y Duvoisin, R. C.: "Effects of dopamine depletion on rotational behavior to dopamine agonists", *Brain Res.*, 261: 358-360, 1983.
- Gershanik, O. S.; Heikkila, R. E. y Duvoisin, R. C.: "The role of serotonin neurons in the action of L-dopa in an animal model of Parkinsonism", *Neurology*, 29: 553, 1979.
- Gershanik, O. S. y Leist, A.: "El rol de la bromocriptina en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson", La Prensa Médica Argentina, 69, 17: 725-730, 1982.
- Gershanik, O. S. y Leist, A.: "Juvenile onset Parkinson's disease", en Jahr, M.D. y Bergman, K.S. (comps.), *Advances in Neurology*, Nueva York, Raven Pres, 1987, págs. 213-216.
- Gershanik, O. S.; López, C.; Furlan, C. M. y Cammarota, A.: "Lisuride, una ergolina de posible utilidad en el tratamiento de parkinsonianos", Revista Neurológica Argentina, 8, 1: 63, 1982.

- Gervás, J. J.; Murada, V.; Bazán, E. y otros: "Effects of 3-OM-dopa on monoamine metabolism in rat brain", Neurology, 33: 278-282, 1983.
- 63. Glantz, R.; Goetz, C. G.; Nausieda, P. A. y otros: "The effect of Bromocriptine (BCT) on the on-off phenomenon", J. Neural Transm., 52: 41-47, 1981.
- Goetz, C. G.; Tanner, C. M. y Kawans, H. L.: "Drug Holiday in the management of Parkinson Disease", Clin. Neuropharmacol., 5, 4: 351-364, 1982.
- 65. Goetz, C. G.; Tanner, C. M.; Glantz, R. y Klawans, H. L.: "Pergolide in Parkinson's Disease", Arch. Neurol., 40: 785-787, 1983.
- 66. Gopinathan, G.; Teravainen, H.; Dambrosia, J. M. y otros: "Lisuride in parkinsonism", *Neurology*, 31: 371-376, 1981.
- 67. Grandas Perez, F. J.; Jenner, P. G.; Nomoto, M. y otros: "(+)-4-Propyl-9-Hydroxynaphtoxazine in Parkinson's Disease", *The Lancet*, abril 19: 906, 1986.
- Hakim, A. M. y Mathiesoon, G.: "Dementia in Parkinson Disease: A neuropathologic Study", Neurology, 29: 1209-1214, 1979.
- Haase, H. J.; Kaumeier, H.; Schwarz, A. y otros: "Domperidone: A preliminary evaluation of a potencial antiemetic", *Current Therapeutic Research*, 23, 6: 702-705, 1978.
- Hasan, F. y Leonard, B. G.: "Studies on the action of Sulpiride on dopamine receptors in the rat brain in vivo", Neuropharmacology, 20: 1327-1330, 1981.
- Hefti, F.; Melamed, E. y Wurtman, R. L.: "The site of dopamine formation in rat striatum after L-dopa administration", J. Pharmacol. Exp. Ther., 217, 1: 189-197, 1980.
- Hoehn, M.: "Long term experience with levodopa in the treatment of Parkinson's Disease", Simposio Internacional sobre Enfermedades Extrapiramidales, Buenos Aires, 1985.
- Hornykiewicz, O.: "Brain neurotransmitter changes in Parkinson's disease", en Marsden, C. D. y Fahn, S. (comps.), Movement Disorders, Londres, Butterworth, 1982, págs. 41-58.
- Hornykiewicz, O.: "Compensatory biochemical changes at the striatal dopamine synapse in Parkinson's disease. Limitations of L-dopa therapy", en Poirier, L. J., Sourkes, T. L. y Bedard, P. J. (comps.), Advances in Neurology, Nueva York, Raven Press, 1979.
- 75. Hyttel, J.: "SCH-23390, The first selective D-1 dopamine antagonist", *Eur. J. Pharmacol.*, 91: 153-154, 1983.
- 76. Jankovic, J.: "Management of motor side effects of chronic levodopa therapy", Clin. Neuropharmacol., 5 (supl.) 1: 19-28, 1982.
- 77. Javoy-Agid, F. y Agid, Y.: "Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease?", *Neurology*, 30: 1326-1330, 1980.
- Javoy-Agid, F.; Ruberg, M.; Taque, H. y otros: "Biochemical neuropathology of Parkinson's disease", en Hassler, R. G. y Christ, J. F. (comps.), *Advances in Neurology*, Nueva York, Raven Press, 1984.

- Javoy-Agid, F.; Ruberg, M.; Hirsch, E. y otros: "Recent progress in the neurochemistry of Parkinson's disease", Bermuda Symposium on Parkinson's disease. 1984.
- Jenner, P.; Shechy, M. y Marsden, C. D.: "Noradrenaline and 5-hydroxytryptamine modulation of brain dopamine function: implications for the treatment of Parkinson's disease", Br. J. Clin. Pharmac., 15: 277-289, 1983.
- 81. Joseph, C.; Chassan, J. B. y Koch, M. L.: "Levodopa in Parkinson Disease: A long-term appraisal of mortality", *Ann. Neurol.*, 3: 116-118, 1978.
- 82. Kebabian, J. W. y Calne, D. B.: "Multiple receptors for dopamine", *Nature*, 277: 93-96, 1979.
- 83. Klawans, H.: "Behavioral alterations and the therapy of Parkinsonism", *Clin. Neuropharmacol.*, 5 (supl.) I: 29-37, 1982.
- Klawans, H.: "What to do when Sinemet fails: Part one", Clin. Neuropharmacol., 7, 2: 121-133, 1984.
- Knoll, J.: "The possible mechanism of action of (-) deprenyl in Parkinson's disease", J. Neural. Transm, 43: 177, 1978.
- Knoll, J.; Ecsery, Z.; Kelemen, K. y otros: "Phenylisopropylmethylpropinylamine (E-250), a new spectrum psychic energizer", Arch. Int. Pharmacodyn., 155: 154, 1965.
- 87. Kolata, G.: "Grafts correct brain damage", Science, 217: 342-344, 1982.
- 88. Kofman, O. S.: "Are levodopa 'drug-holiday' justified?", Can. J. Neurol. Sci., 11: 206-209, 1984.
- Lang, A.: "Treatment of Parkinson's disease with agents other than levodopa and dopamine agonists: Controversies and new approaches", Can. J. Neurol. Sci., 11 (supl.) 1: 210-220, 1984.
- Lang, A. E.; Quinn, N.; Brincat, S. y otros: "Pergolide in late-stage Parkinson disease", Ann. Neurol., 12: 243-247, 1982.
- Lang, A. E.; Sheehy, M. P.; Quinn, N. y otros: "Lisuride and pergolide in Parkinson's disease", en Fahn, S., Calne, D. B. y Shoulson, I. (comps.), Advances in Neurology, Nueva York, Raven Press, 1983, págs. 109-120.
- Langston, W. y Ballard, P.: "Parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP): Implications for treatment and the pathogenesis of Parkinson's disease", Can. J. Neurol. Sci., 11 (supl.) 1: 160-165, 1984.
- Langston, J. W.; Ballard, P.; Tetrud, J. W. e Irwin, I.: "Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine analog synthesis", *Science*, 219: 979-980, 1983.
- Langston, J. W.; Forno, L. S.; Rebert, C. S. e Irwin, I.: "Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP)", *Brain Res.*, 292: 390-394, 1984.
- Lau, A. N. K. y Miller, L.L.: "Electrochemical behavior of a dopamine polymer, Dopamine release as a primitive analogue of a synapse", J. Am. Chem. Soc., 105: 5271-5277, 1983.

- Lees, A. J.; Shaw, K. M.; Kohout, L. J. y otros: "Deprenyl in Parkinson's disease", Lancet, 2: 791-796, 1977.
- Leibowitz, M.; Lieberman, A. N.; Neophytides, A. y otros: "The effects of pergolide on the cardiovascular system of 40 patients with Parkinson's disease", en Fahn, S., Calne, D. B. y Shoulson, I., Advances in Neurology, Nueva York, Raven Press, 1983, págs. 121-130.
- Lesser, R. P.; Fahn, S.; Snider, S. R. y otros: "Analysis of the clinical problems in parkinsonism and the complications of long-term levodopa therapy", *Neurology*, 29: 1253-1260, 1979.
- LeWitt, P. A.; Burns, R. S. y Calne, D. B.: "Lisuride treatment in Parkinson's disease: Clinical and Pharmacokinetic studies", en Fahn, S., Calne, D. B. y Shoulson, I. (comps.), Advances in Neurology, Nueva York, Raven Press, 1983, págs. 131-140.
- LeWitt, P. A.; Gopinathan, G.; Ward, C. D. y otros: "Lisuride versus bromocriptine treatment in Parkinson's disease: A double-blind study", *Neurology*, 32: 69-72, 1982.
- 101. LeWitt, P. A.; Miller, L.; Insel, T. y otros: "Tyrosine hydroxylase cofactor in Parkinsonism", Abstracts VII International Symposium on Parkinson's disease, Francfurt, 1982, pág. 83.
- 102. Lieberman, A. N.; Goldstein, M. y Leibowitz, M.: "Long-term treatment with pergolide: Decreased efficacy with time", *Neurology*, 34: 223-226, 1984.
- 103. Lieberman, A. N. y Goldstein, M.: "Treatment of avanced Parkinson's disease with dopamine agonists", en Marsden, C. D. y Fahn, S. (comps.), Movement Disorders, Londres, Butterworth, 1982, págs. 146-165.
- 104. Lieberman, A. N.; Gopinathan, G.; Hassouri, H. y otros: "Should Dopamine agonists be given early or late? A review of nine years experience with Bromocriptine", Can. J. Neurol. Sci., 11 (supl.) 1: 233-237, 1984.
- 105. Lieberman, A. N.; Dziatolowski, M.; Kupersmith, M. y otros: "Dementia in Parkinson disease", *Ann. Neurology*, 6: 355-359, 1979.
- Lieberman, A. N.; Kupersmith, M.; Gopinathan, G. y otros: "Bromocriptine in Parkinson disease: Further studies", *Neurology*, 29: 363-369, 1979.
- 107. Lieberman, A.; Kupersmith, M.; Neophytides, A. y otros: "Long-term efficacy of bromocriptine in Parkinson disease", Neurology, 30: 518-523, 1980.
- 108. Lieberman, A. N.; Neophytides, A.; Lieibowitz, M. y otros: "Comparative efficacy of pergolide and bromocriptine in patients with Parkinson's disease", en Fahn, S., Calne, D. B. y Shoulson, I. (comps.), Advances in Neurology, Nueva York, Raven Press, 1983, págs. 95-108.
- Mann, D. M. A. y Yates, P. O.: "Pathogenesis of Parkinson's disease", Arch. Neurol., 39: 545-549, 1982.
- 110. Markham, C. H. y Diamond, S. G.: "Evidence to support early levodopa therapy in Parkinson disease", *Neurology*, 31: 125-131, 1981.

- Markstein, R.: "Neurochemical effects of some ergot derivatives: A basis for their antiparkinson actions", J. Neural. Transm., 51: 39-59, 1981.
- Markstein, R. y Herrling, P. L.: "The effect of bromocriptine on rat striatal adenylate cyclase and rat brain monoamine metabolism", *J. Neurochem.*, 31: 1163-1172, 1978.
- 113. Martin, G. E.; Williams, M.; Pettibone, D. J. y otros: "Pharmacologic profile of a novel potent direct-acting dopamine agonist, (+)-4-propyl-9-hydroxynaphtoxazine [(+)-PHNO]", J. Pharmacol. Exp. Ther., 230, 3: 569-576, 1984.
- 114. Martínez Lage, J. M.: Comunicación personal, 1983.
- 115. Martínez Lage, J. M.: "Terapéutica de la enfermedad de Parkinson y de otros síndromes acineto-rígidos", en Florez, J. y Martínez Lage, J. M. (comps.), Neurofarmacología fundamental y clínica, Pamplona, Ediciones Universidad de Navarra, 1983, cap. 17: 441-477.
- Mayeux, R.; Stern, Y.; Cote, L. y Williams, J. B. W.: "Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease", *Neurology*, 34: 642-646, 1984.
- 117. Mayeux, R.; Sern, Y.; Rosen, J. y Leventhal, J.: "Depression, intelectual impairment and Parkinson disease", *Neurology*, 31: 645-650, 1981.
- 118. Marsden, C. D.: "Basal Ganglia Disease", Lancet, 1141-1146, 1982.
- Marx, J. L.: "Transplants as guides to brain development", Science, 217: 340-342, 1982.
- McGeer, P. L.; Eccles, J. C. y McGeer, E. G.: Molecular Neurobiology of the Mammalian Brain, Nueva York, Plenum Press, 1978.
- 121. McGeer, E.; Staines, W. y McGeer, P.: "Neurotransmitters in the Basal Ganglia", Can. J. Neurol. Sci., 11 (supl.) 1: 89-99, 1984.
- 122. Melamed, E.: "Early-morning dystonia", Arch. Neurol., 36: 308-310, 1979.
- Melamed, E.; Hefti, F.; Pettibone, D. J. y otros: "Aromatic l-aminoacid decarboxylase in rat corpus striatum: implications for action of 1-dopa in parkinsonism", Neurology, 31: 651-655, 1981.
- 124. Melamed, E.; Globus, M.; Friedlander, E. y Rosenthal, J.: "Chronic 1-dopa administration decreases striatal accumulation of dopamine from exogenous 1-dopa in rats with intact nigrostriatal projections", *Neurology*, 33: 950-953, 1983.
- 125. Melo Souza, S. E.: "Flunarizina, parkinsonismo e depressão", Resumos XI congresso brasileiro de neurología, Goiania, 1984, pág. 39.
- Mortimer, J. A.; Pirozzolo, F. J.; Hansch, E. C. y Webster, D. D.: "Relationship of motor symptoms to intelectual deficits in Parkinson disease", *Neuro*logy, 32: 133-137, 1982.
- 127. Muenter, M.: "Should levodopa therapy be started early or late?", Can. J. Neurol. Sci., 11 (supl.) 1: 195-199, 1984.
- 129. Muenter, M. D.; Sharpless, N. S.; Tyce, G. M. y Darley, F. L.: "Patterns of

- dystonia (I-D-I and D-I-D) in response to 1-dopa therapy for Parkinson's disease", Mayo Clin. Proc., 52: 163-174, 1977.
- 130. Muenter, M. D. y Tyce, G. M.: "L-dopa therapy of Parkinson's disease: Plasma 1-dopa concentration, therapeutic response, and side effects", Mayo Clin. Proc., 46: 231-239, 1971.
- 131. Nakano, I. e Hirano, A.: "Parkinson's disease: Neuron loss in the nucleus basalis without concomitant Alzheimer's disease", Ann. Neurol., 15: 415-418, 1984.
- 132. Narabayashi, H.; Kondo, T.; Nagatsu, T. y otros: "L-threo-3, 4-dihydroxy-phenylserine (1-threo-dops) for freezing symptom in parkinsonism", Abstracts VII International Symposium of Parkinson's disease, Francfort, 1982, pág. 106.
- Nausieda, P. A.; Weiner, W. J. y Klawans, H. L.: "Dystonic foot response of parkinsonism", Arch. Neurol., 37: 132-136, 1980.
- 134. Nausieda, P. A.; Weiner, W. J.; Kaplan, L. R. y otros: "Sleep disruption in the course of chonic levodopa therapy: An early feature of the levodopa psychosis", Clin. Neuropharmacol., 5, 2: 183-194, 1982.
- Nutt, J. G. y Fellman, J. H.: "Pharmacokinetics of levodopa", Clin. Neuropharmacol., 7, 1: 35-49, 1984.
- Nutt, J. G.; Woodward, W. R.; Hammerstad, J. P. y otros: "The 'On-Off' phenomenon in Parkinson's disease", N. Engl J. Med., 310, 8: 483-488, 1984.
- 137. Obeso, J. A.; Luquin, M. R. y Martínez Lage, J. M.: "Lisuride infusion pump: A device for the treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease", *The Lancet*, marzo 1, nº 8479: 467-470, 1986.
- 138. Parkes, D.: "Bromocriptine", Adv. Drug Res., 12: 247-344, 1977.
- Parkes, J. D.; Schacter, M.; Marsden, C. D. y otros: "Lisuride in Parkinsonism", Ann. Neurol., 9: 48-52, 1981.
- 140. Perlow, M.; Freed, W. J.; Hoffer, B. J. y otros: "Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of the nigrostriatal dopamine system", *Science*, 204: 643-647, 1979.
- 141. Pletscher, A. y Bartholini, G.: "Selective rise in brain dopamine by inhibition of extracerebral levodopa decarboxylation", Clin. Pharmacol. Ther., 12, 2, 2: 344-352, 1970.
- 142. Quinn, N.; Illas, A.; Lhermitte, F. y Agid, Y.: "Bromocriptine and domperidone in the treatment of Parkinson disease", *Neurology*, 31: 662-667, 1981.
- Quinn, N.; Parkes, J. D. y Marsden, C. D.: "Complicated response fluctuation in Parkinson's disease: Response to intravenous infusion of Levodopa", *Lancet*, 412-415, 1982.
- 144. Quinn, N.; Parkes, J. D. y Marsden, C. D.: "Control of on/off phenomenon by continuous intravenous infusion of levodopa", *Neurology*, 34: 1131-1136, 1984.
- 145. Rascol, A.; Montastruc, J. L. y Rascol, O.: "Should Dopamine agonists be

- given early or late in the treatment of Parkinson's Disease?", Can. J. Neurol. Sci., 11 (supl.) 1: 229-232, 1984.
- 146. Rabey, J. M.; Passeltiner, P.; Markey, K. y otros: "Stimulation of pre-and postsynaptic dopamine receptors by an ergoline and by a partial ergoline", *Brain Res.*, 225: 347-356, 1981.
- 147. Rajput, A. H.: "Epidemiology of Parkinson's Disease", Can J. Neurol. Sci., 11 (supl.) 1: 156-159, 1984.
- 148. Rajput, A. H. y Kurland, L. T.: "Dementia in Parkinsonism, an epidemiological study", Abstracts VII International Symposium on Parkinson's Disease, Francfort, 1982, pág. 41.
- 149. Rajput, A.H., Offord, K.P., Beard, C.M. y Kurland, L.T.: "Epidemiology of Parkinsonism: Incidence, Classification and Mortality", Ann. Neurol., 16: 278-282, 1984.
- Reches, A. y Fahn, S.: "3-O-Methyldopa blocks dopa metabolism in rat corpus striatum", Ann. Neurol., 12: 267-271, 1982.
- Reches, A.; Wagner, H. R.; Jackson-Lewis, V. y otros: "Chronic levodopa or pergolide administration induces down-regulation of dopamine receptors in denervated striatum", *Neurology*, 34: 1208-1212, 1984.
- Rinne, U. K.: "Brain Neurotransmitter receptors in Parkinson's Disease", en Marsden, C. D. y Fahn, S. (comps.), Movement Disorders, Londres, Butterworth, 1982, págs. 59-74.
- Rinne, U. K.: "How to use Bromocriptine", Bermuda Symposium on Parkinson's Disease, 1984.
- Rivera-Calimlin, L.; Tandon, D.; Anderson, F. y Joynt, R.: "The clinical picture and plasma levodopa metabolite profile of Parkinsonian nonresponders", *Arch. Neurol.*, 34: 228-232, 1977.
- 155. Ruberg, M.; Ploska, A. Javoy-Agid, F. y Agid, Y.: "Muscarinic binding and choline acetyltransferase activity in parkinsonian subjects with reference to dementia", *Brain Res.*, 232: 129-139, 1982.
- 156. Schacter, M.; Bedard, P.; Debono, A. G. y otros: "The role of D-1 and D-2 receptors", *Nature*, 286: 157-159, 1980.
- Schuurkes, J. A. J. y Van Nueten, J. M.: "Is dopamine an inhibitory modulator of gastrointestinal motility?", Scand. J. Gastroenterol., 67 (supl.) 16: 33-36, 1981.
- Schwab, R. S.; England, A. C.; Poskanzer, D. C. y Young, R. R.: "Amantadine in the treatment of Parkinson's disease", J. Amer. Med. Assn., 208: 1168-1172, 1969.
- Schwarcz, R.; Creese, I.; Coyle, J. T. y Snyder, S. H.: "Dopamine receptors localized on cerebral cortical afferents to rat corpus striatum", *Nature*, 271: 766-768, 1978.
- 160. Schacter, M.; Marsden, C. D.; Parkes, J. D., y otros: "Deprenyl in the mana-

- gement of response fluctuations in patients with Parkinson's disease on levodopa", J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 43: 1016-1021, 1980.
- 161. Silbergeld, E. K.; Hruska, R. E.; Weir, R. y Kennedy, S. W.: "Dopaminergic and serotoninergic effects of ergot drugs", en Fuxe, K. y Calne, D. B. (comps.), *Dopaminergic ergot derivatives and motor function*, Oxford, Pergamond Press, 1979, págs. 223-235.
- Spencer, S. E. y Wooten, G. F.: "Altered pharmacokinetics of L-dopa metabolism in rat striatum deprived of dopaminergic innervation", *Neurology*, 34: 1105-1108, 1984.
- 163. Stern, G. M. y Lees, A. J.: "Sustained Bromocriptine therapy in 50 previously untreated patients with Parkinson's disease", en Fahn, S., Calne, D. B. y Shouls, I. (comps.), Advances in Neurology, Nueva York, Raven Press, 1983, págs. 17-21.
- 164. Stoof, J. C. y Kebabian, J. W.: "Opposing roles for D-1 and D-2 dopamine receptors in efflux of cyclic AMP from rat neostriatum", *Nature*, 294: 366-368, 1981.
- 165. Studler, J. M.; Javoy-Agid, F.; Cesselin, F. y otros: "CCK-8 immunoreactivity distribution in human brain: selective decrease in the substantia nigra from parkinsonian patients", *Brain Res.*, 243: 176-179, 1982.
- Sweet, R. D.; McDowell, F. H.; Feigenson, J. S. y otros: "Mental symptoms in Parkinson's disease during chronic treatment with levodopa", *Neurology*, 26: 305-310, 1976.
- Teychenne, P. F.; Bersrud, D.; Racy, A. y otros: "Bromocriptine: Low-dose therapy in Parkinson's disease", Neurology, 32: 577-583, 1982.
- 158. Thomson, A. F.; Gershanik, O. S.; Lahitou, R. E. y otros: "Nuestra experiencia en el tratamiento prolongado de los parkinsonismos con la asociación Ldopa/alfa metil dopa hidrazina", Revista Neurológica Argentina, 2, 3: 343-349, 1976.
- Timberlake, W. H. y Vance, M. A.: "Four-year treatment of patients with Parkinsonism using Amantadine alone or with Levodopa", Ann. Neurol., 3: 119-128, 1978.
- 170. Toffano, G.; Savoimi, G.; Moroni, f. y otros: "GMI ganglioside stimulates regeneration of dopaminergic neurons in the central nervous system", *Brain Res.*, 261: 163-166, 1983.
- 171. Tsuruta, K.; Frey, E. A.; Grewe, C. W. y otros: "Evidence that LY-141865 specifically stimulates the D-2 dopamine receptor", Nature, 292: 463-465, 1981.
- 172. Wachtel, H. y Dorow, R.: "Dual action on central dopamine function of Transdihydrolisuride, a 9, 10-dihydrogenated analogue of the ergot dopamine agonist Lisuride", *Life Sciences*, 32: 421-432, 1983.
- 173. Walaas, S. I.; Asward, D. W. y Greengard, P.: "A dopamine and cyclic AMP-regulated phosphoprotein enriched in dopamine innervated brain regions", *Nature*, 301: 69-71, 1983.

- 174. Ward, C. D.; Duvoisin, R.; Ince, S. E. y otros: "Parkinson's disease in 65 pair of twins and in a set of quadruplets", *Neurology*, 33: 815-824, 1983.
- 175. Ward, C. D.; Trombley, I. K.; Calne, D. B. y Kopin, I. J.: "L-dopa decarboxylation in chronically treated patients", *Neurology*, 34: 198-201, 1984.
- Weiner, W. J.; Koller, W. C.; Perlik, S. y otros: "Drug holiday and management of Parkinson disease", Neurology, 30: 1257-1261, 1980.
- Weiner, W. J.; Kramer, J.; Nausieda, P. A. y Klawans, H.: "Paradoxical response to dopaminergic agents in Parkinsonism", Arch. Neurol., 35: 453-455, 1978.
- 178. Wetmur, J. G.; Schwartz, J. y Elizan, T.: "Nucleic acid homologs studies of viral nucleic acids in idiopathic Parkinson's disease", Arch. Neurol., 36: 462-464, 1979.
- Whitehouse, P. J.; Hedreen, J. C.; White, C. L. y Price, D. L.: "Basal fore-brain neurons in the dementia of Parkinson Disease", *Ann. Neurol.*, 13: 243-248, 1983.
- 180. Yahr, M. D.: "Evaluation of long-term therapy in Parkinson's disease: Mortality and therapeutic efficacy", en Birkmayer, W. y Hornykiewicz, O. (comps.), Advances in Parkinsonism, Basilea, Editiones Roche, 1976, págs. 444-455.
- Yahr, M. D.: "Limitations of long-term use of antiparkinson drugs", Can. J. Neurol. Sci., 11 (supl.), 1: 191-195, 1984.
- 182. Armstrong, M.; Daly, A. K.; Cholerton, S.; Bateman, D. N.; Idle, J. R.: "Mutant Debrisoquine hydroxylation genes in Parkinson's disease", *Lancet*, 339: 1017-1018, 1992.
- Barbeau, A.; Roy, M.: "Uneven prevalence of Parkinson's Disease in the province of Quebec", Can. J. Neurol Sci., 12: 169, 1985.
- 184. Chase, T. N.; Baronti, F.; Fabbrini, G.; Heuser, I. J.; Juncos, J. I.; Mouradian, M. M.: "Rationale for continuous dopaminomimetic therapy of Parkinson's disease", Neurology, 39 (suppl. 2) 7-10, 1989.
- 185. Cohen, G.: "Oxygen radicals and Parkinson's disease", en Oxygen radicals, and tissue injury, editado por Halliwell B., Bethesda, M. D., Federation of American Societies for Experimental Biology, 1987, págs. 130-135.
- 186. Dexter, D. T.; Wells, F. R.; Vidailhet, M.; Ruberg, M.; Agid, F.; Agid, y otros: "Decreased ferritin levels in brain in Parkinson's disease", *J. Neurochem.*, 52: 1830-1836, 1989.
- 187. Dexter, D. T.; Carayon, A.; Vidailhet, M.; Ruberg, M.; Agid, F.; Agid y otros: "Decreased ferritin levels in brain in Parkinson's disease", *J. Neurochem.*, 55: 16-20, 1990.
- 188. Fearnley, J. M.; Lees, A. M.: "Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity", *Brain*, 114 2283-2301, 1991.
- 189. Flaherty, A. W.; Graybiel, A. M.; "Anatomy of the basal ganglia", en Marsden, C. D., Fahn, S. (comps.), *Movement Disorders 3*, Oxford, Butterworth-Heinemann, 1994, págs. 3-27.

- Friedman, J. H.; Lannon, M. C.: "Clozapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease", Neurology, 39: 1219-1221, 1989.
- 191. Gershanik, O. S.; García, S.: "A sustained release formulation of L-Dopa as 'add-on' therapy in the treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease", *Functional Neurology*, 4 (supl.): 61-66, 1990.
- 192. Gibb, W. R. G.; Less, A. J.: "Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal sub-populations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's disease", J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 54: 388-396, 1991.
- 193. Golbe, L. I.; Di Iorio, G.; Bonavita, V.; Miller, D. C.; Duvoisin, R. C.: "A large kindred with autosomal dominant Parkinson's disease", *Ann. Neurol.*, 27: 276-282, 1990.
- 194. Gómez Arévalo, G.; Gershanik, O.: "Modulatory effect of Clozapine on Levodopa response in Parkinson's disease-A Preliminary Study", Movement Disorders, 8 (3): 349-354, 1993.
- 195. Hirsch, E.; Graybiel, A. M.; Agid, Y.: "Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease", *Nature*, 334: 345-348, 1988.
- 196. Hutton, J. T.; Morris, J. L.; Bush, D. F.; Smith, M. E.; Liss, C. L.; Reines, S.: "Multicenter controlled study of Sinemet CR vs. Sinemet (25/100) in advanced Parkinson's disease", *Neurology*, 39 (supl. 2): 67-73, 1989.
- 197. Jenner, P.; Dexter, D. T.; Sian, J.; Schapira, A. H. V.; Marsden, C. D.: "Oxidative stress as a cause of nigral cell death in Parkinson's disease and incidental Lewy body disease", *Ann. Neurol.*, 32: S82-S87, 1992.
- 198. Johnson, W. G.; Hodge, S. E.; Duvoisin, R.: "Twin studies and the genetics of Parkinson's disease-a reappraisal", *Mov. Disord*, 5: 187-194, 1990.
- 199. Li, S. C.; Schoenberg, B. S.; Wang, C. C.; Cheng, X, Rui, D.; Bolis, C. L. y otros: "A prevalence survey of Parkinson's disease and other movement disorders in the People Republic of China", Arch. Neurol., 41: 655-657, 1985.
- 200. Mark, M. H.; Burn, D. J.; Playford, E. D. y otros: "Parkinson's disease and twins: an 18F-dopa PET study", Neurology, 41 (supl.1): 255, 1991.
- 201. McGeer, P. L.; Itagaki, S.; Akiyama, H.; MxGeer, E. G.: "Rate of cell death in parkinsonism indicates active neuropathological process", *Ann. Neurol.*, 26: 574-576, 1989.
- Nicklas, W. J.; Vyas, I.; Heikkila, R. E.: "Inhibition of NADH-linked oxidation in brain mitochondria by MPP+, a metabolite of the neurotoxin MPTP", *Life Sci.*, 36: 2503-2508, 1985.
- Olanow, C. W.: "Oxidation reactions in Parkinson's disease", Neurology, 40 (supl. 3): 32-37, 1990.
- 204. Parkinson Study Group: "Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease", *Neurosci. Lett.*, 33: 305-310, 1982.
- 206. Rajput, A. H.; Uitti, R. J.; Stern, W. y otros: "Geography, drinking water che-

- mistry, pesticides and herbicides and the etiology of Parkinson's disease", Can. J. Neurol. Sci., 14: 414-418, 1987.
- Sambrook, M. A.; Crossmann, Ar.; Mitchell, I. J.: "Experimental models of basal ganglia disease", Movement Disorders 3, Marsden, C. D., Fahn, S. (comps.), Butterworth-Heinemann, Oxford, 1994, págs. 28-45.
- Sawle, G. V.; Colebatch, J. G.; Shah, A.; Brooks, D. J.; Marsden, C. D.; Frackowiak, R. S. J.: "Striatal function in normal aging; implication for Parkinson's disease", *Ann. Neurol.*, 28: 799-804, 1990.
- Schapira, A. H. V.; Cooper, J. M.; Dexter, D.; Clark, J. B.; Jenner, P.; Marsden, C. D.: "Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease", J. Neurochem., 54: 823-827, 1990.
- Schoenberg, B. S.; Osuntokun, B. O.; Adeuja, A. O. G.; Bademosi, O.; Nottidge, V.; Anderson, D. W. y otros: "Comparison of the prevalence of Parkinson's disease in black populations in the rural US and in rural Nigeria: door to door community studies", Neurology, 38: 645-646, 1988.
- Sibley, D. R.; Monsma, F. J. Jr.: "Molecular biology of dopamine receptors", Trends Pharmacol. Sci., 13: 61-69, 1992.
- 212. Youdim, M. B. H.; Ben-Schachar, D.; Riederer, P.: "Is Parkinson's disease a progressive siderosis of substantia nigra resulting in iron and melanin induced neurodegeneration?", Acta Neurol. Scand., 26: 47-54, 1989.



### Capítulo 10

# TRATAMIENTO PSICOFARMACOLOGICO DEL DESORDEN DE PANICO

#### INTRODUCCION

Desde antigua data, hombres y mujeres tratan de aliviarse del miedo que les producen ciertas situaciones reduciendo al mínimo la denominada ansiedad anticipatoria.

Del dios griego Pan, que significa *todo*, surge el nombre de pánico, como el estadio más grave de la ansiedad.

Fue Da Costa, un médico militar norteamericano, quien detectó el síndrome de hiperventilación que acompañaba al pánico en los soldados de la guerra civil norteamericana.

Freud, a los 38 años, en 1894, realizó la mejor descripción clínica del desorden de pánico, vigente hasta el día de hoy (cuadro 1).

# Cuadro 1. DESCRIPCION PSICODINAMICA DE LA CRISIS DE PANICO

### Freud (1856-1939)

"Sobre la justificación de separar de la neurastenia un determinado síndrome de 'neurosis de angustia' " (1894)

[...] también puede irrumpir de pronto en la conciencia, sin ser evocado por el decurso de las representaciones, provocando un ataque de angustia. Un ataque tal puede consistir en el sentimiento de angustia solo, sin ninguna representación asociada, o bien mezclarse con la interpretación más espontánea, como la aniquilación de la vida, "caer fulminado por un síncope" (11) la amenaza de volverse loco (10); o bien el sentimiento de angustia se contamina con una parestesia cualquiera (12).

(Los números comparan el texto de Freud con el DSM-IV).

Queda así relacionada, al hablar de conflicto intrapsíquico, la dimensión psicodinámica con una dimensión somática, llamada hoy neuroquímica, en la que la mente no puede ligar de modo cualitativo el fenómeno, de causa psíquica, así liberado.

Finalmente, es en el *DSM-IV* donde se da cuenta de las diferencias diagnósticas de la ansiedad, aunque se sabe que, desde el punto de vista clínico, éstas aparecen en comorbilidad (cuadro 2) (1).

#### Cuadro 2. DESORDEN DE PANICO (DSM-IV)

Por lo menos cuatro síntomas aparecen en forma abrupta y llegan al máximo en 10 minutos

- 1. Palpitaciones o ritmo acelerado (taquicardia)
- Sudoración
- 3. Temblor o sacudidas
- 4. Falta de aliento (disnea), sensación de ahogo
- 5. Sofocación
- 6. Dolor o molestias precordiales
- 7. Náuseas o molestias abdominales
- 8. Mareo, sensación de inestabilidad, sensación de pérdida de conciencia
- 9. Despersonalización o desrealización
- 10. Miedo a volverse loco o a perder el control
- 11. Miedo a morir
- 12. Parestesias (adormecimiento o sensaciones de cosquilleo)
- 13. Escalofríos

El prolapso de la válvula mitral puede ser trastorno asociado, pero en ningún caso excluye el diagnóstico de trastorno por angustia.

Se llega así a los clásicos 13 síntomas; la aparición de cuatro en 10 minutos basta para hacer el diagnóstico. En los cuatro primeros puestos aparecen los síntomas cardiovascular (taquicardia), neurovegetativos (sudoración y temblor) y respiratorios (disnea e hiperventilación).

Hay dos dimensiones más, que es necesario mencionar antes de comenzar con la neuroquímica y el tratamiento de este trastorno.

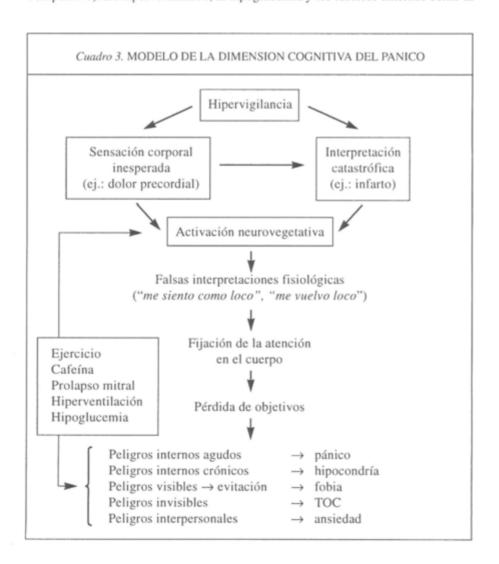
Se habla de dimensiones y no de aspectos, ya que así es posible integrar el modelo neuroquímico, que posee descarga psíquica, con un modelo psíquico, que tiene descarga química.

Esas otras dimensiones son la cognitiva y la comportamental.

En la dimensión cognitiva se procesan señales, de forma adecuada o inadecuada, que llegan a la mente desde el cuerpo.

Beck sostiene que la hipervigilancia de las sensaciones corporales, como por ejemplo un dolor precordial o intercostal, será interpretada como infarto. Así se activa de forma inadecuada el sistema neurovegetativo (4).

Las falsas interpretaciones fisiológicas llevan a la pérdida de objetividad, que genera diferentes tipos de ansiedad según sea la calidad de los peligros (desde los internos, como en el pánico, hasta los invisibles como en el trastorno obsesivo-compulsivo). La hiperventilación, la hipoglucemia y los factores externos como la



cafeína y el medio ambiente coadyuvan a incrementar las descargas neurovegetativas (cuadro 3).

En la dimensión conductual o comportamental se observa que los bebés rechazan a extraños antes del año de edad. Los monos recién nacidos se guían por la actitud o la mirada de los padres.

La vulnerabilidad del locus coeruleus a las influencias de la hormona liberadora de corticotrofina pudo comprobarse experimentalmente por el aumento de sus descargas noradrenérgicas. Este tipo de conductas producidas en esta etapa podría considerarse como impronta de conductas biológicas.

Es importante recordar que la corteza prefrontal es muy vulnerable, en el primer año de vida, a las noxas y, en especial, a los corticoides (7).

Los enfermos que presentan pánico en la adultez han tenido padres que los han sobreprotegido, pero cuidado poco. Entendemos por "cuidado" la habilidad de los padres para comunicarse, expresar emociones y promover el acercamiento afectivo, y por "sobreprotección", la inhabilidad de los padres para permitir el crecimiento personal, el desarrollo, la independencia y el respeto por la autonomía de los hijos (cuadro 4).

Cuadro 4. MODELO DE LA RELACION PATERNO-INFANTIL EN PACIENTES ADULTOS CON PANICO (Tomado de Leon, 1990)					
Tipo de grupo	Tipo de cuidado	Tipo de sobreprotección			
1. Bueno	Elevado	Baja			
<ol><li>Adecuado</li></ol>	Elevado	Elevada			
3. Negligente	Bajo	Baja			
4. Deficiente	Bajo	Elevada			

## Grupo 4 (deficiente)

- Es el más común en la historia infantil de pacientes adultos con pánico (padre).
- · Se agrega fobia con madres fóbicas o miedosas.

El grupo 4 "Deficiente" con poco "cuidado" y "sobreprotección" es el que, con mayor frecuencia aparece en los pacientes con pánico (12).

En cambio, el cuidado elevado con poca o mucha sobreprotección es más frecuente en los grupos normales.

El incremento del pánico en la última década está precisamente relacionado

con el aumento de la ansiedad anticipatoria, de difícil tratamiento por medio de la palabra.

Este descontrol supera la barrera cualitativa de la descarga a través de la palabra, para pasar al descontrol en una descarga cuantitativa corporal.

La dimensión neuroquímica, en cambio, ha demostrado de forma fehaciente, a través de los estudios clínicos, que los tratamientos psicofarmacológicos alivian este tipo de trastorno. Todo ello tiene un sustrato anatómico y uno neuroquímico (cuadro 5).



La conducta en animales de experimentación a los que se administró en el sistema septohipocámpico —que es parte del sistema límbico— alcohol o barbitúricos, fue similar a la de aquellos a los cuales se les había anulado experimentalmente esa región.

Este sistema sería el encargado de comparar los estímulos sensoriales en función de las experiencias pasadas, y está influenciado por los núcleos serotoninérgi-

cos del rafe y por los noradrenérgicos del locus coeruleus. Su estimulación produce ansiedad y su inhibición, ansiólisis.

El locus coeruleus, situado en la protuberancia,

- posee el 50 % de las neuronas noradrenérgicas centrales,
- es el mayor productor de noradrenalina cerebral,
- recibe las proyecciones del sistema reticular ascendente y de los núcleos sensoriales, y
- envía aferencia a casi todas las estructuras cerebrales.

Las experiencias con monos demuestran que interviene en la regulación de los comportamientos de alarma, de miedo y del despertar. Su actividad se acompaña por aumento de metoxifenilglicol urinario y del líquido cefalorraquídeo, como expresión de la noradrenalina central.

En los estudios realizados con tomografía por emisión positrónica, se observa una asimetría hemisférica en los pacientes con pánico. Esta asimetría consiste en el aumento del flujo sanguíneo en la parte derecha, sin que exista una disminución en la parte izquierda. Esta anomalía podría tener relación con el aumento de la actividad neuronal o la alteración anatómica. En cambio, en pacientes con pánico a los cuales se les administraron benzodiazepinas de alta potencia —como alprazolam y clonazepam—, hay aumento bilateral del flujo sanguíneo, es decir en ambos polos temporales (7, 8).

Esta vulnerabilidad o predisposición se traduce en un aumento del alerta o vigilancia, que produce aumento de actividad parahipocámpica con descargas en áreas prefrontales, hipotalámicas, talámicas e hipofisarias, que a su vez provoca descargas noradrenérgicas y de cortisol.

Sin embargo, estas manifestaciones no son específicas de la ansiedad, ya que también se observan en el estrés y en diferentes estados emocionales, como la rabia, la alegría y la excitación sexual.

Aunque la causa exacta de los trastornos por angustia no ha sido aún determinada, los estudios clínicos sugieren la participación de

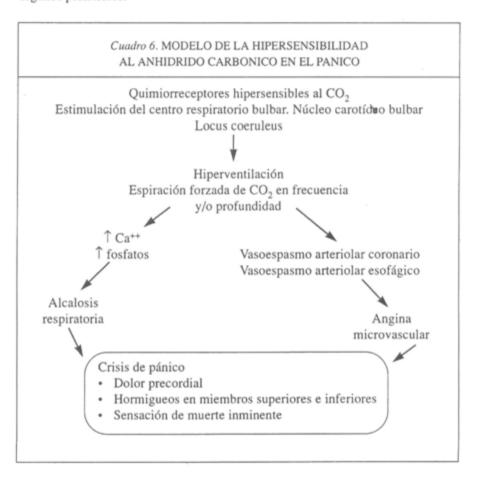
- activación espontánea de tipo kindling (similar a la epiléptica), que en vez de facilitar la convulsión facilita la descarga por pánico. Es decir, la carga o tensión se va acumulando hasta que, en un momento dado, descarga en forma de pánico emocional y somático,
- 2) una disfunción del sistema noradrenérgico del locus coeruleus,
- 3) un aumento o una disfunción de la descarga serotoninérgica del rafe y
- 4) una disfunción del ionóforo BZD-GABA-A.
- Las neuronas del locus coeruleus contienen en su superficie receptores presinápticos y postsinápticos, incluyendo los receptores alfa-adrenérgicos. Estos

receptores actúan como un mecanismo de retroalimentación, que controla la liberación de su propia noradrenalina. Sin embargo, cuando se produce la liberación de grandes cantidades de neurotransmisores, como ocurre en los estados de ansiedad, es posible que el bucle del autorreceptor de retroalimentación presináptica alfa-2 adrenérgico se sobresature y falle sin poder cerrar la descarga, y provoque de esta forma el aumento de la liberación de noradrenalina.

Los agonistas alfa-2, como el isoproterenol y la yohimbina, aumentan la ansiedad, en tanto que los bloqueantes la disminuyen.

El sistema noradrenérgico cerebral controla también, al menos de manera parcial, la actividad del sistema nervioso simpático periférico.

Cuando existe un aumento en la actividad noradrenérgica central, se produce una mayor liberación de noradrenalina por parte de las neuronas del sistema simpático periférico que inervan los vasos sanguíneos de los músculos lisos de varios órganos periféricos.



Esta salida exagerada de noradrenalina al torrente circulatorio, procedente de las terminaciones nerviosas del sistema simpático, produce algunos de los síntomas somáticos de la ansiedad, como los cardíacos y gastrointestinales.

El vasoespasmo arteriolar coronario y esofágico produce la angina microvascular (cuadro 6).

Simultáneamente, el aumento de calcio y fosfatos lleva a la alcalosis respiratoria y la hiperventilación; así aparece la clásica tríada de

- dolor precordial,
- hormigueos y
- sensación de muerte inminente.

La súbita reinhalación de anhídrido carbónico permite que el centro respiratorio bulbar inhiba la hiperventilación.

En síntesis, habría:

 hiperactividad del locus coeruleus, caracterizada por un aumento de la noradrenalina, de las beta-carbolinas, de la acetilcolina, del ácido glutámico excitatorio y de la hormona liberadora de corticotrofina.

A ello se agrega la colecistoquinina, poderoso agente panicogénico que se produce no sólo en el intestino, sino también en el sistema nervioso central, donde modula la liberación de dopamina;

- hipoactividad del sistema límbico, debido a ligandos ansiogénicos endógenos, que actuarían en el complejo GABA-A, inhibiendo sustancias ansiolíticas endógenas;
  - hipersensibilidad postsináptica alfa-2 adrenérgica.

Las pruebas endocrinas han aportado poco: a pesar de que el aumento de la secreción del cortisol depende de la noradrenalina y de la serotonina, en los trastornos por ansiedad la prueba de inhibición a la dexametasona no es concluyente. Aun en aquellos casos en los que es positiva, hay que descartar la patología depresiva.

Esto se hace extensivo también para la valoración de la TSH, luego de la estimulación intravenosa por la hormona de liberación tirotrófica.

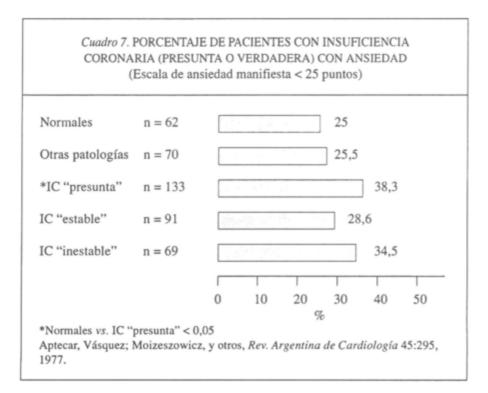
Con respecto a la sensibilidad de los receptores con la prueba de la clonidina —que inhibe la descarga noradrenérgica porque actúa en el receptor presináptico y como agonista postsináptico inhibiendo la secreción de hormona de crecimiento— sólo se observó que, en algunos pacientes con pánico, disminuían dichos niveles.

La vulnerabilidad genética, demostrada por la producción de ataques de pánico después de la infusión de lactato o colecistoquinina en pacientes con este desorden, es bien conocida, pero no se la emplea como prueba diagnóstica, salvo en estudios de investigación. El origen panicogénico del lactato es especulativo y se considera que podría deberse a

- a) la disminución del calcio ionizado,
- al aumento del anhídrido carbónico producido por la degradación del lactato, con la consiguiente estimulación noradrenérgica del locus coeruleus y
- c) por hiperactividad de los receptores alfa y beta adrenérgicos.
- 3) Con respecto a la serotonina, los pacientes con pánico se diferencian de los normales por su afinidad en la captación de esta sustancia, lo cual indicaría la existencia de hiperactividad de la función serotoninérgica en el nivel periférico, con una disfunción en el nivel central.

Por ejemplo, la acción de la buspirona, que actúa como agonista del receptor 5-HT1A, permitiría reducir la hipersensibilidad de este receptor al aumentar la actividad ansiolítica.

Existen actualmente drogas en estudio que actúan específicamente en cada receptor; tal es el caso de la ritanserina sobre el receptor 5-HT2 y de la ondasetrona, sobre el 5-HT3.



En un trabajo con 305 pacientes coronarios se pudo constatar que el mayor puntaje de ansiedad lo presentaban los presuntos coronarios, es decir que los que estaban más ansiosos eran aquellos que pensaban que tenían insuficiencia coronaria, afección que no se comprobó por los estudios de ergometría de esfuerzo (cuadro 7).

En cambio, los coronarios verdaderos, ya fuesen los estables o inestables, que presentaban una prueba de ergometría positiva, no tenían niveles de ansiedad tan altos como los presuntos (3).

Esto demuestra una vez más que la patología del pánico se presenta en la consulta como de origen cardiovascular y casi siempre en los servicios de guardia. Rara vez el especialista tiene oportunidad de verlo en su consultorio, excepto en algunos pacientes que pueden recrear, en su fantasía, la situación panicogénica.

El pánico puede ser evitado si el profesional explica claramente el desorden y enseña a controlar el aura. Sin tratamiento evoluciona, o mejor dicho, involuciona hacia estadios de comorbilidad con la hipocondría o la depresión.

Clínicamente, se presenta con una alta prevalencia de 1,6 % en la población general. Esta cifra es alta, si tenemos en cuenta que compromete el funcionamiento laboral y social.

Pese a que el tratamiento psicofarmacológico es altamente efectivo, en más del 60 % su diagnóstico resulta de fácil confusión, y en más del 36 % de los pacientes se presenta asociado a la depresión y al abuso de sustancias.

Es fácil confundir su diagnóstico, y generalmente son los propios pacientes quienes exigen a los clínicos descartar todo tipo de patología somática, fundamentalmente cardiovascular (con numerosas pruebas ergométricas y Holters), endocrinológica (con pruebas funcionales de tiroides) y neurológica, para comprobar si su trastorno es epiléptico (cuadro 8).

## Cuadro 8. DIAGNOSTICOS DE CUADROS SOMATICOS FRECUENTES QUE SIMULAN CRISIS DE ANSIEDAD GENERALIZADA O PANICO

### Cardiovasculares

- · Angina de pecho
- · Infarto de miocardio
- · Prolapso mitral con arritmia

#### Endocrinológicos

- · Hipertiroidismo
- · Feocromocitoma
- · Síndrome carcinoide
- Adenoma insulínico
- Diabetes

### Neurológicos

 Ritmos lentos temporales asociados a crisis de pánico

### Respiratorios

 Síndrome de hiperventilación (responde a la respiración en bolsa de papel) Las adicciones, las depresiones y los trastornos obsesivo-compulsivos se asocian, con mayor frecuencia, a la comorbilidad del pánico (6).

La cafeína, el alcohol y la cocaína aumentan los niveles de ansiedad, y su privación genera un efecto rebote ansiogénico.

Se debe indicar a los pacientes que deben disminuir el consumo de café, por ser éste el que presenta el mayor contenido de cafeína, siguiéndole las gaseosas de tipo cola y el té.

Lógicamente, el desorden de pánico asociado a la depresión presenta una gran desadaptación social y, lo que es más grave, un índice alto de ideación e intentos suicidas.

El índice de intentos de suicidio en los desórdenes de pánico es mayor que en las depresiones, y oscila entre el 7 % y el 42 %, según diferentes autores (cuadro 9) (2, 18).

Cuadro 9. COMORBILIDAD DE LOS TRASTORNOS POR PANICO (Regier, 1990; Schatzberg, 1991)				
	Prevalencias			
<ul> <li>Desórdenes de ansiedad en general</li> <li>Desórdenes de ansiedad con alcoholismo</li> </ul>	14,6 %			
(abuso, dependencia)  Trastorno obsesivo-compulsivo con	19,4 %			
abuso de sustancias	32,8 %			
<ul> <li>Desorden de pánco</li> </ul>	1,6 %			
<ul> <li>Desorden de pánico con depresión mayor</li> </ul>	36,0 %			
Desorden de pánico con abuso de sustancias	36,0 %			

La efectividad del tratamiento con agentes ansiolíticos y/o antidepresivos ya ha sido reiteradamente comprobada. Aún sigue siendo controvertida su duración (cuadro 10).

El estudio de Sheehan revela que el índice de recaída, al año de suspender la medicación, alcanza del 70 al 90 %, luego de un tratamiento de 8 meses con imipramina sola o combinada con alprazolam. Otros autores informan rebrotes en el 17 % de pacientes tratados con imipramina sola, o en el 50 %, con IMAO (15).

## Cuadro 10. PORCENTAJES DE RECAIDAS DE PANICO, LUEGO DE SUSPENDER EL TRATAMIENTO (Panic disorders, Kleinman, 1993)

Estudio	Tratamiento	Seguimiento	Recaídas (%)
Kelly (1970)	IMAO (1 año)	1 año	50
Zitrin (1983)	IMIPR (1/2 año)	1 año	19-31
Sheehan (1986)	IMAO-IMIPR-		
	ALPRAZ (8 meses)	1 año	70-90
Mavissakalian (1986)	IMIPR (3 meses)	2 años	28
Zitrin (1987)	IMIPR (6 meses)	5 años	17

#### TRATAMIENTO

Las benzodiazepinas de alta potencia (alprazolam, clonazepam) ocupan un lugar destacado. El agregado de uno o dos radicales de cloro a la molécula de diazepam origina el alprazolam o el triazolam, respectivamente.

Los estudios clínicos con alprazolam demostraron efectividad en la reducción de los ataques de pánico, justificando su utilidad (5, 11, 14, 15).

Otros autores demostraron que el 60 al 70 % de sus pacientes tratados con un solo antidepresivo mejoraba sustancialmente de sus ataques de pánico.

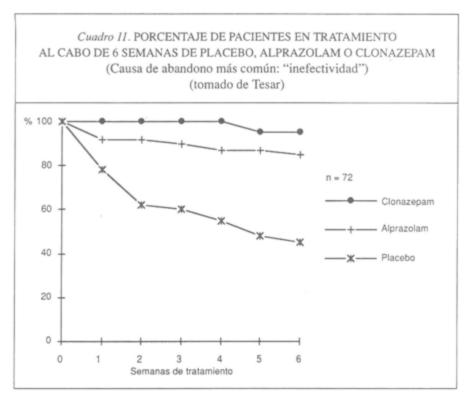
De esta forma, quedaron divididas las opiniones: los europeos, hasta la fecha, prefieren el uso de antidepresivos como tratamiento de mantenimiento a largo plazo, mientras que los norteamericanos señalan la eficacia de las benzodiazepinas, en especial el alprazolam (5, 16).

Quizá la efectividad, más que un problema químico, sea un problema de dosis, ya que también el lorazepam en dosis de 6 a 10 mg fue efectivo en un estudio doble ciego.

Las benzodiazepinas de alta potencia tienen buena tolerancia y son de acción rápida (cuadro 11).

Sin embargo, la clínica muestra que los síntomas de tipo rebote y de deprivación —como el incremento de la ansiedad, las mialgias, el temblor, el insomnio, la diaforesis, etc.— aparecen luego de 12 a 36 horas de la suspensión del alprazolam, aun cuando se lo interrumpa de forma muy gradual, como 0,5 mg por semana (14).

Algunos autores señalan las ventajas del clonazepam por su mayor vida media, pero la ataxia y la somnolencia que puede ocasionar en algunos enfermos obligan a comenzar su administración en dosis bajas (cuadro 12).



Tanto el alprazolam como el clonazepam necesitan que se incremente su dosificación.

El efecto de tolerancia se nota más con el alprazolam, debido a que el clonazepam, como tiene una mayor vida media, permite la aparición de este efecto de forma paulatina.

Con respecto a las imidazopiridinas, el alpidem, de mayor afinidad por los receptores omega 1 y 3, ha demostrado una acción ansiolítica similar a la de las demás benzodiazepinas, pero no se han realizado estudios controlados de su acción sobre el pánico.

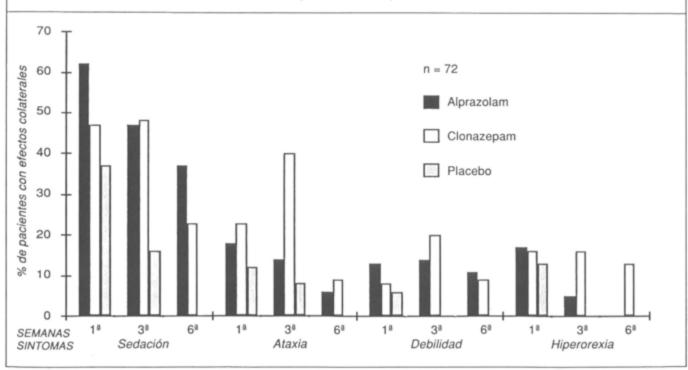
El zolpidem, por su afinidad por el receptor omega 2, se usa como hipnótico.

El valproato, igual que la carbamazepina, estaría indicado cuando coexisten pánico y crisis parciales epilépticas (cuadro 13) (9).

De los antidepresivos tricíclicos, la imipramina sigue siendo la de mayor efectividad (cuadro 14). La desventaja son los efectos anticolinérgicos y antihistamínicos, a largo plazo.

El pánico es una alteración de mayor frecuencia en las mujeres. El tratamiento con antidepresivos tricíclicos, pese a su efectividad, corre el riesgo de ser abandonado por sus efectos secundarios, como la hiperorexia y la constipación (10, 18).

# Cuadro 12. PORCENTAJE DE PACIENTES CON EFECTOS COLATERALES, AL CABO DE 6 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON PLACEBO, ALPRAZOLAM O CLONAZEPAM (tomado de Tesar)



Cuaaro	13. PSICOFARMACOS ( GAB	A-BZD	RECEPTOR
Agonistas GABA	BZD-agonistas no selectivos	BZD-agonistas selectivos	BZD-agonistas parciales
Valproato Fengabina Progabide	Triazolo-BZD: Alprazolam Adinazolam Clonazepam	Alpidem Zolpidem Quazepam	Abecarnil Suriclone

	ANTIDEPRESIVOS EN EL PANICO	
Autor (año)	Antidepresivos	Resultado: mejor
Klein (1962)	Imipramina	Imipramina
Modigh (1987)	Fenelzina	Fenelzina
Evans (1986)	Zimeldina-Imipramina-Placebo	Zimeldina
Kahn (1987)	TriptClomipramina-Placebo	Clomipramina
De Boer (1987)	Clomipramina-Fluvoxamina	Igual
Cassano (1988)	Clomipramina-Placebo	Igual
Johnston (1988)	Clomipramina-Placebo	Clomipramina
De Boer (1990)	Fluvoxamina-Placebo-Ritanserina	Fluvoxamina

Los IMAO-AB ocuparon un lugar preferencial, desde hace más de 30 años, en el tratamiento del pánico con fobia.

La fenelzina, poco conocida en nuestro medio, y la tranilcipromina fueron las más usadas.

Sin embargo, la hipotensión postural, la hiperorexia glúcida, el edema de miembros inferiores y las restricciones dietéticas han sido los motivos más importantes de su desuso.

Los IMAO-A, que también poseen acción antiserotoninérgica, han desplazado a los IMAO-AB.

La moclobemida y la brofaromina, que no poseen restricciones dietéticas y con menos efectos colaterales, han mejorado notablemente este espectro, pero aún

no hay suficientes estudios clínicos para avalar su uso como de primera elección en el pánico; el taloxatone tiene toxicidad hepática.

Lo mismo sucede con los inhibidores selectivos de la recaptación serotoninérgica o IRSS, que no han pasado la prueba del tiempo, ya que su aparición en el mercado data de los últimos años, y si bien se ha comprobado su excelente utilidad en el trastorno obsesivo-compulsivo, quedan aún por dilucidar sus efectos sobre la ansiedad.

La hipótesis de la hipersensibilidad de los receptores serotoninérgicos y su necesidad de regulación descendente es buena para poder justificar el empleo de los IRSS.

Es posible que el aumento del *turn-over* de serotonina produzca un mayor control sobre la disfunción noradrenérgica. Sin embargo, los resultados son algo dispares.

La fluvoxamina tiene una acción bifásica, primero de incremento sintomatológico y luego de mejoría.

La fluoxetina tiene, debido a sus metabolitos, una vida media prolongada de hasta 15 días.

La aparición reciente de la sertralina en nuestro país, con mayor especificidad serotoninérgica y vida media más breve, de alrededor de 26 horas, abre nuevas posibilidades de investigación en el tratamiento del pánico.

Si bien con estos fármacos se pueden sortear los efectos anticolinérgicos, las dosis de mantenimiento a largo plazo producen intolerancias gástricas, y entre el 8 y el 16 % disfunciones sexuales. Estas disfunciones sexuales son difíciles de distinguir de las alteraciones sexuales previas.

No quedan dudas de la utilidad de los IRSS, cuando el pánico está asociado a los trastornos obsesivo-compulsivos o viceversa.

Los agonistas de tipo 5-HT1A, como el alprazolam, actúan sobre la ansiedad y el pánico. No así la buspirona, que si bien tiene un buen efecto ansiolítico, no actúa sobre el pánico.

Con respecto a la ritanserina, actúa sobre el receptor 5-HT2. Los estudios fueron realizados en la búsqueda del efecto antidepresivo, apareciendo de forma secundaria el efecto ansiolítico.

Son conocidos los efectos antipánico de los IRSS, pero también sus acciones ansiogénicas, que deberán balancearse con benzodiazepinas.

Cuando se han comparado antiserotoninérgicos específicos, como la clomipramina o fluvoxamina con la imipramina, que es un inhibidor parcial de la recaptación serotoninérgica, no se comprobaron diferencias significativas en lo que respecta a la efectividad (cuadro 14).

Los antidepresivos que actúan sobre la serotonina son más efectivos que los que actúan de forma preponderante sobre la recaptación noradrenérgica, como la desimipramina o la maprotilina.

El pánico estaría, entonces, más relacionado con la hipersensibilidad de los

receptores 5-HT1A, que con la regulación descendente [down regulation] de los demás receptores serotoninérgicos (cuadro 15).

SEROTONINERGICOS EN LA ANSIEDAD					
	Mecanismo de acción	Efectivio pánico	dad en ansiedad		
5-HT1A agonistas	Regulación descendente				
<ul> <li>Alprazolam</li> </ul>	de 5-HT1A y 5HT	+	+		
<ul> <li>Buspirona</li> </ul>		-	+		
<ul> <li>Gespirona</li> </ul>		-	+		
5-HT2 antagonistas	Inhibe 5-HT2				
Ritanserina		-	+		
5-HT3 antagonistas	Inhibe 5-HT3				
<ul> <li>Odansetrona</li> </ul>		?	?		
5HT inh. de recapt.	Aumenta serotonina				
<ul> <li>Fluoxetina</li> </ul>	Subsensibiliza	+	-		
<ul> <li>Moclobemida</li> </ul>	autorreceptor 5-HT	+	-		
<ul> <li>Sertralina</li> </ul>		+	-		

Las desventajas de los IRSS se deberían a un aumento inicial de la disponibilidad de serotonina con producción de síntomas, como cefalea, inquietud y trastornos sexuales; es de menor importancia para esta indicación el tiempo de vida media.

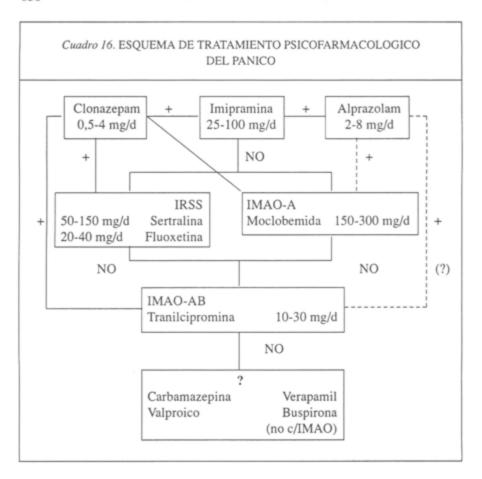
En el cuadro 16 se observa un esquema terapéutico tentativo de los trastornos por pánico, donde se aplica un modelo mixto (13).

La utilización de benzodiazepinas solas resultó menos efectiva que la combinación con antidepresivos.

También se comprobó que se necesitaban mayores dosis a lo largo del tiempo con el alprazolam, solo o en combinación con antidepresivos, que con clonaze-pam.

Las dosis de 0,5 a 4 mg/d de clonazepam, 25 a 100 mg/d de imipramina y 2 a 8 mg/d de alprazolam son solamente tentativas.

En caso de fracaso o intolerancia por los efectos colaterales de la imipramina, a pesar de los incrementos paulatinos de la dosis, luego de 4 a 6 semanas, son úti-



les los IRSS y los IMAO-A como segunda elección en combinación con benzodiazepinas de alta potencia, para balancear sus efectos ansiogénicos de comienzo. No debemos olvidarnos de que los IMAO-AB siguen, pese a sus efectos secundarios, aún vigentes debido a su eficacia sobre los componentes fóbicos.

Con respecto a los anticonvulsivantes, como la carbamazepina y el valproato, se justifica su utilización en caso de epilepsia temporal con pánico.

El bloqueante cálcico, verapamil, usado en las manías resistentes, resultó de utilidad en algunos estudios clínicos.

La buspirona en los pacientes adictos es un recurso de utilidad, pero no se puede combinar con los IMAO.

Desde ya, se le debe explicar al paciente con palabras sencillas que las descargas de pánico se pueden controlar, si se tienen en cuenta

- los desencadenantes psicológicos, como la sobreexigencia y el conocimiento de conflictos intrapsíquicos, y
- los desencadenantes físicos, como por ejemplo el exceso de actividad corporal y el consumo de bebidas, sustancias adictivas o medicamentos de características ansiogénicas.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1. American Psychiatric Association, "Task Force on DSM-IV", 1993.
- Angst, J. y Dobler, M.: "Ther Zurich Study", Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci., 235:171-178, 1985.
- Aptecar, F.R.; Vázquez, A.; Aptecar, M.; Larroca, A.M.; Moizeszowicz, J. y col.: "Escalas psicométricas de automedición y técnicas proyectivas de evaluación de rasgos de la personalidad del enfermo coronario", Rev. Argentina de Cardiología, 45:295-306, 1977.
- Beck, A.T. y Clark, D.M.: "Cognitive therapy for panic disorders", American Psychiatric Association, 146 Reunión anual, San Francisco, 1993.
- Burrows, G.D.: "Managing long term therapy for panic disorder", J. Clin. Psychiatry, 5:11 (supl.) 9-12, 1990.
- Cassano, G.B.; Perugi, G. y Museti, L.: "Comorbidity in Panic Disorder", *Psychiatric Annals* 20:517-521, 1990.
- Den Boer, J.A.; Westenberg, H.G.M. y Verhoeven, W.M.A.: "Biological aspects of panic anxiety", Psychiatric Annals 20:494-508, 1990.
- Den Boer, J.A. y Westenberg, H.G.M.: "Do panic attacks reflect an abnormality in serotonin receptor subtypes?", *Human Psychopharmacology* 6:5525-30, 1991.
- 9. Dywer, B.J.: "Selected anticonvulsivants offer a therapeutic role in panic disorder", *Innovative Therapies* 1-4, junio de 1991.
- Johnston, D.G.; Troyer, I.E. y Whitsett, S.F.: "Clomipramine treatment of agoraphobic women", Arch. Gener. Psychiatry, 45:453-459, 1988.
- Klerman, G.L.; Hirschfeld, R.M.A.; Weis, M.M.; Pelicier, Y.; Ballanger, J.C.; Costa e Silva, J.A.; Judd, L.L. y Keller, M.: *Panic Anxiety and Its Treatments*, Washington, American Psychiatric Press, 1993.
- 12. León, C.A. y León, A.: "Panic disorder and parental bonding", *Psychiatric Annals* 20:503-508, 1990.
- 13. Moizeszowicz, J.: "Tratamiento de la crisis de pánico con o sin fobia", *Vertex, Rev. Argentina de Psiquiatría* 2:1 (supl.) 38-40, 1991.
- Rosenbaum, J.F.: "Clonazepam en el tratamiento de desórdenes de pánico y agorafobia. Experiencia clínica retrospectiva con más de 500 pacientes", The Medicine Publishing Foundation Symposium Series, 20, 1986.
- 15. Sheehan, D.V. y Raj.; B.A.: "Benzodiazepine treatment of panic disorder" en

- Noyes, R.J.; Roth, M. y Burrows, G.D., Handbook of Anxiety, Amsterdam, Elsevier, 1990, pags, 169-206.
- Schatzberg, A.F. y Ballenger, J.C.: "Decisions for the clinician in the treatment of Panic Disorder; when to treat, which treatment to use, and how long to treat", J. Clin. Psychiatry, 52:2 (supl.) 26-31, 1991.
- Tesar, G.E.; Rosenbaum, J.F.; Pollack, M.H.; Otto, M.W. y otros: "Double blind, placebo-controlled comparison of clonazepam and alprazolam for Panic disorder", J. Cl. Psychiatry 52:69-76, 1991.
- Weissman, M.M.; Myers, J.K. y Harding, P.S.: "Psychiatric disorders in a United States urban community", American J. Psychiatry 135:459-462, 1978.
- Zitrin, C.M.; Kleimn, D.F. y Woerner, M.G.: "Behavior therapy supportive psychotherapy, imipramine and phobias", Arch. Gener. Psychiatry 35:397-416, 1978.

### Capítulo 11

## TRATAMIENTO PSICOFARMACOLOGICO DEL TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

### INTRODUCCION

En escritos muy antiguos pueden encontrarse descripciones completas sobre los fenómenos obsesivos. Como entidad nosológica, las primeras aparecen recién en los tratados de psiquiatría de este siglo.

Sigmund Freud comienza sus desarrollos psicodinámicos sobre las obsesiones a partir de "Las psiconeurosis de defensa", y en 1909 publica el caso de "El Hombre de las Ratas".

Las nuevas hipótesis etiológicas y tratamientos del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) están basadas en la neurobiología, en el desarrollo psicofarmacológico y en las nuevas técnicas de estudio.

En los últimos años, el TOC se ha convertido en un tema de gran avance en la investigación y se han publicado numerosos trabajos.

Este renovado interés sobre este trastorno está relacionado, en parte, con datos epidemiológicos. A partir de un estudio, realizado en Estados Unidos ("Epidemiological Catchment Area"), se comprueba que la prevalencia de esta patología en la población general es mayor que lo que se consideraba hasta ese momento: 2 al 3 %; ocupa el cuarto lugar en incidencia, después de la depresión mayor, la fobia y el abuso de sustancias. Estudios epidemiológicos realizados en otras regiones obtuvieron resultados similares (5, 30, 31).

La aparente baja incidencia del trastorno estaba relacionada con la dificultad diagnóstica. En muchos casos los pacientes mantienen oculta su sintomatología, debido a que son conscientes del carácter alógico de sus ideas y/o rituales, y a su capacidad de adaptación a los síntomas. Estos dos factores determinan el retraso de la consulta. Se cree que, en general, transcurren 7,5 años entre el inicio del trastorno y la primera entrevista psiquiátrica.

Otro obstáculo para el correcto diagnóstico del TOC es su elevada comorbilidad. El 10 % de los pacientes psiquiátricos presentan síntomas obsesivos. Por ello es preciso un minucioso interrogatorio durante la entrevista para poder definir si el trastorno es primario y determinar un tratamiento adecuado.

## Cuadro 1. CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO (DSM-III-R)

### A. Presencia de obsesiones o compulsiones:

Obsesiones: 1, 2, 3 y 4:

- Ideas, pensamientos, imágenes e impulsos persistentes que se experimentan, por lo menos inicialmente, como invasores y sin sentido. Por ejemplo, el padre que siente impulsos repetidos de matar a su hijo, o la persona religiosa que tiene continuos pensamientos blasfemos.
- 2. El individuo intenta ignorar o suprimir estos pensamientos o impulsos, o bien neutralizarlos con algún tipo de idea o acción.
- El individuo reconoce que las obsesiones son el producto de su propia mente y que no vienen impuestas desde el exterior (tal como ocurre en la inserción del pensamiento).
- 4. Cuando se presenta algún otro trastorno del eje 1, el contenido de las obsesiones es independiente de este trastorno. Por ejemplo, las ideas, pensamientos, impulsos e imágenes no tienen nada que ver con la comida si coexiste un trastorno de la conducta alimentaria; con los fármacos si coexiste un trastorno por uso de sustancias psicoactivas; o con sentimientos de culpa si coexiste una depresión mayor.

## Compulsiones: 1, 2 y 3:

- Conductas repetitivas e intencionales, que se efectúan como respuesta a una obsesión de manera estereotipada o de acuerdo con determinadas reglas.
- La conducta está diseñada para neutralizar o impedir el malestar o algún acontecimiento o situación temidos; sin embargo, o bien la actividad no es realista o es claramente excesiva.
- El individuo reconoce que su conducta es excesiva o irrazonable (quizás esto no sea así en el caso de los niños pequeños ni en aquellas personas cuyas obsesiones han dado lugar a ideas sobrevaloradas).
- B. Las obsesiones o compulsiones producen marcado malestar, pérdida de tiempo (en general el individuo emplea más de una hora diaria en ellas) o interfieren significativamente en la rutina habitual del individuo, en su actividad profesional, en sus actividades sociales habituales o en sus relaciones con los demás.

En muchas ocasiones es difícil diferenciar si se trata de una depresión o un TOC que se ha complicado, ya que la depresión cursa muchas veces con importantes síntomas obsesivos. En otros casos, el TOC se acompaña por una depresión secundaria debido a las limitaciones personales, familiares, laborales y/o sociales que provoca. El 70 % de los pacientes obsesivo-compulsivos tienen el antecedente de, por lo menos, un episodio depresivo, y en el 30 % de los casos se presenta asociado a un trastorno por ansiedad. Es por esto que algunos autores consideran que el TOC estaría más relacionado con los trastornos afectivos (9, 10, 20, 31).

El DSM-III-R describe criterios estrictos para el diagnóstico (cuadro 1), y lo incluye dentro del apartado de los "trastornos por ansiedad"; en cambio, la ICD-10 no lo considera dentro de ese capítulo. Hay varios aspectos en discusión en cuanto a este tema.

Los argumentos que se esgrimen para no considerarlo un trastorno por ansiedad se basan en que no es un síntoma capital dentro de este cuadro clínico ni responde al mismo tratamiento; también es diferente su evolución. Los sistemas neurobiológicos comprometidos en el TOC son distintos de los hallados en los otros desórdenes por ansiedad (31).

Existe un grupo de "trastornos asociados" al TOC como la dismorfobia, la tricotilomanía, la onicofagia, los trastornos de la alimentación, el síndrome de Gilles de la Tourette y otros, en los que la compulsión y la impulsividad también están presentes (cuadro 2).

	RACIONES ASOCIADAS" OBSESIVO-COMPULSIVO
Neurológicas —corea de Sydenham —enfermedad de Parkinson —síndrome de Tourette —autismo	Control de impulsos —juego patológico —tricotilomanía —compulsiones sexuales
Somatoformes —neurosis hipocondríaca —dismorfobia	Personalidad impulsiva —antisocial —borderline
Alimentarias —anorexia nerviosa —bulimia nerviosa	Disociativa —despersonalización
Tics —tics —síndrome de Tourette	Psicosis —(?)

Se los considera "asociados" al TOC porque presentan características similares en relación con la edad de comienzo, el curso clínico, la historia familiar (en cuanto a enfermedades de este tipo), la comorbilidad, las hipótesis etiológicas actuales y la respuesta a tratamientos.

A partir de la aparición de los inhibidores de la recaptación serotoninérgica, comenzaron a utilizarse estas drogas en el tratamiento de dichos trastornos, con algunos resultados alentadores, si bien no hay muchos trabajos clínicos controlados, a excepción de los realizados con los casos de tricotilomanía y onicofagia.

El grupo de trastornos asociados no está claramente delimitado. Algunos autores incluyen en él a las enfermedades neurológicas, como la corea de Sydenham y hasta la enfermedad de Parkinson, basados en las alteraciones que se observan en los ganglios basales. Otros investigadores postulan que algunos trastornos como la esquizofrenia y la personalidad *borderline* deberían considerarse dentro del grupo (1, 6, 13, 18, 28).

La edad de comienzo del TOC promedia los 20 años, y el 70 % de los casos desarrolla el desorden completo hacia la tercera década de la vida. Sin embargo, hay que destacar que este trastorno puede diagnosticarse claramente en los niños (29, 32).

Es necesario establecer el diagnóstico diferencial con los trastornos del control de los impulsos, el trastorno por ansiedad generalizada, el pánico, la hipocondría, la personalidad obsesivo-compulsiva, las fobias y la depresión mayor. En muchos casos, definir el diagnóstico preciso no es sencillo, pero es importante establecerlo para decidir el tipo de tratamiento (81).

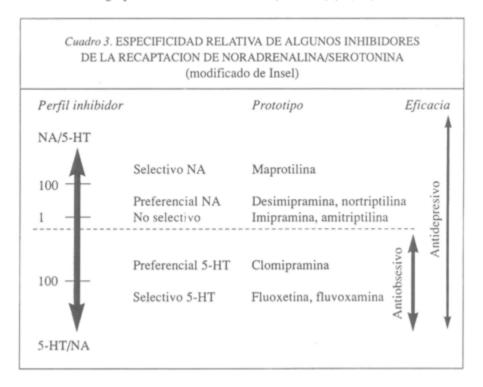
Los temores que despiertan obsesiones con más frecuencia son a la contaminación, la suciedad, las infecciones y las enfermedades (en los últimos años, el sida especialmente), las dudas patológicas, la somatización, la simetría, la agresividad y la sexualidad. Sin embargo, en la mayoría de los casos, las obsesiones son múltiples: el paciente tiene alterado todo su sistema de pensamiento y funcionamiento, y ya no se trata simplemente de una idea o un tema.

Algo similar ocurre en cuanto a las compulsiones. Las conductas relacionadas con el control y la verificación [checkers], la higiene y la limpieza [cleaners], la necesidad de preguntar y confesar, la simetría y la perfección son las más frecuentes; pero en muchos casos los rituales y conductas compulsivos suelen ser múltiples. Asimismo, es común observar que un paciente puede cambiar de ritual o de temas durante el desarrollo de su enfermedad, a lo largo del tiempo.

Existen algunas diferencias entre los pacientes que presentan rituales relacionados con el control, especialmente entre los *checkers* (verificadores) y los *cleaners* (aquellos cuyos rituales se vinculan a la limpieza) en cuanto al tipo de respuesta a la psicoterapia, ya que en relación con el tratamiento psicofarmacológico responden de manera similar.

En el curso del TOC, un paciente puede modificar sus rituales y transformarse

de *checker* en *cleaner*, y viceversa. En otros casos, pueden manifestarse características de ambos grupos en un mismo individuo (cuadro 3) (20, 22).



#### ASPECTOS NEUROBIOLOGICOS DEL TOC

Desde el comienzo de la historia de la psicofarmacología se han intentado diferentes tratamientos para esta compleja patología con escaso éxito. Se han utilizado neurolépticos, benzodiazepinas, antimaníacos y anticonvulsivantes sin que se hayan logrado resultados positivos notorios. También se emplearon antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminooxidasa en pacientes obsesivos que presentaban síntomas depresivos, y se obtuvo una mejoría en lo referente a la depresión, pero no en cuanto al TOC.

A partir del uso de la clomipramina se advierte un cambio en los resultados. Este antidepresivo tricíclico con perfil mixto (inhibidor de la recaptación serotoninérgica y noradrenérgica) demostró, en un importante número de pacientes, la mejoría en cuanto a la sintomatología obsesivo-compulsiva.

Sólo entonces comenzó a considerarse el posible rol de la serotonina en el

trastorno. En los últimos años, con el advenimiento de los nuevos antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación serotoninérgica (IRSS), se confirmaron estos resultados positivos, abriéndose una nueva posibilidad de tratamiento para el TOC (cuadro 4) (3, 12).

(	Cuadro 4. ESTUDIO DE CLOMIPRAMI				
Autor	Droga	Comparativo con	Nº pacientes	Dosis	Resultados
Thoren 1980	Clorimipramina Nortriptilina	Placebo	35	150 150	CMI>NORT = PLA
Marks 1980	Clorimipramina	Placebo	40	225	CMI>PLA
Montgomery 1980	Clorimipramina	Placebo	14	75	CMI>PLA
Ananth y col. 1981	Clorimipramina	Amitriptilina	20	300/	CMI>AMI
Insel y col. 1983	Clorimipramina Clorgilina	Placebo	13	300 30	CMI>CLO = PLA
Insel y col. 1985	Zimelidine Desimipramina Clorimipramina	Placebo	13	300 300 300	CMI>DMI = ZIM = PLA
Mavissakalian y col. 1985	Clomipramina	Placebo	15	229	CMI>PLA
Zohar e Insel 1987	Clomipramina	Desimipramina	10	300	CMI>DMI

# Hipótesis serotoninérgica

Si se administra un inhibidor de la recaptación serotoninérgica, se detecta en pocas horas el aumento de serotonina disponible en el espacio sináptico. Sin

embargo, la mejoría clínica sólo puede demostrarse semanas más tarde de iniciado el tratamiento.

Por lo tanto, las modificaciones no dependen de forma exclusiva de la cantidad disponible del neurotransmisor, sino de los cambios que su aumento puede provocar en el nivel de los receptores a lo largo del tiempo. Este tema es el que orienta las investigaciones actuales que intentan una explicación neurobiológica del TOC (3, 19).

Mientras que los estudios realizados sobre marcadores periféricos de la actividad serotoninérgica —como el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIA)— no arrojan resultados concluyentes, las investigaciones sobre los subtipos de receptores demuestran su importancia en la fisiopatología del TOC. Han sido descubiertos hasta hoy 11 subtipos de receptores serotoninérgicos con localizaciones y funciones diferentes según su ubicación pre y/o postsináptica, así como la región cerebral donde se encuentren (cuadro 7, pág. 44).

Estas técnicas de estudio se basan en administrar drogas agonistas y antagonistas con diferente afinidad por los subtipos de receptores, y observar luego las respuestas producidas. Tales investigaciones son particularmente difíciles de realizar por la complejidad del sistema serotoninérgico, además de la extrema sensibilidad y variabilidad de respuesta de los pacientes obsesivos ante ciertos estímulos del medio no relacionados con lo estrictamente farmacológico (por ejemplo, el incremento de ansiedad o el agravamiento de los síntomas en pacientes con fobias de contaminación durante las pruebas en el laboratorio).

Una de las sustancias más utilizadas para el estudio de la función serotoninérgica es la metilclorofenilpiperazina (m-CPP), metabolito del antidepresivo trazodone. Esta sustancia tiene una alta afinidad por algunos receptores 5-HT con escasa actividad sobre otros sistemas de neurotransmisión. Varios investigadores coinciden en afirmar que la administración por vía oral de m-CPP a pacientes con TOC no tratados produce agravamiento de la ansiedad y de su sintomatología obsesiva. En cambio, estos mismos pacientes en tratamiento con clomipramina o fluoxetina no registraban agudización alguna de sus síntomas (cuadro 5).

Estas experiencias sugerirían que habría una hipersensibilidad en determinados receptores 5-HT en ese grupo de pacientes, y que el uso prolongado de inhibidores de la recaptación serotoninérgica determinaría una disminución de su actividad en ciertas regiones del cerebro.

En un estudio doble ciego se pudo verificar que el agravamiento de los síntomas obsesivos provocado por el m-CPP podía ser bloqueado con la administración previa de un antagonista serotoninérgico (metergoline), que tiene afinidad por los receptores 5-HT1A, 5-HT1C, 5-HT1D, y 5-HT2, confirmando así la participación de estos receptores en el trastorno.

En cambio, en estudios con otros agonistas serotoninérgicos, como el MK212 (con afinidad por los subtipos de receptores 5-HT1A, 5-HT1C y 5-HT2) y la ipsa-

Investigador	Drogas	TOC	C/TTO1	Respuesta hormonal
Zohar y col. (1987, 1988)	m-CPP <sup>4</sup> - 0,5 mg/kg víra oral	↑ ans ↑ obs	+CMI <sup>3</sup> sin cambios	PRL <sup>2</sup> TOC = controles cortisol TOC <controles< td=""></controles<>
Hollander y col. (1988, 1989, 1992)		↑ obs	+FLX <sup>5</sup> sin cambios	PRL <sup>2</sup> /cortisol
Charney y col. (1988)	m-CPP <sup>4</sup> 0,1 mg/kg intravenosa	sin cambios		TOC <controles< td=""></controles<>

pirona (con afinidad por el 5-HT1A), no se observó modificación conductual en los pacientes obsesivos (cuadros 6 y 7) (3).

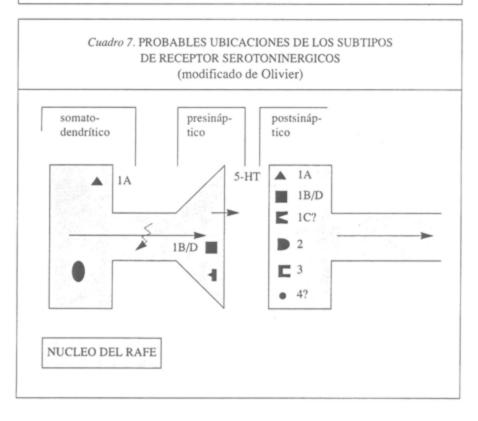
Al comparar estos resultados, se define el receptor 5-HT1D como principal implicado en el TOC, ya que es el único que diferencia la acción del m-CPP, el MK212 y la ipsapirona. Sin embargo, Charney, entre otros, al suministrar m-CPP por vía intravenosa, no pudo observar los mismos resultados.

Tampoco son coincidentes los estudios en relación con las respuestas neurohormonales. No ha podido definirse un patrón común en cuanto a los niveles de cortisol y de prolactina, que los diferencie de grupos de control.

Las diferencias halladas entre las respuestas conductuales y sintomáticas de los pacientes obsesivos y sus respuestas hormonales podrían explicarse por ser distintos los receptores implicados en las respuestas endocrinas y en las conductuales. Una hipótesis es que la disfunción que acompaña al TOC consistiría en una hiposensibilidad neuroendocrina y una hipersensibilidad conductual.

Otras investigaciones emprendidas sobre otras vías (noradrenérgicas, dopaminérgicas) no demostraron que haya importantes alteraciones en otros sistemas de neurotransmisión o que resulten específicos del TOC (3, 16, 12).

		VOLUCRADO	JO LIVEL IV		
Drogas	5-HT1A	Receptores 5-HT1C	5-HTID	5-HT2	TOC
m-CPP1	*	*	*	*	↑ ansiedad ↑ obsesividad
MK212	*	*		*	_
Ipsapirona	*				_



En síntesis, el sistema serotoninérgico está directamente relacionado con el trastorno, pero aún no ha sido dilucidado cuál es la característica de la alteración subyacente.

### Modelo neuroanatómico

Los estudios realizados con la tomografía de emisión positrónica (PET) y de emisión de fotones (SPECT) han demostrado un aumento relativo del flujo en los ganglios basales y el gyrus anterior del cíngulo con esta última técnica, y del metabolismo de la glucosa en las mismas regiones cerebrales con la PET (15, 25).

Se cree entonces, basándose en las proyecciones de las vías serotoninérgicas, que existe una alteración en un segmento del circuito neuronal. Este circuito está formado por las aferencias de la corteza sensorial que se dirigen al cuerpo estriado, continuando a través de sus conexiones con el pallidum, el tálamo y la corteza (cuadro 8).

El núcleo caudado funcionaría como detector de ciertos estímulos, mientras que otra parte del estriado actuaría como un detector motivacional interno. En el TOC, este sector se independizaría y desencadenaría, a través de una serie de estimulaciones e inhibiciones, conductas repetitivas sin motivo aparente y sin considerar las informaciones recibidas desde la corteza sensorial.

# Otras hipótesis etiológicas

Se están realizando investigaciones en animales con la finalidad de aclarar las posibles correlaciones entre sus respuestas hormonales, así como las conductuales de repetición (aseado, limpieza, roer, etc.) y el TOC. Esto resulta sumamente dificultoso por la diferente especificidad de los subtipos de receptores en las distintas especies, y es más complicado aún extrapolar al hombre los resultados obtenidos en animales (26).

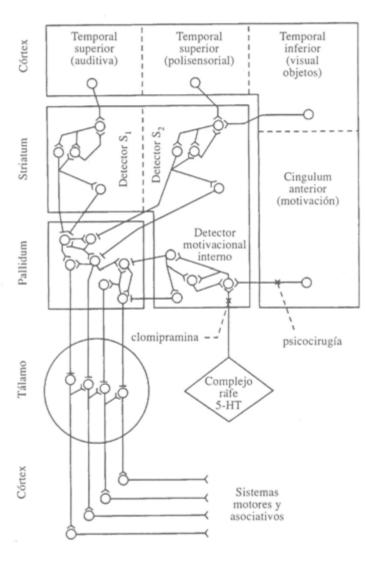
Otros estudios en desarrollo relacionados con este tema corresponden al área de la genética por la alta incidencia del TOC y los trastornos asociados en familiares de primer grado.

#### TRATAMIENTO DEL TOC

El tratamiento del TOC se efectúa con antidepresivos inhibidores de la recaptación serotoninérgica (IRS).

La clomipramina fue aprobada en Estados Unidos como antiobsesivo, sólo en





# Cuadro 9. DOSIFICACION DE LOS ANTIDEPRESIVOS IRSS EN EL TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

IRS	Dosis	Tiempo de	Efectos adversos	Tratamiento
Clomipramina	150/200 mg/día	Hasta 12 semanas	Sequedad de boca, constipación, retención urinaria, hipotensión ortostática, aumento de peso.	Más de 1 año
IRSS				
Fluoxetina	60/100 mg/día	Hasta 4 semanas	Náuseas, ansiedad, insomnio, diarrea, epigastralgia, disminución de peso.	Más de 1 año
Sertralina	400/600 mg/día	Hasta 12 semanas	Náuseas, insomnio, ansiedad, diarrea, epigastralgia, disminución de peso.	Más de 1 año
Paroxetina	40/80 mg/día	Hasta 4 semanas	Náuseas, insomnio, diarrea, epigastralgia, disminución de peso.	Más de 1 año
Fluvoxamina	60/100 mg/día	Hasta 4 semanas	Náuseas, insomnio, ansiedad, diarrea, epigastralgia, disminución de peso.	Más de 1 año

1990, pero se comercializaba desde hacía 20 años, fuera de ese país, como agente antidepresivo.

La clomipramina es un antidepresivo tricíclico con idéntica estructura a la de la imipramina, con la sustitución del cloro por un hidrógeno en la posición 3. Uno de sus primeros metabolitos, la desmetilclorimipramina, es también un potente bloqueador de la recaptación de noradrenalina.

De 1967 a 1980 se realizaron más de 15 estudios comparativos con clomipramina. Un metaestudio de estas experiencias demostró que 184 de 226 pacientes tuvieron mejoría sintomatológica con dosis que oscilaron entre 75 y 300 mg/día (cuadro 9).

A diferencia de lo que sucede con otros trastornos, como por ejemplo la depresión, los TOC responden al placebo sólo en el 5 % de los casos (cuadro 10).

C		ERENCIAS EN I SS ENTRE LA D			
	Eficacia	Tiempo de respuesta	Dosis	Modalidad de respuesta	Indice de recaída
Depresión	1	4-6 semanas		Todo o nada	1
TOC	¥	> 8-12 semanas	1	Gradual e incompleta	1 1

A la segunda semana de tratamiento comienza a observarse una disminución de los síntomas obsesivos.

La dosis inicial debe ser baja (25-50 mg/día), incrementando 25 mg cada dos o tres días hasta completar los 250 mg o hasta que lo permita la tolerancia a los efectos adversos. Generalmente, los pacientes responden a dosis entre 150 y 250 mg. Además de los efectos colaterales ya conocidos (véase el capítulo de antidepresivos), en los gerontes se debe vigilar de manera especial la hipotensión ortostática, la constipación y las hemorroides. En el 63 % de los casos se presenta sequedad de boca, en tanto que la anorgasmia y el aumento de la curva ponderal son variables.

Puede haber exacerbación de los síntomas del TOC en los primeros días de tratamiento.

Se debe continuar 12 semanas con dosis máxima para considerar que un paciente no responde a la clomipramina, ya que el 60 % de los pacientes presenta recidiva de los síntomas si se la suspende antes del año.

No se pueden definir los valores de niveles plasmáticos responsables de la aparición de efectos adversos o terapéuticos, ya que éstos varían individualmente. Tal vez esto confirme en parte la teoría que atribuye los TOC a una disregulación en el sistema serotoninérgico (12, 16, 17, 33).

La dosis en niños es de 3-4 mg/kg día.

La fluoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de 5-HT (IRSS) en la neurona presináptica, con habilidad para bloquear específicamente la acción del sistema de transporte que remueve 5-HT de la sinapsis, y causa un aumento en la estimulación de los receptores 5-HT. No obstante, el aumento sostenido de la concentración de 5-HT puede producir adaptaciones en el receptor.

Se supone que los pacientes con TOC podrían tener receptores exquisitamente sensibles o incrementados en número, o ambos. Los agentes serotoninérgicos actuarían a largo plazo, produciendo una regulación descendente, con la consecuente disminución de los síntomas.

El efecto de la fluoxetina no sería aumentar los niveles de 5-HT en el cerebro sino restablecer el *pool* serotoninérgico para lograr una apropiada realimentación.

La fluoxetina parece no tener efecto sobre los receptores 5-HT1 y 2 postsinápticos, lo que sugiere que su acción se limita a la inhibición de la recaptación presináptica. El principal metabolito es la norfluoxetina, que tiene un mecanismo de acción similar al de la droga madre, pero una vida media mucho más prolongada (7-9 días).

No se puede definir la concentración plasmática necesaria para que actúe como antidepresivo, antibulímico y antiobsesivo. Se metaboliza por conjugación hepática.

El 86 % de los pacientes mejora su sintomatología con dosis que oscilan entre 60 y 100 mg/día (cuadro 9) (4, 17, 27).

La fluoxetina presenta similar eficacia y menos efectos adversos que los tricíclicos, aunque estos efectos adversos más frecuentes son náuseas, ansiedad, insomnio, cefaleas, diarrea, anorgasmia y disminución de la curva de peso. Presenta menos riesgos, en sobredosis, que la clomipramina. Tiene limitados efectos tóxicos cardiovasculares.

Se une a las proteínas plasmáticas, por lo que tiene un alto nivel de interacción con otras drogas —como secobarbital, clorotiazida, tolbutamida, cimetidina, betabloqueantes, etc.—. Produce un aumento importante de los niveles plasmáticos de clomipramina, que se debe tener en cuenta para la combinación con agentes potenciadores o cuando se deba efectuar un cambio de IRSS.

Lo mismo ocurre con los IMAO, por lo que se debe esperar por lo menos 12

a 16 semanas para cambiar de fluoxetina a IMAO. Puede inducir manía en pacientes predispuestos.

Curiosamente, los pacientes con TOC experimentan más sedación que excitación. No se sabe si esto sienta una diferencia con pacientes depresivos o es un efecto dosis dependiente (27).

La sertralina (IRSS) tiene un tiempo de latencia que puede llegar hasta 12 semanas. La dosis oscila entre 50 y 200 mg/día.

Como su vida media es inferior a la de la fluoxetina (48 horas) se acumula menos, produciendo menores efectos tóxicos cuando hay que asociarla a otros agentes serotoninérgicos.

Los efectos adversos son similares a los de los demás IRSS.

Los TOC requieren para su tratamiento dosis más altas que la depresión. Algunos estudios, que comparan dosis de 20, 40 y 60 mg, no registran diferencia en los resultados.

Aproximadamente entre 40-60 % de los pacientes registran mejoría.

El índice de recaídas por lo general es más alto que en la depresión (30 % si se suspende la droga antes del año de tratamiento continuado) (cuadro 10).

#### TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES RESISTENTES

El procedimiento más común, en primera instancia, es el cambio a otro IRSS o el agregado de potenciadores (cuadro 11) (16, 17).

Si no responde al tratamiento consecutivo con dos IRSS distintos, es conveniente el agregado de agentes potenciadores que se eligen de acuerdo con las características que acompañen el cuadro clínico u otros trastornos asociados, según se detalla en el cuadro 9.

En caso de que las dosis altas de fluoxetina produzcan ansiedad, se puede asociar clonazepam o alprazolam.

La buspirona puede emplearse como ansiolítico o agente potenciador.

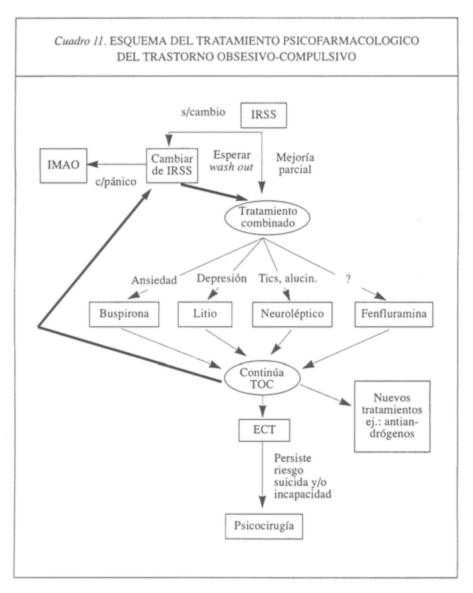
Las dosis de *L-triptófano* como potenciador deben ser altas (1-3 g/día). Esta asociación debe efectuarse con precaución, ya que se ha informado la aparición de algún caso de síndromes serotoninérgicos.

El litio es un buen coadyuvante de la fluoxetina, y puede mejorar más rápidamente la depresión que el TOC.

El rol del sistema dopaminérgico en la fisiopatología de los trastornos obsesivo-compulsivos no está suficientemente estudiado, pero hay evidencias de su implicancia.

La administración de *neurolépticos* solos no resulta efectiva. Pero son muy útiles cuando el trastorno se asocia a tics, síndrome de Tourette o acompaña a un cuadro con productividad psicótica (10, 13, 14).

La electroconvulsivoterapia es generalmente ineficaz en los pacientes con



TOC. No obstante, en los que presentan una enfermedad depresiva con rumiación y/o compulsión suicida, que precede al TOC, puede ser de utilidad.

Los datos recolectados sobre la *psicocirugía* en pacientes con TOC severos indican que es más beneficiosa que el empleo de la misma técnica en otros trastornos psicopatológicos. Dos intervenciones aparentan ser útiles: la cingulotomía y la leucotomía esteroatáxica. Ambas buscan la interrupción de las fibras de la corteza

frontal hacia las zonas dañadas, mediante técnicas modernas de esteroataxia. Para estudiar los sitios de esteroataxia se utiliza la PET, con la que se pueden localizar las regiones de actividad metabólica anormal.

La presencia de alteraciones en la región órbito-medial solas o combinadas pueden producir la mejoría del TOC, que aumenta si se realiza cingulotomía o capsulotomía anterior (14, 15, 21).

La psicocirugía, más que recurso de tratamiento heroico, permite entender la etiología del TOC, y aporta las bases para un modelo anatómico de este desorden.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Anthony, D. y Hollander, E.: "Sexual Compulsions" en Hollander, E., Obsessive-compulsive related disorders, Washington, American Psychiatric Press, 1993.
- Baer, L. y Minichiello, W.: "Behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder", en Jenike, M. A., Baer, L. y Minichiello, W. E., Obsessive Compulsive Disorders, Chicago, Year Book Md. Publ., 1986.
- Barr, L.; Goodman, W.; Price, L.; McDougle, Ch. y Charney, D.: "The serotonin hypothesis of obsessive compulsive disorder: Implications of pharmacologic challenge studies", J. Cl. Psychiatry, 53: 4 (supl.) 15-19, 1992.
- Beasley, Ch.; Sayler, M.; Weiss, A. y Potvin, J.: "Fluoxetine: activating and sedating effects at multiple fixed doses", J. Cl. Psychopharmacology, 12: 15-128, 1992.
- Burrows, G.; Norman, T.; Judd, F.; Cornwell, J.; Moore, K. y Tiller, J.: "Social aspects of OCD" en Jenike, M. A. y Asberg, M., *Understanding obsessive-compulsive disorder*, Toronto, Hogrefe and Huber Publ., 1991.
- Fallon, B.; Rasmussen, S. y Liebowitz, M.: "Hypochondriasis" en Hollander, E., Obsessive-compulsive related disorders, Washington, American Psych. Press, 1993.
- Finenberg, N.; Montgomery, D. y Montgomery, S.: "How then should we treat OCD?", Biological. Psychiatry, 1: 576-576, 1991.
- Flament, M. F.: "Traitement pharmachologique du trouble obsessional-compulsif chez l'enfant et l'adolescent", L'Éncéphale, 19: 75-81, 1993.
- Freeman, Ch.: "What is obsessive-compulsive disorder: a review of the clinical syndrome", Biological Psychiatry, 1: 661-662, 1991.
- George, M.; Trible, M.; Ring.; J.; Sallee, F. y Robertson, M.: "Obsessions in OCD with and without Gilles de la Tourette's Syndrome", *American J. Psychiatry*, 150: 93-97, 1993.
- 11. Goodman, W. y Price, L.: "Fluvoxamine in the treatment of OCD. Current treatments of obsessive compulsive disorder", en Pato, M. T. y Zohar, J.,

- Current treatments of obsessive-compulsive disorder, Washington, American Psychiatric Press, 1991.
- 12. Goodman, W.; McDougle, Ch. y Price, L.: "Pharmacotherapy of OCD", J. Cl. Psychiatry, 4: (supl.) 27-29, 1992.
- Green, R. y Pitman, R.: "Tourette Syndrome and OCD. Obsessive compulsive disorder. Theory and management", en Jenike, M. A., Baer, L. y Minichiello, W. E., Obsessive Compulsive Disorders, Chicago, Year Book Md. Publ., 1986.
- 14. Greist, J.: "An integrated approach to treatment of OCD", J. Cl. Psychiatry, 53: (supl.) 38-41, 1992.
- Hay, P.; Sachdev, P.; Cumming. S.; Smith, J. S.; Lee, T. y Kitchener, M.: "Treatment of OCD by psychosurgery", Acta Psych. Scandinavica, 87: 197-207, 1993.
- Hewlett, W.; Vinogradov, S. y Agras, P.: "Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of OCD", J. Cl. Psychopharmacology, 12: 105-107, 1992.
- Hollander, E.: "Serotoninergic drugs and the treatment of disorders related to OCD. Current treatments of obsessive-compulsive disorder", en Pato, M. T. y Zohar, J., Current treatments of obsessive-compulsive disorder, Washington, American Psych. Press, 1991.
- Hollander, E.; Stein, D.; Decaria, C.; Frenkel, M.; Trungod, S. y Liebovitz, M.: "Obsessive compulsive related disorders", *Biological Psychiatry*, 1: 680-682, 1991.
- 19. Insel, T. y Winslow, J.: "Neurobiology of OCD: a review", *Biological Psychiatry*, 1: 664-667, 1991.
- Jenike, M.: "Theories of etiology. Obsessive compulsive disorder. Theory and management", en Jenike, M. A., Baer, L. y Minichiello, W. E., Obsessive Compulsive Disorders, Chicago, Year Book Md. Publ., 1986.
- Jenike, M.: "Somatic treatments. Obsessive compulsive disorder, Theory and management", en Jenike, M. A., Baer, L. y Minichiello, W. E., Obsessive Compulsive Disorders, Chicago, Year Book Md. Publ., 1986.
- Jenike, M.: "Neurobiology and neuropsychology of OCD. Obsessive compulsive disorder, Theory and management", en Jenike, M. A., Baer, L. y Minichiello, W. E., Obsessive Compulsive Disorders, Chicago, Year Book Md. Publ., 1986.
- 23. Kindler, S.; Kaplan, Z. y Zohar, J.: "Obsessive compulsive symptoms in Schizophrenia", en Hollander, E., *Obsessive-compulsive related disorders*, Washington, American Psychiatric Press, 1993.
- 24. McDougle, Ch. y Goodman, W.: "Studies of fluvoxamine in OCD", *Biological Psychiatry*, 1: 671-674, 1991.
- Mindus, P.; Nyman, H.; Mogard, J. y Meyerson, B.: "Orbital and caudate glucose metabolism studied by positron emission tomography (PET) in patients undergoing capsulotomny for OCD" en Jenike, M. A. y Asberg, M., Unders-

- tanding obsessive-compulsive disorder, Toronto, Hogrefe and Huber Publ., 1991.
- Olivier, B.; Houben-Gelissen, M.; Mos, J. y Van der Poel, G.: "Animal models of OCD", Biological Psychiatry, 1: 668-670, 1991.
- Pigott, T.: "Fluoxetine in the treatment of OCD", en Pato, M. T. y Zohar, J., *Current treatments of obsessive-compulsive disorder*, Washington, American Psychiatric Press, 1991.
- Phillips, K.; Mc Elroy, S.; Keck, P.; Pope, H. y Hudson, J.: "Body dysmorphic disorder: 30 cases of imagined ugliness", *American J. Psychiatry*, 150: 302-308, 1993.
- Rapoport, J.; Swedo, S. y Leonard, H.: "Childhood obsessive compulsive disorder", J. Cl. Psychiatry, 53: (supl.) 40-42, 1992.
- Rasmussen, S. y Tsuang, M.: "Epidemiology and clinical features of OCD" en Jenike, M. A., Baer, L. y Minichiello, W. E., Obsessive Compulsive Disorders, Chicago, Year Book Md. Publ., 1986.
- Rasmussen, S. y Eisen, J.: "The epidemiology and differential diagnosis of OCD", J. Clin. Psychiatry, 53: 54-58, 1992.
- Swedo, S. y Rapoport, J.: "The neurobiology of OCD in childhood", en Jenke, M.A. y Åsberg, M.: *Understanding Obsessive-compulsive disorders*, Toronto, Hogrefe & Huber Publ., 1991.
- Tortora, P. y Zohar, J.: "Clomipramine in the treatment of OCD", en Pato, M. T. y Zohar, J., Current treatments of obsessive-compulsive disorder, Washington, American Psychiatric Press, 1991.
- Veale, D.: "Classification and treatment of Obsessional slowness", British J. Psychiatry, 162: 198-203, 1993.

### Capítulo 12

### TRATAMIENTO PSICOFARMACOLOGICO DE LA BULIMIA NERVIOSA

#### ASPECTOS GENERALES

La bulimia es un trastorno caracterizado por episodios recurrentes de voracidad, es decir, consumo de grandes cantidades de alimentos en un corto período de tiempo, asociado a vómitos autoinducidos, abuso de laxantes y/o aumento de la actividad física.

Está caracterizada por una continua preocupación por la comida y el peso corporal, que puede estar dentro o muy cerca de los límites de la normalidad. Sus fluctuaciones, generalmente debidas a fases alternantes de comilonas y ayunos, nunca son tan extremas como para amenazar la vida del/la paciente como ocurre en la anorexia nerviosa.

El trastorno comienza en la adolescencia o en la primera etapa de la fase adulta y, como la anorexia nerviosa, aparece con mayor frecuencia en el sexo femenino (4,5/100 en mujeres; 0,4/100 en varones).

Por su etiología, la bulimia es considerada un trastorno multicausal, interrelacionado con factores biológicos, familiares y socioculturales (12).

Esta enfermedad es una manera de adaptarse a las dificultades que deben enfrentar las pacientes que tienen un perfil de personalidad característico y la presión por la búsqueda de delgadez.

Los datos sugieren la existencia de un componente hereditario, cuya base genética está aún sin precisar. Esta transmisión sería independiente de la de los trastornos afectivos primarios.

Tanto la predisposición al sobrepeso, que induce a la dieta restrictiva, como la tendencia a los trastornos afectivos o impulsivos, que facilitan el descontrol de la ingesta, podrían ser determinantes en la configuración del trastorno belímico.

Aparece luego de un período prolongado de dietas severas, ya que se ha observado que en situaciones de restricción alimentaria se manifiesta la tendencia a reaccionar con sobreingesta.

Los rasgos de personalidad no son muy específicos: inmadurez, hipersensibilidad, impulsividad y pobre tolerancia a la frustración, inseguridad, minusvalía,

falta de confianza en las propias capacidades, insatisfacción con su medio y consigo mismo, labilidad afectiva, actitudes fóbicas y actitudes obsesivo-compulsivas.

A diferencia de los enfermos anoréxicos, los bulímicos presentan una personalidad con extraversión, mejores relaciones con el otro sexo, fácil descontrol de los impulsos, propensión al hurto, la cleptomanía, al abuso de drogas y al alcoholismo. Los datos estadísticos señalan que el 47-73 % presenta depresión mayor, el 23 % consume sustancias, y entre el 22 y el 66 % se asocia a trastornos de personalidad.

Entre los factores relacionados con la familia se destacan las relaciones familiares disfuncionales acompañadas, a menudo, de psicopatologías individuales en los padres (actitudes de tipo hostil y perfeccionista, y dificultades de los padres ante las necesidades emocionales de sus hijas).

Las mismas pacientes bulímicas perciben en su ambiente familiar más conflicto y desintegración que las personas normales.

Entre los factores socioculturales, la sobrevaloración de la apariencia física —incluido el aspecto de delgadez sustentado por la cultura de las sociedades desarrolladas occidentales— influye en la conducta y la actitud alimentaria de estas pacientes.

La transformación de las normas culturales forzó a las mujeres contemporáneas a afrontar expectativas de roles múltiples y ambiguos que incluían: adaptación de expectativas femeninas más tradicionales tales como la atracción física, las tareas de ama de casa y la incorporación de estándares más modernos, en lo que respecta a logros personales en el campo profesional y las posibilidades de autodefinición y autonomía.

El énfasis puesto en la delgadez, como imagen estética para la mujer, fue tornándose cada vez más una ganancia muy apreciada, que asegura la envidia y el respeto entre las mujeres, en la cultura actual. Por el contrario, la falta de control de peso, que conduce a una obesidad moderada, favorece la discriminación social, el aislamiento y la baja autoestima.

La perturbación de la imagen corporal tiene mayor incidencia en los estudiantes con peso inferior al normal.

Diversos autores afirman que es más frecuente la presentación de la anorexia en adolescentes que hacen dieta que en las que no la hacen. Es mayor la incidencia de esta patología en edades inferiores a 18 años, en tanto que la bulimia es de mayor frecuencia entre los 18 y 22 años.

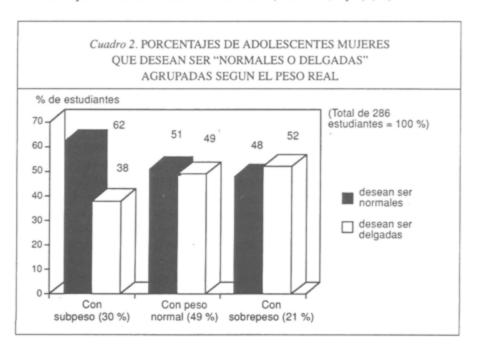
Los regímenes alimentarios para lograr una reducción de hasta el 10 % del peso corporal en general no deparan mayores complicaciones, pero en ocasiones pueden conducir a la enfermedad.

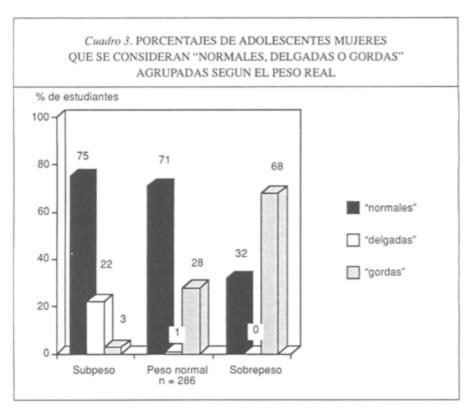
En un estudio realizado se pudo determinar que existieron trastornos en la conducta alimentaria en 300 estudiantes de una escuela secundaria de mujeres, elegida al azar en la ciudad de Buenos Aires.

Se pudo observar que el peso, en relación con la talla y la edad, resultó infe-

(maintes	stados por cuestionarios anór	iiiios)		
Pregunta	Otros estudios n =16 (Fairburn y otros [15])	Moizeszowicz, Zaslavsky, Sirkin (11)		
Compulsión a comer	35,8 (±21,4) % —	→ 47,6 %		
Dieta estricta o ayuno	29,0 (±15,0) % —	→ 13,5 %		
Vómitos inducidos	8,0 (±5,1) % —	▶ 5,9 %		
Uso de laxantes	5,8 (±3,3) % —	10,8 %		

rior en el 30 % y superior en el 21 % de las adolescentes. Existía compulsión a comer en el 47,6 % de las entrevistadas, de las cuales el 32 % —entre las que tenían sobrepeso— se consideraban "normales" (cuadros 1, 2 y 3) (12).





El DSM-III-R clasifica la bulimia dentro de los trastornos de la alimentación:

- a) Episodios recurrentes de ingesta voraz.
- Sentimientos de falta de control sobre la conducta alimentaria durante los episodios de voracidad.
- c) La persona se empeña regularmente en provocarse el vómito, usar fármacos laxantes y diuréticos, practicar dietas estrictas o ayunos, o hacer mucho ejercicio para prevenir el aumento de peso.
- d) Un promedio mínimo de dos episodios de voracidad a la semana, por lo menos durante tres meses.
- e) Preocupación persistente por la dieta y el peso.

Cuando un sujeto se halla por debajo de su peso prerreglado se modificaría el nivel de su toma alimentaria hasta alcanzar un valor consignado.

"La inapetencia por retirada de la libido y el vómito como defensa histérica de la alimentación", afirmaba Freud en 1925.

Para saber qué es lo normal en relación con la ingesta, el organismo cuenta

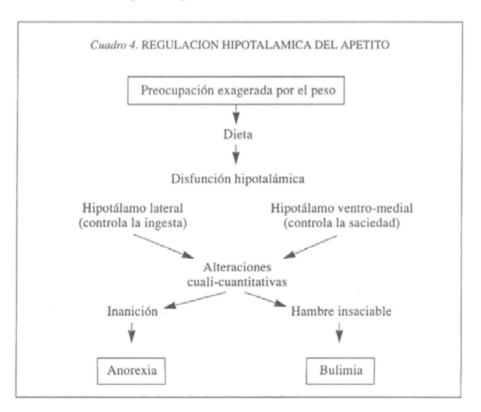
con claves internas, "hambre" y "saciedad", que son reconocidas de manera automática.

La regulación de la conducta alimentaria está formada por cinco componentes:

- 1) variables ambientales,
- características del alimento,
- almacenaje de calorías,
- 4) sistemas de disposición y
- 5) sistema cerebral.

## ASPECTOS NEUROQUIMICOS

Estudios en animales demostraron que la noradrenalina liberada en el hipotálamo estimula en los animales a consumir alimentos, incluso cuando se encontraban satisfechos por una comida previa, con un aumento preferente de la ingesta de hidratos de carbono (cuadro 4).



La serotonina (5-HT) parece ocasionar un efecto contrario, con la consiguiente reducción preferencial de la ingesta de hidratos de carbono.

El consumo de hidratos de carbono produce una caída de los niveles plasmáticos de aminoácidos neutros (tirosina, fenilalanina, valina, leucina, isoleucina), que compiten con el triptófano, para ser captado por el cerebro, mediatizado por la insulina (8). Esto eleva la relación plasma/triptófano (por consiguiente, el triptófano cerebral), que rápidamente acelera la síntesis de serotonina y la libera.

La saciedad y la terminación de los episodios bulímicos pueden estar asociados al aumento de los niveles cerebrales de serotonina: hasta que no se alcanza este incremento de serotonina (5-HT) en el cerebro, no se llega a percibir la sensación de saciedad (4).

Se puede suponer que existe una disregulación de serotonina en pacientes con bulimia, en el sentido de una actividad reducida, que produce pérdida de la inhibición normal serotoninérgica de la captación de hidratos de carbono y se manifiesta por el atracón de comida con contenidos muy altos en hidratos de carbono.

Asimismo, niveles bajos de serotonina se correlacionan negativamente con la frecuencia y la intensidad de los ataques compulsivos a comer: a menor serotonina, mayor frecuencia de ataques.

Durante la dieta habría una marcada disminución del ingreso de triptófano, lo cual provocaría una mayor vulnerabilidad al control de los impulsos (por disminución de la serotonina). Esto llevaría al ataque compulsivo alimentario y a la purga posterior. Con la entrada de triptófano por los alimentos, la serotonina liberada disminuiría su *pool*, obligando así al organismo a iniciar nuevamente otro acto impulsivo.

De este modo, se renovaría en cada período un nuevo ciclo dieta-compulsiónpurga, dependiente del triptófano.

La serotonina y los diferentes subtipos de receptores (véase el capítulo 1) están estrechamente relacionados con la regulación de determinados ciclos de conducta, como el dormir, el estado de ánimo, el hambre y la saciedad. Niveles elevados de 5-HT inducen sensaciones crecientes de saciedad, plenitud y producen el cese de la alimentación.

Los pacientes con bulimia nerviosa se quejan de un gran deseo de ingerir alimentos ricos en hidratos de carbono y una incapacidad para terminar de comer.

El efecto antibulímico de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS: fluoxetina, sertralina, etc.) puede estar mediatizado por este mecanismo. Subjetivamente, los pacientes con bulimia nerviosa que toman fluoxetina refieren una voracidad reducida.

Estudios recientes en el LCR demostraron niveles bajos de serotonina y dopamina en pacientes bulímicos, sin alcanzar niveles de saciedad (4).

El descenso de dopamina podría relacionarse con la búsqueda del llamado hedonismo alimentario de los pacientes bulímicos (conexión de diferentes sabores y combinaciones alimentarias placenteras).

La colecistoquinina, que controla a la dopamina, se encuentra disminuida en pacientes bulímicos. Disminuye el control sobre la saciedad, ya que actuaría como la serotonina, favoreciendo el fin del ingreso alimentario [stop-binge].

#### ASPECTOS ENDOCRINOLOGICOS

Se encontró que el 80 % de pacientes bulímicos tenían TSH bajas a la prueba de la estimulación de la TRH.

La severidad de la alimentación compulsiva y el uso de laxantes estaban en relación inversa con los valores de LH-FH; la disminución de sus valores estaba acompañada por amenorrea u oligomenorrea (5).

Las enfermas vomitadoras tenían disminuida la LH/FH y aumentada la hormona de crecimiento, en relación con las que utilizaban laxantes.

Los niveles de prolactina eran más altos en el grupo de las que usaban laxantes.

Es posible, entonces, que el grupo de las vomitadoras reactive, mediante las purgas, los receptores dopaminérgicos, presentes en la zona gatillo del centro del vómito medular. A su vez, la dopamina aumentaría la producción de la hormona del crecimiento y suprimiría la liberación de las gonadotrofinas LH/FH y de la prolactina. La dopamina y la prolactina interactuarían inhibiéndose mutuamente: a niveles altos de dopamina corresponderían bajos niveles de prolactina, y viceversa (10).

Las bulímicas no tienen amenorrea y muestran niveles bajos de gonadotrofinas y FH. En la anorexia sucede lo contrario. Ello podría deberse a que en las bulímicas habría un mecanismo de retroalimentación negativa del ovario, mientras que en la anorexia existiría un deterioro ovárico.

Los niveles de cortisol matinal en la anorexia se encuentran aumentados, mientras que en la bulímica de peso normal no registran alteraciones. Hay ausencia de inhibición en la prueba de supresión a la dexametasona.

Existen niveles normales o bajos de glucemia en ayunas, en la mayoría de las bulímicas. Este cuadro se relacionaría con una hipersensibilidad a la insulina, debido probablemente a síntomas de inanición.

El hipertiroidismo produciría hiperfagia por medio de una alteración del balance de la dinorfina y la beta endorfina hipotalámica.

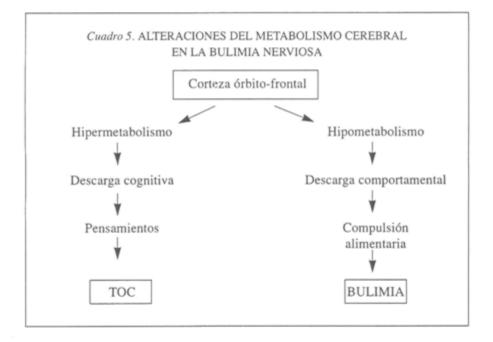
Asimismo, la ovariectomía activaría la necesidad de incorporación de alimentos.

#### ASPECTOS ESTRUCTURALES CEREBRALES

En estudios realizados con resonancia magnética nuclear se encontró una atrofia hipofisaria, que sugeriría la existencia de un trastorno secundario a la alteración nutricional o endocrina (9). Se han encontrado diferencias en el metabolismo de la glucosa cerebral en pacientes bulímicos (1a):

- 1) hipometabolismo en la región prefrontal anterior derecha,
- 2) hipermetabolismo bilateral en la región temporal.

La corteza órbito-frontal se relaciona con la calidad del impulso: el hipermetabolismo con un aumento de las obsesiones (descarga de tipo cognitivo); mientras que el hipometabolismo estaría relacionado con un aumento de los impulsos alimentarios [binge] en pacientes bulímicos (descarga comportamental) (cuadro 5).



En los desórdenes obsesivo-compulsivos asociados a trastornos de la alimentación son útiles los antidepresivos de tipo antiobsesivo (IRSS).

Ciertas lesiones del hipotálamo pueden producir un aumento de la necesidad de consumir mayores cantidades de glúcidos y proteínas.

Los sistemas de control alimentario están divididos en la región hipotalámica lateral responsable de la incorporación de alimentos (ingesta) y la región hipotalámica ventro medial relacionada con la saciedad (fin de la ingesta) (cuadro 4).

Las alteraciones psíquicas repercuten en el balance hipotalámico, y las distorsiones metabólicas, en la conducta humana.

Se describe en los pacientes bulímicos una seudoatrofia del volumen general del cerebro; estas modificaciones podrían ser cambiadas con la restauración de la conducta alimentaria normal.

A diferencia de las anoréxicas, que presentan un metabolismo alterado en el cuerpo estriado, el tálamo y la zona temporal, las bulímicas tienen afectada la zona del lóbulo frontal.

#### TRATAMIENTO PSICOFARMACOLOGICO

Los resultados de la farmacoterapia son más optimistas en la bulimia que en la anorexia nerviosa.

El tratamiento más exitoso es el que emplea antidepresivos (amitriptilina, imipramina, desimipramina, mianserina, bupropion, trazodone, IRSS e IMAO) (3, 6, 13, 14). En la actualidad, se considera que los IRSS y los IMAO-A son los más efectivos.

En un comienzo se utilizaron los IMAO-AB con una buena respuesta en los pacientes bulímicos que presentaban trastornos afectivos asociados. Otras investigaciones revelaron que el uso de IMAO podría estar relacionado con una buena respuesta cuando existe comorbilidad con depresión atípica.

La MAO plaquetaria estaría a su vez disminuida en los bulímicos; sin embargo, este parámetro no siempre puede ligarse sistemáticamente a la alteración de la serotonina (2).

Dos neuropéptidos estarían implicados en la estimulación de la conducta alimentaria, el "Y" y el "YY". Ambos son ahora conocidos como los más importantes estimulantes endógenos de la ingesta alimentaria. El marcado aumento del nivel plasmático de estos neuropéptidos es observable en sujetos bulímicos, en oposición al notable descenso encontrado en las anorexias restrictivas (7).

Es conocida la división existente entre la ansiólisis y el desarrollo de hiperfagia producido por las BZD. Muchos estudios contemplan la posibilidad de que las BZD a largo plazo podrían estimular el consumo alimentario. Sin embargo, no se sabe si son capaces de aumentar la capacidad de saborización de los alimentos, e interactuar en los receptores gustativos. Su indicación es discutida, ya que no poseen efectos anorexígenos.

Los agonistas opioides también producirían estimulación de la ingesta alimentaria, mientras que los antagonistas (naltrexona) aún se están investigando.

Otros de los recursos postulados en la investigación farmacológica son los fármacos que actúan como agonistas selectivos del receptor dopaminérgico del subtipo dos (DA2), como el lisuride, cuya acción anticompulsiva alimentaria estaría mediada en el hipotálamo lateral.

El receptor DA2 parece haberse encontrado en los preparados de membrana

de la grasa parda, que regularía los cambios en el AMP cíclico, debido a la termogénesis inducida por la actividad simpática.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Hagman, J.O.: "Comparison of regional brain metabolism in Bulimia nervosa and affective disorder assessed with positron emission tomography", *Journal* of Affective Disorders, 19: 153-162, 1990.
- Hallman, J.: "Blood platelet monoamine oxidase activity, serotonin uptake and release rates in anorexia and Bulimia patients and in healthy controls", Acta Psych. Scandinavica, 81: 73-76, 1990.
- Horne, R. L.; Ferguson, J. M.; Pope, H. G.; Hudson, J. I.; Lineberry, C. G.; Ascher, J. M.; y Cato, A.: "Treatment of Bulimia with Bupropion: a multicentre controlled trial", J. Clin. Psychiatry, 49: 262-266, 1988.
- Jimerson, D.; Lesem, M. D.; Kaye, W. H. y Brewerton, T. D.: "Low Serotonin and Dopamine metabolite concentrations in cerebrospinal fluid from bulimic patients with frequent binge episodes", Arch. Gen. Psychiatry, 49: 132-138, 1992.
- Kaye, W. H.; Gwisrtman, H. E.; George, D. T.; Jimerson, D. C.; Ebert, M. H. y Lake, C. R.: "Disturbances of noradrenergic systems in normal-weight bulimia: relationship to diet and menses", *Biol. Psychiatry*, 27: 4-21, 1990.
- Kaye, W. H.: "Altered cerebrospinal fluid neuropeptide Y and peptide YY immunoreactivity in anorexia and bulimia nervosa", Arch. Gen. Psychiatry, 47: 123-126, 1990.
- Kenedy, S. H.; Piran, N.; Wasch, J. J. y Garfinkel, P. E.: "A trial of isocarboxacid, in the treatment of bulimia nervosa", *Clin. Psicofarmacológica*, 8: 391-396, 1988.
- 8. Kobashashi, N.: "Pancreatic B-cell functioning after intravenous glucagon administration in anorexia nervosa", *Acta Psychiatrica*, 85: 6-10, 1992.
- Krieg, J.: "Cranial computed tomography finding in bulimia", Acta Psych. Scand., 75: 144-149, 1987.
- Lutton, P.: "Modifications endocriniennes de la boulimie", L'Encéphale, 15: 239-241, 1989.
- 11. Moizeszowicz, J.; Zaslavsky, E. y Sirkin, G.: "Early detection of eating behavior disorders in 300 students between 13 and 17 years of age", *Actas* IX World Congress of Psychiatry, Río de Janeiro, junio de 1993, págs. 303.
- Moizeszowicz, J. y Werbin, A.: "Anorexia nerviosa: todos los casos un caso", Revista Argentina de Psicopatología, 1: 8-16, 1990.
- 13. Pope, H. G. y Hudson, J. L.: "Antidepressant drug therapy for bulimia: current status", *J. Cl. Psychiatry*, 47: 339-345, 1986.
- 14. Walth, B. T.; Gladys, M.; Roose, S. P.; Stewart, F. y Glouman, A. H.: "Phenel-

- zin vs. Placebo in 50 patients with bulimia", Arch. Gen. Psiquiatry, 45: 471-475, 1988.
- 15. Fainburn, C.G. y Beglin, S.J.: "Studies of the Epidemiology of Bulimia nervosa", Am. J. Psych., 147: 401-408, 1990.

## Capítulo 13

## TRATAMIENTO PSICOFARMACOLOGICO DE LA URGENCIA PSIQUIATRICA

Los síntomas psíquicos y las alteraciones conductuales pueden ser manifestaciones de un trastorno clínico o psiquiátrico que muchas veces requieren una rápida intervención, a fin de disminuir el sufrimiento de un paciente o prevenir complicaciones y dificultades mayores.

Una emergencia psiquiátrica es la perturbación del pensamiento, de los sentimientos o de las acciones, que requiere un tratamiento adecuado inmediato (12, 13).

La situación planteada por una urgencia de estas características exige, para su manejo efectivo, un acabado conocimiento de las diferentes categorías diagnósticas, flexibilidad para escuchar y adaptarse a la situación en la que hay que realizar la entrevista, y conocimientos específicos psicofarmacológicos para determinar las indicaciones que correspondan en cada caso, así como las medidas complementarias necesarias (internación, administración de la medicación, acompañamientos, etc.) (29, 30).

El médico debe escuchar al paciente cuando presenta su problema y relata su historia. Esta actitud de por sí puede contribuir a disminuir la ansiedad del paciente; además, le permitirá al entrevistador orientarse en cuanto a las preguntas necesarias para realizar un diagnóstico adecuado. Al finalizar esta entrevista, el profesional ya puede tener una serie de datos en cuanto a síntomas, estado de conciencia y una orientación diagnóstica y terapéutica. Cuando el cuadro clínico sugiere la existencia de un trastorno orgánico es necesario solicitar una interconsulta para que se realice un exhaustivo examen físico y neurológico.

## EPISODIOS PSICOTICOS AGUDOS (AGITACION PSICOMOTRIZ)

El término "excitación o agitación psicomotriz" corresponde más a la descripción del estado clínico psiquiátrico de un paciente que a un diagnóstico en sí mismo. Se trata de un síndrome que puede ser ocasionado por múltiples trastornos, entre otros, enfermedades neurológicas, clínicas, intoxicaciones farmacológicas, esquizofrenia, trastornos afectivos, crisis de pánico, trastornos conversivos, síndromes de abstinencia a distintas sustancias (12).

Entre las enfermedades psiquiátricas, las patologías que más frecuentemente ocasionan este tipo de episodios incluyen la esquizofrenia y los desórdenes de personalidad, agravados por otro tipo de trastornos, por ejemplo, el abuso de sustancias (29).

Este síndrome puede incluir:

- desorientación témporo-espacial,
- -ideación psicótica,
- -delirios,
- -alucinaciones,
- -pensamientos incoherentes,
- -inquietud,
- -ansiedad,
- -agitación motora,
- -alteraciones afectivas,
- -hiperactividad,
- -falta de conciencia de situación y enfermedad y/o
- -alteraciones del juicio y la memoria.

Este conjunto de signos y síntomas se desarrolla, en general, rápidamente, en horas o días, a veces en semanas (cuadro 1).

Tales episodios pueden ser causados por múltiples trastornos, y es fundamental la orientación diagnóstica para determinar el tratamiento más adecuado.

Para establecer el diagnóstico etiológico, además del estado actual del paciente, deben considerarse los siguientes parámetros: edad, forma de comienzo, existencia de otros signos y síntomas concomitantes (fundamentalmente clínico-neurológicos), antecedentes de episodios similares o posiblemente relacionados con el presente y los tratamientos efectuados, enfermedades intercurrentes y antecedentes familiares. Es muy importante indagar sobre los hábitos y costumbres vitales (alimentarios, ocupacionales, conductas sexuales, consumo de drogas y fármacos, etc.).

En los casos en los que por el estado actual del paciente no pueda contarse con su colaboración, es necesario acudir a familiares o acompañantes que puedan contribuir a recoger los datos mencionados.

Es fundamental la evaluación de las características de los síntomas presentes, para determinar el riesgo que implican para el paciente o para terceros. Por ejemplo, en caso de que existan alucinaciones auditivas, si influyen sobre la conducta del enfermo, si le ordenan realizar actos peligrosos o relacionados con la muerte, si resultan amenazantes al punto de no lograr el paciente controlar sus actos, etc.

Asimismo, cuando existan ideas delirantes, se ha de determinar si configuran

## Cuadro 1. DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES DE LA AGITACION PSICOMOTRIZ.

DE LA AGITACION PSICOMOTRIZ Trastornos mentales orgánicos · Delirio Demencia · Alucinosis orgánica · Trastorno delirante orgánico Intoxicación · Provocados por sustancias psicoactivas Abstinencia · Trastornos orgánicos afectivos Desórdenes psicóticos · Esquizofrenia · Trastorno delirante · Trastorno psicótico no especificado Trastornos afectivos maníaco · Trastorno bipolar con síntomas psicóticos · Depresión mayor con síntomas psicóticos Trastornos por ansiedad Reacción aguda ante estrés Trastornos de personalidad Antisocial · Borderline · Paranoide Trastorno del desarrollo infancia-adolescencia Trastornos físicos · Dolor Hipoxia

un delirio sistematizado, si son de tipo persecutorio, místicas, etc. Es conveniente realizar una evaluación clínica lo más completa posible. De su historia médica es importante recabar información sobre antecedentes de enfermedades nutricionales, endocrinológicas, hepáticas, renales, neurológicas y tratamientos farmacológicos realizados.

Acatisia

Los exámenes complementarios pueden ser útiles en algunos casos para establecer posibles causas orgánicas de la agitación.

Con cierta frecuencia, algunos análisis de laboratorio hematológicos y toxicológicos son suficientes para una aproximación diagnóstica. En ocasiones puede ser necesario solicitar ECG, placas de tórax, análisis de gases en sangre, tomografía computada, etc., cuando se sospeche alguna etiología orgánica específica (27).

Los antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos —enfermedad maníaco-depresiva, esquizofrenia, alcoholismo u otras adicciones, suicidio— pueden aportar datos que faciliten la orientación diagnóstica.

Es conocida la mayor incidencia de ciertos trastornos en familiares de primer grado, a la vez que puede ser útil a fin de determinar las posibilidades de contención del paciente y las características de su entorno familiar y su relación con la crisis actual.

La entrevista debe ser realizada en un ámbito tranquilo, seguro, con espacio suficiente para permitir una adecuada distancia interpersonal y libre de objetos potencialmente peligrosos (12, 9).

El médico debe contar con la posibilidad de recibir ayuda del resto del equipo terapéutico, de ser necesario. La tranquilidad del terapeuta es fundamental para el paciente, ya que muchas veces la agitación psicomotriz es el resultado del miedo, la ansiedad y la paranoia que podrían incrementarse por la aprehensión de un entrevistador intimidado (29).

Es conveniente que el profesional se ubique cerca de la puerta del consultorio. Cuando el paciente tiene ideación delirante de alto contenido persecutorio, la salida deberá estar a un costado para no favorecer en el enfermo la sensación de encierro, y eventualmente puede dejarse abierta la puerta, si es necesario.

En el caso de que sea inevitable la contención física, el número de personas asignadas a la tarea deberá ser suficiente y el grupo bastante organizado como para evitar cualquier daño físico. A pesar de que en algunos casos la contención física pareciera agravar la situación, es conveniente, en general, mantener esa medida hasta que el paciente pueda controlarse.

Las conductas y actitudes agresivas frecuentemente son causadas por un daño narcisístico. El médico no debe responder al paciente de manera autoritaria o punitiva, sino con una actitud respetuosa, sin juzgar; debe intentar construir una alianza útil para el tratamiento, demostrarle su voluntad de ayudarlo y manifestárselo verbalmente.

Con los datos obtenidos en la entrevista es importante establecer si el presente episodio psicótico corresponde primariamente a un trastorno orgánico o psíquico. Existen numerosos desórdenes físicos cuya primera manifestación clínica es la aparición de síntomas psiquiátricos, o que por ser éstos muy llamativos, pasan inadvertidos otros signos clínicos.

Estas patologías deben ser tratadas de acuerdo con su etiología específica. En numerosos casos, el tratamiento psicofarmacológico puede enmascarar el cuadro

clínico y así dificultar el diagnóstico de base; en otros, hasta puede provocar complicaciones o empeoramientos.

# Tratamiento psicofarmacológico de los episodios psicóticos agudos

El abordaje psicofarmacológico de estos episodios apunta a aliviar el sufrimiento del paciente, controlar una situación potencialmente peligrosa y posibilitar un tratamiento definitivo y efectivo del trastorno básico subyacente. No existe un único agente para el control de la agitación. En cada caso y situación se elegirá el fármaco o los fármacos adecuados. Al respecto, una vez que se haya determinado que el estado de excitación psicomotriz corresponde a un trastorno psiquiátrico, se determinará cuál o cuáles son los síntomas preponderantes y más perturbadores y, por lo tanto, los más urgentes por controlar.

En aquellos casos en los que predomine la sintomatología psicótica productiva delirante o alucinatoria se pueden utilizar neurolépticos incisivos del tipo de las butirofenonas; el más habitual es el haloperidol.

Si el paciente colabora y la agitación no es muy intensa, puede intentarse la vía oral. De no ser así, pueden administrarse por vía intramuscular 5 mg de este antipsicótico, con el que se obtienen habitualmente buenos resultados con dosis entre 5-20 mg por día. En general, la vía intramuscular es más rápida y la dosis requerida es menor que por vía oral (18).

Una alternativa válida para disminuir la dosis necesaria de antipsicóticos (con lo cual disminuye la aparición de efectos adversos extrapiramidales) es la administración de benzodiazepinas.

Pueden utilizarse el clonazepam (0,5-2 mg), lorazepam (1-2 mg), diazepam (5-20 mg) por vía oral; flunitrazepam por vía intramuscular o midazolam por vía intravenosa. Está demostrado que la combinación de neurolépticos y benzodiazepinas es más eficaz que la aplicación de cada uno de ellos por separado.

Un problema que puede presentarse con esta combinación es la excesiva o prolongada sedación. Por lo tanto, es conveniente reservar este tratamiento para los estados de agitación intensos (30).

En pacientes intoxicados con agonistas gabaérgicos, como alcohol o hipnótico-sedantes, será de elección el tratamiento con neurolépticos. En los casos de abstinencia a aquellas sustancias agonistas, será de mayor utilidad la administración de benzodiazepinas, de ser necesario por vía intravenosa lenta (1-2 minutos) el lorazepam o el diazepam.

El bromperidol, otro neuroléptico del mismo grupo que el haloperidol, tiene mayor vida media y la dosis habitual es de 5-20 mg/día (19).

Los efectos adversos más frecuentes de estos antipsicóticos de alta potencia corresponden a los fenómenos extrapiramidales. Estos pueden ser controlados con anticolinérgicos, como el biperideno por vía oral o intramuscular, de ser necesario. Algunos autores postulan el uso profiláctico de los anticolinérgicos simultáneamente con el comienzo del tratamiento neuroléptico. Una alternativa posible para la tranquilización de pacientes agitados es el empleo de antipsicóticos sedativos (levomepromazina, clorpromazina). Pueden ser administrados solos o en combinación también con prometazina por vía intramuscular.

La clotiapina es otro neuroléptico útil para favorecer la sedación. Los efectos adversos más frecuentes de este tipo de fármacos son la hipotensión ortostática y la toxicidad anticolinérgica (18).

En casos de excitación incontrolable, se puede recurrir a la contención física mediante el enchalecamiento. A veces esto es necesario, para poder administrarle al paciente la medicación inyectable, hasta que ésta comience a ejercer su efecto terapéutico y/o que el paciente colabore (29, 30).

También puede ser de utilidad, en determinadas situaciones extremas, el tiopental sódico por vía intravenosa diluyendo 1 g en 40 cc de solución fisiológica (0,25 %), hasta 100 mg (4 cc) para una mujer o el doble de esta dosis para un hombre, titulándola en la medida de la no reducción del cuadro de excitación. Debe contarse con equipo de asistencia respiratoria para este procedimiento. En caso de pacientes seniles, las dosis deben ser un 50 % menor que las habituales. Es conveniente evitar la administración de benzodiazepinas por la posibilidad de aparición de reacciones paradójicas, que son más frecuentes en los gerontes. En esta edad, la clozapina (25-200 mg) ha demostrado ser de utilidad por la baja incidencia de efectos extrapiramidales, pero debe administrarse con cautela por el riesgo de producir agranulocitosis (19).

En pacientes con daño cerebral orgánico, los neurolépticos sedativos pueden empeorar el cuadro de confusión y delirio debido a sus efectos anticolinérgicos. En estos casos, resulta útil la administración de clonazepam, en dosis bajas (0,5-2 mg), a fin de evitar fenómenos atáxicos.

Si el cuadro de agitación corresponde a una crisis maníaca, se puede agregar a los neurolépticos sedativos carbamazepina (200-800 mg/día), clonazepam (0,5-4 mg/día) y/o carbonato de litio (300-900 mg/día) en dosis crecientes, según la litemia (hasta 1 mEq/1) (3, 19, 26).

En aquellos pacientes en quienes exista riesgo para sí mismos o para terceros, y/o la familia del enfermo no resulte contenedora o capaz de garantizar un tratamiento ambulatorio, corresponderá indicar la internación psiquiátrica.

## CRISIS O ATAQUES DE ANSIEDAD

Estos episodios suelen ser motivo de consulta en salas de guardia y en consultorios de cualquier especialidad médica. Muchas veces constituyen la primera consulta a un especialista. Los pacientes se quejan de uno o más síntomas somáticos

como precordialgias, disnea, hiperventilación, palpitaciones, taquicardia y otros, acompañados por intensa angustia. Muchos de estos pacientes padecen algún tipo de trastorno por ansiedad, y desarrollan a través del tiempo, entre otros síntomas, una conducta de recurrentes visitas a los servicios de emergencia médica.

Existen múltiples causas de crisis de ansiedad que pueden agruparse en:

- Trastornos físicos (por ejemplo, hipoxia).
- Reacciones psicológicas normales ante una enfermedad o situación estresante.
- 3) Uso y/o abstinencia de alcohol, medicamentos o drogas.
- 4) Trastornos por ansiedad.
- Otros trastornos psiquiátricos, que presentan, entre otros síntomas, ansiedad (depresión, esquizofrenia, etc.) (12).

La correcta evaluación, diagnóstico y manejo de la situación es fundamental para el establecimiento de un tratamiento efectivo a largo plazo.

La angustia como sensación displacentera tiene connotaciones y significados singulares en cada caso, y puede ser expresada de distintos modos. Es frecuente que se manifieste como aprensión, irritabilidad, nerviosismo, miedo, sensaciones de despersonalización, inquietud, desasosiego, etc. Es acompañada por signos de activación autonómica como dilatación pupilar, palidez, taquicardia, aumento del tono muscular, temblores, etc. (9, 12, 13).

Es necesario, ante un paciente que presenta una crisis de ansiedad, considerar las posibles causas orgánicas y farmacológicas del síntoma, principalmente las relacionadas con los aparatos cardiocirculatorio y respiratorio (cuadro 2).

Sin embargo, cualquier enfermedad puede resultar un factor desencadenante de angustia en un paciente. Por lo tanto, es conveniente, además del tratamiento específico del trastorno orgánico, establecer el tratamiento farmacológico y psicoterapéutico adecuado para cada situación en particular.

Dentro de los trastornos por ansiedad (*DSM-III-R*), la crisis de pánico es la que puede originar mayor cantidad de consultas médicas y psiquiátricas de urgencia por el modo de aparición catastrófica y por la sensación de muerte inminente que depara al paciente. En la mayoría de los casos, estas crisis suelen presentarse bruscamente, alcanzan su máxima intensidad en segundos o minutos y se prolongan hasta 15-20 minutos. Es importante considerar que son más frecuentes los intentos de suicidio en estos pacientes que en los afectados por depresión (4, 28).

En la emergencia, ante la presentación de la crisis de angustia y de pánico es fundamental favorecer la disminución rápida del nivel de ansiedad. Puede ser útil para el paciente informarle del diagnóstico del trastorno por ansiedad. Asegurarle que no está en riesgo su vida, pero puede ser contraproducente decirle que "todo está bien", "que no pasa nada", ya que por un lado esto no es cierto y, por otro, puede ser vivido por el paciente como una falta de asistencia en su sufrimiento, lo

## Cuadro 2. CAUSAS CLINICAS Y FARMACOLOGICAS ASOCIADAS A LA ANSIEDAD (tomado de Brown)

Farmacológicas	Neurológicas	Endocrinas, metabólicas
Intoxicación	Delirio	Desequilibrio ácido-base
Anticolinérgicos	Convulsiones complejas parciales	Hipoglucemia
Cafeína	Disfunción vestibular	Síndrome de Cushing
Alucinógenos		Hipertiroidismo
Esteroides	Cardiovasculares, respiratorias	Hipocalcemia
Simpaticomiméticos	Prolapso válvula mitral	Feocromocitoma
Broncodilatadores	Hipoxia	Síndrome carcinoide
Anfetaminas	Arritmias cardíacas	Síndrome premenstrual
Cocaína	Angina de pecho	Menopausia
	Infarto de miocardio	
Sobredosis	Insuficiencia cardíaca congestiva	
Alcohol	Edema pulmonar	
Narcóticos	Embolia pulmonar	
Hipnóticos sedantes	Enfermedad pulmonar	
Tabaco	obstructiva crónica	

que incrementará su ansiedad. Se le brindará seguridad y un espacio donde se pueda favorecer la relajación. En el caso de recurrir a la medicación, se utilizarán ansiolíticos para reducir la ansiedad aguda. Es conveniente el uso de benzodiazepinas de alta potencia como el clonazepam (0,5-2 mg) o el alprazolam (1-4 mg) hasta pasar la crisis (18, 19).

Estos episodios constituyen "crisis" dentro de un trastorno complejo al que corresponde suministrar un tratamiento adecuado farmacológico y psicoterapéutico (véase el capítulo "Tratamiento psicofarmacológico de la crisis de pánico").

Otros trastornos por ansiedad, como las fobias, los desórdenes por ansiedad generalizada, el trastorno obsesivo-compulsivo, no son motivo de consulta frecuente como urgencias. Cuando se presentan como crisis de angustia, a ésta le corresponde el mismo tratamiento farmacológico que a la crisis de pánico.

En numerosos casos, la ansiedad aparece asociada a un síndrome depresivo (cuadro 3).

En esta situación es difícil diferenciar cuál es el trastorno primario; no obstante, es importante establecer una orientación diagnóstica, ya que, más allá de las medidas psicofarmacológicas correspondientes, la detección del riesgo suicida

Cuadro 3. DIFERENCIAS CLINICAS, EN LA URGENCIA, ENTRE ANSIEDAD Y DEPRESION			
Ansiedad		Depresión	
Hipervigilancia		Anhedonia	
<ul> <li>Tensión</li> </ul>		Inhibición psicomotriz	
<ul> <li>Sensación de pánico</li> </ul>		Desesperanza	
<ul> <li>Incertidumbre</li> </ul>		Falta de interés	
<ul> <li>Evitación</li> </ul>		Falta de autoestima	
<ul> <li>Sensación de peligro</li> </ul>		Pérdida de libido	
<ul> <li>Sensación de muerte</li> </ul>		Pérdida de peso	
		Ideas suicidas	

implica variar las estrategias terapéuticas, acompañamientos, internación psiquiátrica, entrevistas familiares, etcétera.

## TRASTORNOS SOMATOFORMES (DE CONVERSION)

En épocas pasadas era frecuente que consultasen en las salas de guardia pacientes jóvenes que presentaban síntomas somáticos, que aparecían confusos en el examen semiológico. En la actualidad "la histérica" ha sido desplazada por pacientes con crisis de pánico. Sin embargo, en los últimos años se ha registrado un resurgimiento de este tipo de trastorno en las grandes ciudades, de donde había sido relegado a poblaciones rurales o grupos marginales.

A veces, la actitud de la paciente contrasta con la aparente gravedad del cuadro clínico y, en otras, es más intensa la angustia de los que la acompañan que la de la propia enferma.

Estos trastornos se caracterizan por la alteración en la sensopercepción o en el funcionamiento motor que origina una variedad de síntomas llamativos y proteiformes. En general, se inician rápidamente y suelen desaparecer del mismo modo. Las alteraciones sensoriales pueden manifestarse en la piel, de forma frecuente en las extremidades, con anestesias, hiperestesias y/o parestesias, o en cualquier órgano de los sentidos como ceguera, sordera, etc. Estos síntomas no se corresponden con lesiones en las estructuras neuroanatómicas, que en el examen físico se encuentran respetadas o con mínimas alteraciones funcionales. Pueden presentarse otras alteraciones sensoperceptivas, como alucinaciones visuales.

El dolor es una manifestación frecuente, que puede estar referido a cualquier parte del cuerpo y es de características difusas con localizaciones vagas e imprecisas. Las alteraciones motoras pueden ser movimientos anormales en forma de parálisis o paresias. Los movimientos anormales pueden variar desde ligeros temblores localizados hasta crisis convulsivas generalizadas que se confunden con las epilépticas.

En la mayoría de los casos, no se presentan lesiones secundarias a estos movimientos, como golpes, heridas o mordeduras de lengua, ni pérdida de los controles esfinterianos. Existe reacción a los estímulos y los trastornos de conciencia concomitantes suelen ser de tipo disociativo (amnesia, fugas, etc.). Las alteraciones motoras o las parálisis no concuerdan con lesiones neurológicas. Los reflejos están conservados y no hay déficit genuino de la función muscular. Los déficit motores están relacionados con una "anatomía fantaseada" por el paciente.

A menudo falta la preocupación por los síntomas, conocida como "belle indiférence", lo cual no define el diagnóstico por sí mismo.

Las manifestaciones clínicas pueden ser episódicas y/o esporádicas, variar en una misma persona de una crisis a otra o repetirse sistemáticamente.

El origen de este tipo de trastornos es un conflicto psicológico, neurótico, inconsciente. El paciente, por lo tanto, no tiene conciencia de él, ni de la significación emocional de la situación que pudo haber desencadenado la crisis. Estos síntomas simbolizan su conflicto, pero éstos sólo pueden ser aclarados a través de un proceso psicoterapéutico.

Ante un episodio de estas características, no es suficiente descartar posibles causas físicas de la sintomatología. El diagnóstico debe apoyarse en una historia previa y observaciones positivas que indiquen su existencia.

Se investigarán los antecedentes de síntomas pasados o simultáneos, claramente histéricos, y la presencia de otros síntomas neuróticos: fobias, obsesiones, depresión, ansiedad, etc. Asimismo, se indagará sobre antecedentes quirúrgicos, sin claras justificaciones, la historia sexual y las modificaciones recientes en las relaciones interpersonales, que muchas veces actúan como factores desencadenantes de las crisis.

Los diagnósticos diferenciales a considerar son:

- I enfermedades orgánicas;
- 2— hipocondría: el paciente se queja de síntomas físicos, pero en general no hay pérdida de función y suele tener teorías específicas con exagerada preocupación por su trastorno;
- 3— otras enfermedades psiquiátricas, que puedan estar asociadas, como la depresión;
- 4— la simulación, que se caracteriza por la producción consciente y voluntaria de síntomas psicológicos o físicos con un determinado objetivo (conseguir certificados, psicofármacos, etc.). En general, la historia es confusa, incongruente y dispersa. El posible beneficio está más relacionado con una situación actual ambiental que con la psicopatología individual. El tratamiento de estas crisis supo-

ne, en primera instancia, un diagnóstico preciso. La intervención del profesional debe apuntar a lograr, más allá de la remisión sintomatológica de la urgencia, a que el paciente pueda acudir a un tratamiento psicoterapéutico para solucionar su problema de base. En la situación de urgencia, es conveniente aislar al paciente de los familiares o eventuales acompañantes y tratar de lograr una aproximación empática con él. Ello significa dialogar acerca de lo que le ocurre y de la existencia de algún conflicto que pudiera estar relacionado con la crisis actual, para cuya solución necesitará un tratamiento específico.

Si presenta agitación o intensa angustia, se pueden utilizar psicofármacos del tipo de los tranquilizantes, como las benzodiazepinas (diazepam por vía oral, lorazepam sublingual o eventualmente intramuscular).

En caso de una importante agitación se pueden administrar neurolépticos sedativos, como la levomepromazina o la clorpromazina.

## CONDUCTAS. RÍESGOS E INTENTOS SUICIDAS

El suicidio es una de las principales causas de muerte en la adolescencia, la adultez joven y la senescencia. En Estados Unidos el 1,3 % de muertes corresponden a suicidio.

En Buenos Aires (Capital Federal) la tasa entre 1973 y 1983 fue de 10,9/100.000. En estudios epidemiológicos internacionales se constató que es una de las dos o tres causas de muerte más frecuentes entre los 15 y los 34 años, y se considera que la tendencia al aumento de su incidencia podría consolidarse (7).

Los intentos de suicidio suelen ser más frecuentes entre las mujeres, mientras que los suicidios consumados son más habituales en los hombres. Estos datos, más allá de su valor estadístico y descriptivo, deben ser considerados en el marco de la actividad asistencial y preventiva.

Para la prevención, es fundamental el conocimiento de los múltiples factores que participan de esta situación a fin de intervenir sobre ellos. El suicidio no sólo termina con la propia vida del sujeto, sino que deja secuelas psíquicas importantes en los familiares y los amigos de la víctima.

Mucho más frecuentes que el suicidio consumado son los denominados intentos de suicidio, es decir, acciones en las que el paciente pone en riesgo su existencia, más allá del modo en que haya sido realizado (automutilación, sobredosis de fármacos, armas de fuego, salto al vacío, etc.).

La evaluación del riesgo suicida en un individuo es una de las tareas más importantes y difíciles. Distintas líneas de investigación se han emprendido a fin de encontrar factores predictivos del riesgo suicida. Estos estudios han puesto énfasis en los distintos aspectos que participan de la conducta suicida: factores psicológicos, biológicos, familiares y sociales.

Factores psicológicos. En toda ideación suicida hay un común denominador que es la ausencia de conciencia de finitud de la vida humana que se expresa de distintos modos. También existen fantasías conscientes o inconscientes en las que la muerte se presenta como posibilidad de reunión con el objeto perdido, como renacimiento, como venganza, como expiación, como sacrificio, etc. Aparecen sentimientos y/o manifestaciones de rabia, omnipotencia, desesperanza, miedo, abandono, desesperación o angustia insoportable.

Muchas veces, un intento de suicidio expresa ya no un deseo de muerte, sino que es un recurso extremo a través del cual el paciente pretende modificar su situación. Estas actuaciones, lejos de no representar riesgo (como muchas veces se sostiene frente a intentos suicidas aparentemente "leves", por ejemplo, frente a pacientes histéricas) revelan una seria perturbación psicopatológica e implican un peligro latente. La mayoría de los suicidas registran, entre sus antecedentes, intentos de autoeliminación fallidos o consultas de emergencia. Se estiman en 10-20 los intentos por cada suicidio consumado. La necesidad de utilizar la propia muerte para expresar desesperanza, rabia, culpa, entre otros sentimientos, denota serias dificultades para recurrir a mecanismos menos extremos y riesgosos para comunicarse y para enfrentar las propias emociones y circunstancias vitales.

Recientes investigaciones en pacientes adolescentes con conductas de riesgo (adicciones, violencia, suicidio) demostraron, con extraordinaria frecuencia, que en ellos las figuras parentales y familiares representaban a personajes hostiles, rechazantes, abandónicos, controladores y frustradores.

Muchas veces, estos pacientes desarrollan conductas que hacen que sus padres manifiesten su deseo de que estos jóvenes no existan o se alejen de la familia.

Factores biológicos. En los últimos años, con el avance de las técnicas y estudios neurobiológicos se han desarrollado múltiples investigaciones a fin de descubrir posibles factores determinantes o relacionados con las conductas suicidas. Sí bien no ha sido posible identificar un único factor ni un marcador o indicador de riesgo fiable, varios aspectos han sido descritos como posibles elementos orientadores o útiles para que, en algún momento futuro, sean utilizados en la clínica de las conductas de riesgo.

El sistema serotoninérgico es uno de los más estudiados. Registra algunas modificaciones significativas en los pacientes con conductas riesgosas y/o suicidas. Son numerosos los estudios que hallaron niveles de serotonina (5-HT) y su metabolito, el 5-hidroxiindolacético (5-HIA), disminuidos en el cerebro de grupos de pacientes suicidas, en comparación con grupos controles no suicidas. Esta reducción del *turn-over* de 5-HT estaría más relacionada con el suicidio que con un síndrome o desorden psiquiátrico específico.

Las últimas investigaciones se centraron en los receptores serotoninérgicos. Los distintos tipos de receptores (5-HT1A, 5-HT1C, 5-HT1D, 5-HT2, 5-HT3, etc.) tienen diferente distribución, ubicación y función en el sistema nervioso. Si bien

estas diferencias no han sido del todo esclarecidas, es conocido que los receptores 5-HT1A desempeñan una función clave en la patogénesis de la depresión y la ansiedad, mientras que los 5-HT2 intervienen en el mecanismo de acción de ciertos psicofármacos antidepresivos (clomipramina, fluoxetina, fluoxamina, etc.).

El desequilibrio de este sistema es el centro de las investigaciones actuales en el campo de la neurobiología del suicidio. Las hipótesis en juego consideran como factores posibles más importantes la hipersensibilidad de los receptores 5-HT, su superpoblación y las alteraciones del *feedback* y el *turn-over* del neurotransmisor (1, 16, 17, 32).

También fueron detectadas alteraciones del funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, con elevación de hidroxi-cetosteroides en orina de pacientes suicidas.

Otros investigadores centraron su estudio en los sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos. Se han descubierto modificaciones en la densidad de los receptores beta-adrenérgicos en algunas regiones cerebrales, en estudios posmortem de pacientes que cometieron suicidio.

Alteraciones de la modulación del sistema dopaminérgico y de los niveles de ácido homovanílico también fueron detectadas. Sin embargo, no está del todo elucidado si estas alteraciones corresponden a un mal funcionamiento de un sistema o, lo que es más probable, a una disfunción en su regulación (31, 32, 33).

Se han desarrollado trabajos destinados a determinar si el tipo de técnica suicida y las características del acto tienen algún correlato neurobiológico. La mayoría de los autores coinciden en que el modo en que se lleva a cabo la autoeliminación está más relacionado con factores sociales y culturales que con factores biológicos (23, 27).

En estudios comparados entre diferentes tipos de antidepresivos, no fue posible hallar diferencias sustanciales en cuanto a que determinados fármacos pudieran favorecer la actuación o aparición de ideas suicidas. El alto índice de consumo de antidepresivos en pacientes suicidas responde a la necesidad de mejorar su ánimo previamente deprimido.

En muchos casos, la acción desinhibitoria de estas drogas precede a los efectos sobre el humor, de tal manera que el paciente mantiene un ánimo depresivo pero se encuentra más "activo" y, en caso de que tuviera ideas de autoeliminación, este momento es particularmente riesgoso. Por lo tanto, es importante tener en cuenta la toxicidad inherente a cada fármaco y la cantidad que se prescribe en el momento de elegir un antidepresivo para administrarlo a un paciente con ideación suicida, especialmente en los casos en que se realiza un tratamiento ambulatorio.

Factores genético-familiares. Es muy frecuente la presencia de antecedentes familiares con intentos o actos suicidas en generaciones inmediatas o lejanas. El hecho de que un paciente tenga entre sus antecedentes a un familiar suicida debe ser considerado como un factor que incrementa el riesgo.

En pacientes con conductas adictivas, es más frecuente la aparición de actuaciones suicidas en respuesta a crisis en sus relaciones interpersonales y/o familiares, que en pacientes depresivos (5, 6, 11).

Factores culturales y sociales. A los efectos de la prevención y/o evaluación del riesgo suicida es importante considerar ciertos elementos que rodean al individuo.

Durkheim describió tres tipos de suicidio:

- Altruista: las costumbres o reglas del grupo o de la comunidad "exigen" el suicidio de una persona ante una situación deshonrosa (ejemplo: hara-kiri, en la cultura japonesa).
- Egoísta: el individuo tiene pocos lazos con la comunidad donde vive. Es más frecuente el suicidio en personas solas, sin lazos familiares o que no tengan algún grupo social de pertenencia.
- 3) Anómico: la relación habitual entre una persona y su sociedad o grupo se rompe o deteriora repentinamente. En individuos predispuestos, circunstancias como éstas pueden actuar como desencadenantes o precipitantes de una actuación autodestructiva.

Asimismo, es importante tener en cuenta que en la población urbana son más frecuentes las conductas y actos autodestructivos que en las zonas rurales. Así como en las grandes ciudades el control social es menor, también muchas veces el grado de contención resulta menos efectivo.

En síntesis, los factores epidemiológicos, psicológicos, biológicos, familiares, demográficos, culturales y sociales deben ser considerados para evaluar el riesgo suicida de un paciente y también para adoptar las medidas terapéuticas y preventivas adecuadas.

## Evaluación de pacientes potencialmente suicidas

Son múltiples y variadas las situaciones en las que el profesional se enfrenta con un paciente con posible riesgo suicida. Esto puede ocurrir tanto en la sala de guardia de un hospital general (adonde llega una persona sobreviviente a un intento de suicidio), en un consultorio psiquiátrico o en el de cualquier especialidad.

Si bien no existen parámetros o predictores seguros que garanticen la ausencia o presencia de alto riesgo suicida, los factores mencionados anteriormente configuran una serie de elementos útiles para el diagnóstico de situación y la orientación terapéutica.

Es importante considerar que es un mito el que sostiene que "aquel que amenaza con suicidarse no lo hace" (cuadro 4).

## Cuadro 4. ERRORES Y MITOS POPULARES DEL SUICIDIO

 Interrogar al paciente suicida produce → inducción al acto Falso

La indagación produce sensación de "confiabilidad y validez terapéutica" (Beck).

El biotipo suicida clásico no avisa ni da → indicios

Falso

El 40 % consulta al médico.

El 80 % comenta la idea a personas significativas.

 Confiar en la familia como continente → para los impulsos Error

Estudios sistemáticos revelan la presencia de instigadores conscientes e inconscientes.

"Ellos la murieron, ella se mató".

 La niñez y adolescencia: grupos etarios → de bajo riesgo Falso

El suicidio es la segunda causa de muerte en EE. UU. entre los 5/19 años (Holinger).

 La fluoxetina es más peligroso inductor → que otros antidepresivos

Falso

No hay ≠ significativa entre fluoxetina y otros ATD en relación con la ideación suicida (Rosenbaum).

 Los pacientes con trastornos disociativos (histerias) no se matan Falso

Un porcentaje alto de suicidios fueron diagnosticados como trastorno disociativo. La causa de muerte se debió a un error en el cálculo histriónico.

 La depresión en la adolescencia es generalmente: benigna de bajo riesgo Falso

A = En los últimos 10 años progresión estadística alarmante de suicidios (Diextra y OMS).

B = En 1987 en Argentina se suicidaba 1 adolescente c/3 días.

C = En 1990, murieron 3000 adolescentes por año: por suicidio o en accidentes. Todas las amenazas deben ser evaluadas cuidadosamente. Ante pacientes deprimidos y desesperanzados, es necesario preguntarles si tienen ideas o fantasías suicidas y, si éstas están presentes, en qué consisten y cuáles son sus características. Diferenciar si son deseos de muerte, fantasías o intenciones suicidas, si ha comenzado a elaborar un plan para llevarlas a cabo o si ya ha elegido un método.

En pacientes que han estado deprimidos y súbitamente mejoran, es necesario preguntarles por sus ideas de muerte y/o suicidio. En muchas ocasiones, esta "mejoría aparente" se corresponde con la decisión de autoeliminarse.

El preguntarle a un paciente y hablar del tema no representa un riesgo mayor. Al contrario, el poder conversarlo con un profesional muchas veces produce alivio y disminuye la angustia al sentirse escuchado, comprendido y no juzgado, con lo que se incrementan las posibilidades de aceptar la ayuda que se le ofrece, ya que este momento puede ser el inicio del tratamiento de su desesperanza y su sensación de imposibilidad de salida de determinada situación.

Entre los objetivos de la entrevista corresponde evaluar el estado del paciente en cuanto a:

- Su grado de perturbación, que se refiere a su nivel y tipo de angustia, la capacidad o no de tolerarla, si está agitado o tranquilo, su posibilidad de controlar sus actos e impulsos, si presenta alucinaciones o delirios o algún otro síntoma psiquiátrico.
- 2) La capacidad del paciente de eliminarse (letalidad), es decir la posibilidad que tiene realmente de matarse. Si hay ideación suicida, investigar profundamente sus características. Indagar si ha elaborado (o lo está haciendo) un plan para eliminarse, si ya decidió o eligió el método para llevarlo a cabo, cuáles son sus fantasías respecto a su propia muerte.

Estos dos ítemes están estrechamente relacionados. Si bien lo que mata a un paciente es un alto grado de letalidad, el nivel de perturbación es fundamental. Un paciente esquizofrénico puede estar seriamente perturbado pero sin alto riesgo suicida. Sin embargo, un paciente neurótico deprimido decidido a matarse no manifiesta un grado importante de perturbación, pero tiene un elevado riesgo suicida. La combinación de ambos factores es la más peligrosa.

Otro punto por investigar son las características habituales en cuanto a su "capacidad de perjudicarse". Esto se refiere a su estilo de vida habitual, abuso de sustancias, alcoholismo, descuido personal, accidentes frecuentes, incumplimiento de los tratamientos médicos (fundamentalmente en aquellos casos con enfermedades crónicas como la diabetes, etc.). Todo esto permite aproximarse a la evaluación en cuanto a si esa persona, en una situación crítica, puede convertirse en su propio enemigo. También deben ser indagados los antecedentes psiquiátricos personales y familiares.

La mayoría de los pacientes que cometen suicidio padecen un trastorno psiquiátrico. Los más frecuentes son:

- depresión y trastornos afectivos mayores,
- alcoholismo.
- abuso de sustancias,
- psicosis (en especial aquellos que padecen alucinaciones con mandatos de muerte).

Es preciso destacar que el riesgo de actos suicidas es aún más elevado en aquellos casos en los que existe comorbilidad, en especial cuando al diagnóstico de un trastorno afectivo se superpone un trastorno por ansiedad (11, 27).

La incidencia de intentos suicidas en pacientes que sufren de desorden de pánico es sugestivamente alta. En pacientes que realizaron intentos de autoeliminación anteriormente, el riesgo es mayor.

En enfermos con dolores y/o enfermedades crónicas son habituales los pensamientos de muerte y la ideación suicida.

Entre los factores sociales, además de los mencionados anteriormente, es importante considerar que las conductas autoagresivas son más frecuentes en individuos sin lazos familiares o afectivos significativos. Un sentimiento de fracaso en el rol social de una persona puede convertirse en un importante factor de riesgo.

En relación con la historia familiar, el antecedente de suicidios o intentos incrementa el riesgo en un paciente.

En la evaluación de quien sobrevive a un intento suicida es fundamental indagar sobre la intencionalidad:

- ¿Se siente aliviado por haberse salvado de la muerte?
- ¿Continúa con su idea suicida?
- ¿Lo manifiesta o lo mantiene oculto?
- ¿Ha comenzado a elaborar un nuevo plan?

Existen ciertos indicios que podrían considerarse prodrómicos de suicidio, cuando una persona no manifiesta su intención autodestructiva. Estos indicios pueden aparecer de manera inconsciente para el paciente, como por ejemplo los cambios conductuales aparentemente inexplicables (modificaciones de los hábitos alimentarios, sexuales, abandono de hábitos, costumbres y de bienes materiales que siempre fueron muy importantes para sí, etc.).

Una vez realizada la evaluación clínica y situacional del paciente, se considerará su entorno social y familiar:

- ¿tiene familiares?,
- ¿son éstos capaces de contener y controlar al paciente?,

- ¿son inductores o facilitadores del suicidio?,
- ¿hay elementos a su alrededor que favorezcan su acción autodestructiva?,
- ¿tiene acceso o posibilidades al control médico y a ser tratado adecuadamente?, etc.

El mal diagnóstico del riesgo suicida durante la entrevista médica, con la consiguiente alta o su remisión a la casa para controlarlo al "día siguiente", puede tener consecuencias médico-legales, como cargos de impericia médica, si el paciente se suicida.

## Tratamiento

Con respecto a la terapéutica del fenómeno suicida es importante observar:

- La crisis suicida es de breve duración: horas o hasta algunos días. Una persona puede tener patrones de conducta de autodestructividad crónica, pero el período de alta letalidad dura un corto tiempo. En estas circunstancias, puede ser ayudada a salir de la crisis o morir. Ante un fenómeno de estas características es muy limitado el tiempo de que se dispone para intervenir.
- 2) La ambivalencia está siempre presente: los deseos de muerte son simultáneos a las fantasías de salvación. Por lo tanto, corresponde buscar activamente la alianza terapéutica con los aspectos vitales del paciente. Esto no significa pretender "convencerlo" de la inutilidad del suicidio, sino ofrecerle la posibilidad de tratar sus problemas brindándole apoyo para enfrentarlos.
- 3) En este tipo de situaciones casi siempre está implicado un otro, que puede ser un familiar o una persona cercana e importante para el paciente. Es conveniente tener contacto directo con las personas significativas del sujeto y evaluar si son continentes o si, por el contrario, participan de la génesis del sujcidio.

Ante un paciente con riesgo suicida se debe adoptar una serie de medidas, desde el acompañamiento y la contención hasta la internación psiquiátrica.

Si se trata de un paciente deprimido con ideación suicida, pero capaz de dominar sus impulsos, que cuenta con una familia capaz de contenerlo y controlarlo las 24 horas con o sin acompañante terapéutico y en condiciones de realizar un tratamiento psiquiátrico ambulatorio, se le explicitará al paciente:

- la necesidad de no permanecer solo o aislado;
- la conveniencia de no suspender sus actividades sociales y laborales habituales (si es posible), sin exigirle ser particularmente extravertido o efectivo;

- que la depresión es una enfermedad y cuáles son los síntomas que implica;
- la posibilidad de ser tratada;
- que el psicólogo y/o el psiquiatra conocen este tipo de problemática.

En estos casos la actitud y la participación del terapeuta deben ser más activas (24).

El paciente que ha sobrevivido a un intento suicida y está internado en un servicio clínico, donde se recupera de su tentativa —cualquiera que haya sido la vía utilizada (ingesta de fármacos o tóxicos, armas blancas o de fuego, etc.)—, debe ser evaluado psíquicamente en cuanto su estado lo permita y entrevistar a los familiares. Mientras permanece internado y hasta tanto no se descarte el riesgo de un nuevo intento de suicidio, se indicará el acompañamiento las 24 horas en su sala. Si al personal sanitario le fuera imposible cumplir con la indicación, se recurrirá a los parientes o los amigos del paciente.

La evaluación debe ser permanente mientras el enfermo permanece internado. De ser necesario, se recurrirá a la medicación psicofarmacológica en función de su estado clínico.

En caso de presentarse agitación y/o inquietud, se le administrarán benzodiazepinas (lorazepam, clonazepam, diazepam, etc.) o neurolépticos sedativos (clorpromazina, levomepromazina).

Con respecto al uso de antidepresivos, debe recordarse que todos tienen un tiempo de latencia antes que se manifiesten los efectos terapéuticos; por lo tanto, no se los recomienda en una situación de urgencia. Es preferible prescribirlos en cuanto se disponga de una acabada evaluación del paciente a fin de elegir el más adecuado.

En este tipo de situaciones, en especial se elegirán los fármacos de menos toxicidad intrínseca. En algunos casos, puede ser útil su administración por goteo intravenoso con internación.

Sea cual fuere la vía elegida para administrar la medicación, deberá estar a cargo de personal idóneo o de un familiar responsable, cuando el tratamiento sea ambulatorio.

Se indicará que los objetos peligrosos se retiren del alcance del paciente (armas de fuego, objetos cortantes, fármacos, tóxicos, etc.). Cuando el riesgo suicida se considere elevado y no haya familiares continentes ni garantías para poder efectuar un tratamiento ambulatorio adecuado, se indicará la internación psiquiátrica.

En aquellos casos en los que ha fracasado el tratamiento antidepresivo, y las ideas e intenciones suicidas sean irreductibles de acuerdo con los árboles de decisión terapéutica se recurrirá, previa explicación y una vez conseguido el consentimiento familiar, a 4-8 aplicaciones de terapia electroconvulsiva, con anestesia general y curarización, que ha demostrado ser eficaz en el 70 % de los pacientes con este tipo de patología, que implica una grave impulsividad tanática.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Arango, V.; Undernood, M. y Mann, J.: "Alterations in Monoamine Receptors in the Brain of Suicide Victims", J. Cl. Psychopharmacology, 12: 8S-12S, 1992.
- Bille-Brahe, V.: "The role of sex and age in suicidal behavior", Acta Psych. Scand., 371: 21-27, 1993.
- Bradwejn, J.; Shriqui, Ch.; Koszycki, D. y Meterissian, G.: "Double blind comparison of the effects of clonazepam and lorazepam in acute mania", J. Cl. Psychopharmacology, 10: 403-408, 1990.
- Brown, E. S.; Rakel, R. E.; Wells, B. G.; Downs, J. M. y Akiskal, H. S.: "Actualización práctica sobre trastornos de la ansiedad y su tratamiento farmacológico", Arch. Intern. Med., 151: 873-884, 1991.
- Canetto, S.; Feldman, L. y Lupei, R.: "Suicidal Persons and their partners: Individual and interpersonal dynamics", Suicide and Life-Threatening Behavior, 19: 237-248, 1989.
- Crome, P.: "The toxicity of drugs used for suicide", Acta Psych. Scand., supl. 371: 33-37, 1993.
- 7. Diekstra, R. F.: "The epidemiology of suicide and parasuicide", *Acta Psychiatr. Scandinava*, supl. 371: 9-20, 1993.
- 8. Duberstein, P.; Conwell, Y. y Caine, E.: "Interpersonal stressors, substance abuse and suicide", J. Nerv. Mental Disease, 181: 80-85, 1993.
- Hackett T. P. y Casem, N. H.: Handbook of general Hospital Psychiatry, Massachusetts, Littleton, 1987.
- 10. Hendin, H.: "Psychodynamics of Suicide, with particular reference to the young", *American J. of Psychiatry*, 148: 1150-1158, 1991.
- Henriksson, M.; Hillevi, M.; Marttunen, M.; Heikkinen, M.; Isometsa, E.; Kuoppasalmi, K. y Lonnqvist, J.: "Mental disorders and comorbidity in suicide", Am. J. Psychiatry, 150: 935-940, 1993.
- 12. Hyman, S. E.: Manual of Psychiatric Emergencies, Massachusetts, Little Brown, 1987.
- Kaplan, H. y Sadock, B.: Tratado de psiquiatría, Barcelona, Salvat Editores, 1989.
- Kragh-Serensen, P.: "Pharmacotherapy of the suicidal patient", Acta Psych. Scand., 371: 57-59, 1993.
- Leenaars, A.: "Are young adult's suicides psychologically different from those of other adults?", Suicide and Life-Threatening Behavior, 19: 249-263, 1989.
- Linooila, M. y Virkkunen, M.: "Biologic Correlates of suicidal risk and aggressive behavioral traits", J. Clin. Psychopharmacology, 12: 19S-20S, 1992.
- 17. Mann, J. J. y Arango, V.: "Integration of Neurology and Psychopathology in a

- United Model of Suicidal Behavior", J. Cl. Psychopharm., 12: 2S-7S, 1992.
- 18. Moizeszowicz, J.: Psicofar 1acología psicodinámica II. Aspectos neuroquímicos, neuropsiquiátricos y psicológicos, Buenos Aires, Paidós, 1988.
- Moizeszowicz, J.: "Actualización en psicofarmacología II", Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría, 2: 1 supl., 1992.
- 20. Molcho, A. y Stanley, M.: "Antidepressants and suicide risk: Issues of chemical and behavioral toxicity", J. Cl. Psychopharmacology, 12: 13S-18S, 1992.
- 21. Montgomery, S. A.; Montgomery, D. B.; Green, M.; Bullock, T. y Baldwin, T.: "Pharmacotherapy in the Prevention of Suicidal Behavior", *J. Cl. Psychopharmacology*, 12: 2S-4S, 1992.
- 22. O'Donell, I.; Farmer, R. y Catalan, J.: "Suicide Notes", *British Journal of Psychiatry*, 163: 45-48, 1993.
- Rochet, Th.; Kopp, N.; Vedrinne, J.; Deluermoz, S.; Debilly, G. y Miachon, S.: "Benzodiazepine binding sites and their modulators in hippocampus of violent suicide victims", *Biol. Psychiatry*, 32: 922-931, 1992.
- Rosenberg, N. K.: "Psychotherapy of the suicidal patient", Acta Psych. Scandinavica, 371: 54-56, 1993.
- Rudd, M.; Dahm, P. y Hasan Rajab, M.: "Diagnostic Comorbidity in persons with suicidal ideation and behavior", *American J. Psychiatry*, 150: 928-934, 1993.
- Santos, A. y Morton, W.: "Use of benzodiazepines to improve management of manic agitation", Hospital and Comm. Psychiatry, 40: 1069-1071, 1989.
- Shneidman, E.: "Suicide as Psychache", J. of Nerv. and Mental Disease, 181: 145-147, 1993.
- Sullivan, P.; Bulik, C.; Forman, S. y Mezzich, J.: "Characteristics of repeat users of a psychiatric emergency service", *Hosp. and Comm. Psychiatry*, 44: 376-380, 1993.
- Tesar, G.: "The agitated patient, Part I: Evaluation and Behavioral Management", Hosp. and Comm. Psychiatry, 44: 329-331, 1993.
- 30. Tesar, G.: "The agitated patient, Part II: Pharmacologic treatment", *Hosp. and Comm. Psychiatry*, 44: 627-629, 1993.
- 31. Traskman-Bendz, L.; Alling, C. H.; Oreland, L.; Regnell, O.; Vinge, E. y Ohman, R.: "Prediction of Suicidal Behavior from Biologic Test", *J. Cl. Psychofarmacology*, 12: 21S-26S, 1992.
- 32. Traskman-Bendz, L.; Alling, C.; Alsen, M.; Regnell, G.; Simonsson, P. y Uhman, R.: "The Role of monoamines in suicidal behavior", *Acta Psych. Scandinavica*, 371: 45-47, 1993.
- 33. Winchel, R. y Stanley, M.: "Self injurious behavior: A review of the behavior and biology of self-mutilation", *American J. Psychiatry*, 148: 306-317, 1991.

## Capítulo 14

## TRATAMIENTO PSICOFARMACOLOGICO EN CLINICA DE DIA

## INTRODUCCION

En 1931, Sen y Bores comienzan a usar los alcaloides de la rawolfia (reserpina) para controlar las conductas psicóticas.

En 1938, mientras se descubren las primeras hormonas, Freud (6a) afirma que:

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

En 1949, Cade en Australia descubre, con éxito terapéutico, la utilidad de las sales de litio en el tratamiento de la enfermedad maníaca. En el mismo año, Laborit en Francia comienza el estudio de la clorpromazina como antihistamínico, para lograr la hibernación artificial. Poco después, Delay y Deniker muestran su utilidad como antipsicótico.

En 1958, Janssen demuestra la eficacia de las butirofenonas en los síntomas delirantes, y Kuhn la de la imipramina en la depresión.

Hacia la misma época se "redescubren" las propiedades ansiolíticas del clordiazepóxido, sintetizado en 1947.

Es entonces, a partir de 1950, con la aparición de psicofármacos efectivos, cuando se hace posible el control sintomático de la patología mental y pueden practicarse nuevas formas de tratamientos ambulatorios de la enfermedad mental, como las psicosociales y comunitarias.

La psicofarmacología progresa rápidamente, aprovechando el avance de otras ciencias biológicas, y puede sintetizar fármacos cada vez más efectivos que influyen de forma más selectiva en determinadas patologías específicas.

No es entonces por casualidad que las concepciones de Jones (5-10) y la pri-

mera experiencia de clínica de día, el Social Psychotherapy Centre en Hampstead, Inglaterra, datan de esa época. En 1959 existen en Inglaterra 59 clínicas de día.

Desde aquella fecha, se desarrolla de forma rápida y se propaga a todo el mundo esta modalidad de atención, que logra muy buenos resultados, porque se basa en "permitir que dentro de la comunidad se ensayen papeles sociales y vocacionales que se aproximarán luego a lo que el paciente encuentra en la comunidad exterior".

Además, el ahorro camas/costo/día compromete a los gobiernos de los países desarrollados en los nuevos programas de salud mental: creación de Servicios de Psiquiatría en los hospitales generales, inclusión de clínicas de día, y fin de la era manicomial con chalecos farmacológicos que sedaban y lentificaban el pensamiento de los pacientes.

En nuestro país, esta modalidad comienza de manera precoz con las ideas puestas en práctica por García Badaracco (8).

Sin embargo, en nuestro medio, no son los pacientes o sus familiares los que resisten este cambio hasta el día de hoy, sino algunos terapeutas.

Las razones son variadas: temor a que "su paciente" sea dejado a su albedrío patológico en una comunidad poco controlada terapéuticamente o dedicada a lucrar con internaciones prolongadas; miedo a tener que disminuir sesiones terapéuticas semanales, que hagan descender sus ingresos económicos; convencimiento de que la forma de tratamiento "individual" es prioritaria para el mejoramiento del paciente; falta de buenos diagnósticos fenomenológicos que hablen de la perturbación y no simplemente de la parte psicótica (a la que todo paciente accede una vez mejorado); pronóstico, etcétera.

Estas razones, que sostienen que el abordaje individual es lo principal, son en realidad ideas delirantes de los enfermos perturbados, que tratan de aislarlos del mundo real (o del sustituto que podría llegar a ser la clínica) y que presuponen el principio de no curación. Se establece de esta manera una alianza con la parte más disociada del enfermo, y se ignora así la experiencia acumulada, a este respecto, tanto nacional como internacional.

El médico que tiene a su cargo el control psicofarmacológico es llamado "médico administrador"; está desplazado, algunas veces por los psicoterapeutas y en muchas otras por él mismo, al lugar de quien extiende la receta para la compra del medicamento. Sin embargo, su origen se remonta no al que da una medicación sino, como lo definió Frida Fromm Reichmann (7), al encargado de "administrar" los pensamientos y conductas más desorganizadores, agresivos o peligrosos durante el resto del día, mientras el paciente permanecía en la comunidad y no tenía su hora individual terapéutica diaria.

Por ello, los comienzos de las clínicas de día están indisolublemente ligados a los de la psicofarmacología. Los pacientes que acuden a estas instituciones son:

- a) los que han requerido internación por su patología aguda y que necesitan de una etapa intermedia en su reinserción social y
- b) los otros en quienes la atención psicoterapéutica individual no es suficiente para abordar su patología de base y necesitan de otras técnicas psicoterapéuticas, conocidas hoy como "abordaje múltiple" (9).

En el primer caso, los pacientes son remitidos con una medicación psicofarmacológica de mantenimiento, a la cual el paciente ya se ha adaptado en forma previa.

En el segundo, se debe instrumentar la terapéutica psicofarmacológica, de acuerdo con la evaluación del equipo terapéutico (muchas veces es necesario tener en cuenta la realizada por los demás pacientes de la comunidad).

El uso de psicofármacos ha permitido incorporar en las patologías ya clásicas, que se benefician de la clínica de día, otras que se consideraban contraindicadas como:

- conductas antisociales, que se pueden controlar con anticíclicos y litio;
- adicciones, cuando existe voluntad de abstinencia, administrando agonistas alfa adrenérgicos (clonidina) o determinadas benzodiazepinas, como el clonazepam;
- desorganización y síntomas negativos de las esquizofrenias, que se pueden reducir con los nuevos antipsicóticos "atípicos";
- depresión con ideación suicida, donde se comprobó que la disregulación de la serotonina puede mejorarse con los nuevos antidepresivos inhibidores de la recaptación serotoninérgica (además de la posibilidad de incluir dentro de este contexto el acompañamiento terapéutico y la ayuda familiar complementaria).

Las clínicas de día generales son de poca utilidad para los pacientes con riesgo suicida inminente, con retraso mental severo, con síndromes cerebrales orgánicos y con demencia, ya que para estas patologías se necesita un programa diferente y personal especializado.

Aún no se cuenta con fármacos que actúen sobre los procesos cognitivos, como el bloqueo de la degeneración proteica beta-amiloidea cerebral en las demencias degenerativas.

Las clínicas de día, aun aquellas que funcionan dentro de los lugares de internación, ayudaron a que la psiquiatría, mal definida de forma exclusivamente fenomenológica o biológica, tuviese un nuevo punto de inflexión. Se la llamó "psiquiatría dinámica" porque comenzó a tener en cuenta:

 al psicoanálisis con una mayor comprensión de los conflictos intrapsíquicos, con aceptación de los cambios cualitativos a través de la palabra (6c);

- a la psicofarmacología, al poder entender a través de los neurotransmisores la acción farmacológica cuantitativa dentro del proceso psicoterapéutico y
- al carácter evolutivo de los conceptos sociofamiliares, etc.

En la medida en que el aparato psíquico recibe excitaciones de origen externo e interno, se halla sometido a una exigencia de trabajo, que implica el pasaje de la cantidad a la cualidad (1).

Es necesario agregar a la invasión cuantitativa la incapacidad del sujeto de responder a ella adecuadamente. Esta adecuación se halla vinculada a la capacidad de controlar y elaborar psíquicamente la excitación, ya que, en realidad, si fuera consciente podría darse cuenta de los estímulos subjetivos, sea internos o externos, a través de su memoria y "filtrarlos" o descodificarlos (es decir, darles un significado).

Evaluada la necesidad de sostener, complementar y expandir el tratamiento individual, que no resulta suficientemente continente ni puede dar determinados contenidos al paciente descompensado, la clínica de día se sustenta en algunos objetivos básicos:

- La interacción grupal y el restablecimiento de los lazos sociales.
- El intento de rescatar en este particular contexto lo esencialmente singular de cada uno de los integrantes de la comunidad.
- La reinserción a sus lugares de pertenencia en un tiempo que depende de cada paciente y de otras variables, como grupo familiar, patología, nivel de actuación, gravedad, etc.

Estos mismos objetivos se ponen en juego en distintos espacios simbolizables, con una estructura comunitaria grupal, configurando entonces un abordaje múltiple.

Los espacios que conforman la clínica de día están pensados no como una suma de actividades sino como una trama interdisciplinaria compleja. Esta contiene, significa, ofrece nuevos puntos de vista, en suma, da lugar al crecimiento mental, a un mejor funcionamiento yoico, tendiente a la socialización como intento de salida del narcisismo (4).

La población de pacientes está constituida por lo que se ha dado en llamar "pacientes severamente perturbados". La "organización narcisista" predomina en ellos, se ha hecho protagonista y ha quebrado un precario equilibrio (6d).

Se entiende por "organización narcisista" un aspecto de la personalidad cuyo funcionamiento evoca, ciertamente alterados, aquellos estadios tempranos del desarrollo mental.

La intolerancia a la frustración, el monto de envidia y, en consecuencia, la intolerancia a la natural dependencia infantil que permite el crecimiento, por un

lado, y un particular contexto histórico-familiar, por otro, se hacen evidentes y han dado lugar a un singular mundo interno, donde existen tensiones de alto voltaje entre la organización y el resto de la personalidad, conflictos entre instancias, que podríamos conceptualizarlas como el accionar de un superyó primitivo que obliga a aspiraciones ideales, proyecciones que condensan lo constitucional y lo ambiental (series complementarias).

Se tiene, así, una puesta en escena del psiquismo temprano, de las distintas maneras en que se desenvolvió la tragedia del no crecimiento mental y de sus consecuencias. Estas consecuencias se presentan como graves problemas por resolver. La carencia de recursos yoicos, tal vez el fenómeno más trascendente y abarcativo que se observa, impide el aprendizaje por la experiencia emocional y, por lo tanto, el desarrollo genuino de estas personalidades.

Así, en lugar de:

- pensar, aparecen omnisciencia, delirios o alucinaciones (en las situaciones más graves);
- represión; dominan las identificaciones proyectivas masivas;
- simbolización y expresión mental de la emocionalidad; existe un lenguaje de acción desplegado en el mundo externo y hacia el propio cuerpo;
- reconocen la dependencia infantil; se encuentran seudoindependencia y omnipotencia, que obstaculizan las posibilidades de genuina autonomía.

La autonomía debería poder desarrollarse a partir de los aspectos infantiles carenciados y más necesitados que han sido postergados y aprisionados en lo que Winnicott llamó "falso self" (18).

La depresión narcisista subyace en la mayoría de estos pacientes. Esta evidencia es de suma importancia, porque el riesgo de actuaciones autodestructivas es alto.

Los sentimientos de impotencia y las actitudes omnipotentes expresan, por un lado, la crisis de la autoestima y, por otro, frustración, desesperanza, desconfianza, abulia y, fundamentalmente, rabia. Esta última se manifiesta en cualquiera de sus expresiones, dentro de la comunidad o constituyendo una de las causas de severas inhibiciones.

A casi todos los pacientes se les han prescrito psicofármacos con diferentes éxitos o fracasos; muchos han sido internados una o más veces y, en su mayoría, han sido objeto de múltiples tratamientos. Sus lazos sociales son inestables; en general, no pertenecen a grupo alguno y sus vínculos familiares son simbióticos, tiranizantes e implican situaciones de violencia y desgaste.

Una debida información del programa evita, a veces, la deserción temprana y disminuye las transgresiones al tratamiento, conductas que al mismo tiempo serán útiles para el equipo terapéutico, que así podrá conocer las dificultades del paciente y tratar de solucionarlas.

#### TRATAMIENTO

El tratamiento psicofarmacológico en la clínica de día está presente en todas sus áreas:

- 1) Area dinámica-cognitiva.
- 2) Area social.
- 3) Area recreativa.
- 4) Area corporal-expresiva.
- Area de evaluación.

## 1) Area dinámica-cognitiva

Psicoterapia grupal. El conflicto intrapsíquico, del orden narcisista, se despliega rápidamente, tiñe las relaciones, los vínculos, y se juega, entonces, en el mundo externo. Identificación proyectiva mediante, se escinden y expulsan fuera de la personalidad aquellos aspectos intolerables.

La familia del paciente, sus amigos, sus grupos, sus terapeutas individuales y ahora sus compañeros y "nuevos" terapeutas forman parte del campo donde estos fenómenos pueden aparecer y dar lugar también a sentimientos de intolerancia y desesperanza o hallar un continente con un entramado capaz de recibir, comprender, descodificar y significar aquellos sentimientos tan difíciles de ser pensados y que sólo pueden ser entonces expulsados de la personalidad (3).

El encuadre de la psicoterapia grupal permite, con este despliegue espectacular de múltiples transferencias, la particular oportunidad de que toda la riqueza del material así expuesto pueda ser recibido, metabolizado, descrito en palabras y singularizado para cada uno de los pacientes.

Los mecanismos de carácter masivo con los que se manejan estos pacientes les dan un sesgo de violencia o, en situaciones más solapadas de ocultamiento y secreta hostilidad, recurren a ellos para defenderse de una innombrable indefensión.

La contratransferencia y esta capacidad de *rêverie* se constituyen entonces en la vía regia para llegar a comprender a estos pacientes. Nuestra propia tolerancia a la incertidumbre, nuestro amor por la verdad y el conocimiento, la explicitación de nuestras ideas, nuestro método y nuestra técnica nos permiten recrear un clima emocional confiable (15).

Trabajar en coterapia se convierte en el recurso de mayor eficacia para el trabajo grupal. En este sentido, las intervenciones no se circunscriben a las clásicas interpretaciones; también se privilegian otros medios de abordaje, como los señalamientos de tipo cognitivo-comportamental (2).

Las preguntas, por ejemplo, son muy importantes porque ofrecen un modelo

de no certeza. El terapeuta "no sabe todo": pregunta, investiga, no se erige en el dueño de la verdad. En otras situaciones, describe algo que está pasando y que, de algún modo, es visible para todos. A veces, el terapeuta informa acerca de algo que es importante saber para seguir pensando. Otras veces, propone puntos de vista alternativos y hace construcciones basándose en lo que está ocurriendo.

Todas estas intervenciones intentan abrir nuevas posibilidades y crear un clima de confianza donde los pacientes puedan atreverse a preguntar, opinar, describir, informar e ir abriendo la trama de sus propias mentes.

A diferencia de las familias, el equipo terapéutico tiene una esperanza limitada, no una ilusión desmedida ni una resignación desesperanzada; tratará de no actuar lo que el paciente proyecta ni de confundirse con su frustración.

Psicodrama. El psicodrama es un instrumento para trabajar las ansiedades grupales y facilitar los emergentes naturales y espontáneos del funcionamiento del grupo.

Toda dramatización es expresiva y vehículo de la fantasía individual y grupal. En el despliegue escénico es donde esta fantasía cobra espacialidad.

## 2) Area social

*Grupo de lectura*. Esta actividad se orienta hacia el contacto con la información general, a través de los diferentes medios de comunicación: diarios, revistas, televisión, radio, etcétera.

Es necesario generar cierta organización en los miembros del grupo, que está ausente o deficiente dada la fragilidad yoica de los pacientes.

Se trabaja con la repercusión emocional de las noticias, las motivaciones que llevan a determinada elección informativa y las causas que producen cierta escotomización de la realidad.

# 3) Area recreativa

La actividad recreativa tiene como objetivo la constitución de un espacio compartido con trabajo donde re-crear situaciones de la vida cotidiana, que permitan observar las dificultades e inhibiciones que presentan estas personas.

Es también un intento de facilitar elementos que posibiliten a los miembros del grupo re-encontrarse con sus aspectos "perdidos", para así darse cuenta de que aún pueden utilizar capacidades que la enfermedad oculta.

La actividad se establece en torno de un eje, como la salida del grupo de la clínica. Se realizan visitas a museos, teatros, cines, exposiciones, etcétera.

## 4) Area corporal-expresiva

Técnicas de expresión plástica. Esta actividad se organiza con modalidad de taller, un lugar de aprendizaje donde los materiales se transforman en obra. Esta obra será el resultado del deseo de expresarse, en tanto ocurre un verdadero contacto emocional.

Por creatividad entendemos la integración y la posibilidad de establecer nuevas relaciones entre materiales, ideas, situaciones, proyectos y la persona que siente, y no sólo la obtención de productos originales o, menos aún, estéticos requeridos socialmente.

Musicoterapia. La musicoterapia es una disciplina que, a través del trabajo con el cuerpo, el sonido y el movimiento, interviene en el diagnóstico y tratamiento de distintas patologías.

Se utilizan diversos tipos de elementos, como secuencias rítmicas y/o melódicas, o grabación del producto musical de la sesión para luego poder escucharlo.

La producción sonora se realiza con instrumentos musicales (armónicos, melódicos y de percusión); expresión corporal; producción sonora ante el estímulo de movimientos corporales; expresión del cuerpo ante determinados estímulos sonoros; exploración del ritmo y de estructuras rítmicas; utilización de parámetros musicales como el tono, el volumen, la intensidad, etc., para posibilitar la emergencia de situaciones conflictivas y la aproximación a ellas.

Terapia ocupacional. El paciente que se integra al programa de clínica de día se caracteriza por mantener una relación directa con sus espacios cotidianos (casa, trabajo, facultad, etc.), a diferencia de lo que sucede con la internación.

Desde el primer encuentro es habitual que el nuevo paciente tenga dificultades para llevar adelante sus tareas habituales y la organización básica de su día.

La terapia ocupacional no se circunscribe a las actividades manuales sino que abarca un amplio espectro de actividades concretas. Estas actividades son pequeños proyectos que tienen un tiempo de organización, de desarrollo y de evaluación.

# 5) Area de evaluación

*Grupo de evaluación*. El objetivo de este grupo es la evaluación de las distintas actividades de la institución por parte de los pacientes, así como el seguimiento de la evolución del grupo y de cada uno de los participantes.

Es, a la vez, el nuevo espacio que se les brinda a los nuevos pacientes para integrarse a las actividades de la clínica de día y donde se informan las altas.

Allí también se les hace conocer las novedades, los cambios y toda modificación relacionados con el encuadre institucional. La tarea en sí consiste en que cada persona exprese sus deseos, críticas, ideas, necesidades, para que todos, junto al coordinador (que en este grupo funcionaría como representante de la institución e intermediario frente al equipo profesional), uniforman criterios para el mejor desenvolvimiento de las diferentes actividades.

Reunión del equipo profesional. El objetivo básico de las reuniones de equipo es llegar a una idea conjunta del proceso terapéutico.

Es fundamental la coherencia interna del equipo, la observación atenta de su propia dinámica y de las posibles situaciones de desencuentro que pudieran transformarse en *actings* con los pacientes.

#### EJEMPLO CLINICO

Marilena tiene 55 años y se le indica clínica de día luego de un episodio depresivo del cual parecía haber emergido con cierto tono hipomaníaco. Su modo de estar en la clínica daba cuenta de cuáles eran sus mecanismos para evitar el dolor mental: reiteradas llegadas tarde a los grupos, intervenciones disruptivas rompiendo climas laboriosamente creados, interrupción de comunicaciones de sus compañeros que pudieran denotar sufrimiento, generalización de diluir cualquier singularidad que hiciera patética una situación ("...así es la vida"; "...nos pasa a todos"; etc..., eran algunas de las frases favoritas).

En síntesis, Marilena usaba la identificación proyectiva excesiva como modo de funcionamiento mental tendiente a evitar el dolor. Esto generaba la consecuente confusión que hacía que ella se perdiera en la calle, no reconociera discriminadamente a los otros, equivocara los horarios, perdiera cosas, etcétera.

Muy excedida de peso, sus miembros se desparramaban erráticamente, así como sus palabras y, como si esto no fuera suficiente, se rodeaba de bultos, carteras, bolsos y paquetes que la hacían más invasiva, al tiempo que le impedían "entrar" en el salón.

Por otro lado, esta conducta despertaba en el grupo desde hilaridad hasta irritación y hostilidad. Era un claro obstáculo en su relación con los demás (relación que era necesario evitar cuando los otros la "amenazaban" con algún tipo de ansiedad, que peligraba romper su precario equilibrio).

Sus compañeros intentaban detenerla; una y otra vez le pedían que se quedara quieta, callada y escuchando, requerimientos casi imposibles de satisfacer por parte de Marilena.

Pero es muy importante destacar que su particular modalidad no respondía a una actitud solapada y hostil, sino que era una franca manera de "estar" y, en este sentido, podía ser tomada como su forma de comunicarse, que hacía que de todos modos fuera finalmente aceptada, ayudada y querida por sus compañeros y por el equipo terapéutico.

Una breve descripción del desarrollo de una sesión grupal tal vez sirva como ejemplo de lo expuesto:

Es la primera sesión luego de las vacaciones de verano, Marilena llega 20 minutos tarde e ingresa al salón hablando en voz muy alta, apurada, agitada; torpemente entra en forma disruptiva, golpeándose con el marco de la puerta, saluda a las terapeutas (Susana y Norma) como si nadie más estuviera allí: "Hola, Susana, hola Graciela...".

Los pacientes se ríen de su confusión. La terapeuta cuyo nombre confundió dramatiza la situación dirigiéndose a una silla vacía y diciendo: "Hola, Graciela".

Un paciente dice "Se llama Norma" y otro, molesto por la situación, se queja de que todo esto interrumpió a alguien que estaba hablando, cuando "cayó" Marilena.

Se planteó, entonces, la dificultad que se generaba al tener que cuidar al grupo por un lado y aceptar a Marilena por otro.

Las terapeutas tuvieron que "contener" el desborde de Marilena y tratar de encontrar significados que permitieran un crecimiento "simbiótico", entendido como la posibilidad de crecimiento discriminado de Marilena del grupo y de las terapeutas.

En el taller de plástica, Marilena elegía materiales que se derramaban continuamente y le impedían la concreción de alguna tarea. Cuando los señalamientos y las protestas del grupo de pacientes y el trabajo del equipo terapéutico comenzaron a tener un mínimo efecto, pudo, por ejemplo, cambiar de materiales. La arcilla y la plastilina le permitían un proyecto mínimo que disminuía el nivel de frustración, a la vez que su "estar" más continente posibilitaba un trabajo distinto en las demás áreas.

Otro ejemplo dará cuenta de este proceso vivido por Marilena. En otra sesión, espontáneamente colocó una silla delante de sí que le impedía concretamente "el desborde" habitual. Esto fue señalado por las terapeutas que privilegiaron en esta actitud los intentos de autolimitarse, encontrar un espacio propio distinto del espacio compartido.

En este caso, fue necesario avisar al médico administrador, con quien se decidió en forma conjunta aumentar la dosis del anticíclico, suspender el antidepresivo y agregar dosis bajas de neurolépticos durante un tiempo.

Luego de seis años de trabajo interdisciplinario, con una experiencia de alrededor de 250 pacientes, se han logrado integrar dos diferentes orientaciones psicoterapéuticas, consideradas tradicionalmente opuestas y rivales: la dinámica y la cognitiva-comportamental (ambas incluyen por igual la psicofarmacológica) en el tratamiento de pacientes con diferentes trastornos mentales agrupables en clínica de día de adultos (cuadro 1).

Es difícil establecer de forma individual cuál es el tratamiento "más exitoso", así que es lógico intentar combinaciones y convergencias terapéuticas para beneficio de los pacientes, seleccionando aquellas estrategias más eficientes para cada una de las problemáticas.

Nuestra experiencia nos indica la cualidad de imprescindible del abordaje psicofarmacológico durante este proceso terapéutico en una clínica de día sin internación.

Todos nuestros pacientes que han transitado por estas seis áreas estuvieron medicados durante el período que duró su estadía; nunca se consideró que el psicofármaco fuera un obstáculo de la palabra o el pensamiento.

Cuadro 1. DIAGNOSTICOS (DSM-III-R) DE 171 PACIENTES DE CLINICA I	DE DIA,
EVALUADOS CON SEGUIMIENTO	

	Hombres	Mujeres	%
Depresión mayor	24	52	45
Trastorno bipolar	7	14	12
Esquizofrenias	21	7	16
Trastorno esquizo-afectivo	4	10	8
Adicciones	8	1	5
Trastornos alimentarios		5	3
Neurosis (fobias y			
trastorno obsesivo-compulsivo)	5	3	5
Otros (hipocondría,			
síndromes disociativos)	6	4	6
Pacientes	75	96	100

Fuente: Clínica de Día "El Aleph" (n=230).

Fue interesante observar cómo los efectos colaterales que los familiares o los enfermos no detectaban podían manifestarse a través de las evaluaciones de los terapeutas o de otros pacientes. Así, por ejemplo, cierta rigidez en las tareas de terapia ocupacional o el temblor al encender un cigarrillo en las sesiones grupales eran señalados por los terapeutas o por otros pacientes.

Estos datos servían para que el médico administrador, quien está en estrecha relación con el equipo terapéutico, pudiese evaluar, de forma conjunta con los terapeutas, al paciente y la familia fuera de la sesión individual psicoterapéutica que aquél tiene fuera de la clínica de día y la sintomatología, de causa medicamentosa o no, que el paciente refiere de manera adecuada, exagerada o con menosprecio.

La necesidad de disminuir las dosis o agregar medicación coadyuvante es, de esta forma, mucho mejor tolerada que la que es impuesta desde un lugar de pretendido saber médico, muchas veces sólo evaluable por un síntoma colateral aislado que manifiesta el paciente.

Así, por ejemplo, indicar los anticolinérgicos con antipsicóticos para la rigidez o los beta-bloqueantes con litio para el temblor fino adquiere una dimensión clíni-

ca interdisciplinaria, ya que su uso se basa en las necesidades diarias del tratamiento. Ello redunda en el uso de dosis psicofarmacológicas bajas y ahorro de medicaciones para los efectos colaterales.

El psicofármaco es entendido como un objeto que puede actuar cuando la palabra, es decir el orden de la cualidad y de las representaciones, desaparece como consecuencia de la invasión cuantitativa al aparato psíquico. La psicosis comporta un ataque de esta naturaleza.

Cada escuela psicoterapéutica lucha para acentuar las diferencias, atribuyéndoles los buenos resultados del tratamiento. Cada una de las psicoterapias defiende su posición, ya que el prestigio, el narcisismo y la seguridad económica de los terapeutas dependen, en alto grado, de lo que puedan demostrar a través de sus teorías y de los métodos que utilizan, que han de ser más exitosos que los empleados por sus "rivales".

Los pacientes acuden a la consulta preocupados por sus síntomas de ansiedad, depresión, soledad, disminución de la autoestima, desesperanza, etc., por sus manifestaciones de desmoralización y por los conflictos interpersonales con miembros significativos de su entorno. En general, mejoran frente a los aspectos tranquilizadores del vínculo terapéutico como con diferentes "padres que se comprenden y que no se atacan".

Los abordajes psicodinámico y cognitivo-comportamental (que incluye el psicofarmacológico) tienen, por lo menos, los siguientes tres puntos en común:

- a) La relación paciente-terapeuta.
- b) El contenido del diálogo psicoterapéutico.
- c) Las técnicas.

Beck habla de un modelo continuo, y tomando específicamente el tratamiento de la depresión, afirma que la psicofarmacoterapia, el psicoanálisis y la terapia cognitiva-comportamental son distintas perspectivas de un mismo fenómeno, a pesar de las diferencias que pueda haber entre ellas. Sostiene que la mejoría clínica está basada en la reestructuración cognitiva de la experiencia lograda con los distintos enfoques (2).

Existen distintos modos de tratar en la actualidad los desórdenes mentales, y se puede afirmar que distintos procesos terapéuticos producen resultados similares. Cada abordaje resuelve un cierto tipo de alteración.

Klimovsky afirma que:

...cuando un científico tiene que construir una teoría o bien basarse en una teoría para solucionar cierto tipo de problemas tiene que formular las que se denominan "hipótesis factoriales". En éstas se consideran ciertos factores como importantes y determinantes, pero en cambio otros no lo son. Una vez que se ha hecho esa diferenciación, quien está en esa posición no la abandona fácilmente. La psicofarmacología,

el psicoanálisis y la psicoterapia, en vez de haberse escindido tan violentamente unos de otros, deberían adoptar hipótesis factoriales que implicaran límites de separación menos duros acerca de lo que es o no pertinente para el conocimiento o la acción terapéutica... (12).

La recuperación, o sea el pronóstico, de ese paciente está vinculada de forma estrecha a la capacidad social residual que pueda adquirir a través del tratamiento. Las capacidades sociales permiten conectar lo interno subjetivo con lo externo. Este enfoque no significa considerar las alteraciones mentales como un problema exclusivamente social, porque de ser así se caería nuevamente en otra forma de unilateralidad. Este abordaje es necesario para pacientes que, además de concurrir a la clínica de día, reciben psicofarmacoterapia, psicoterapia individual y/o familiar, en general de orientación dinámica fuera de la clínica. Un modelo de trabajo no interfiere el otro, sino por el contrario evidencian su complementariedad. Por ejemplo, un paciente con limitaciones verbales y/o simbólicas, con poca sociabilidad, se beneficiará más, en un comienzo, con intervenciones orientadas a un aprendizaje social y, en una segunda etapa, al adquirir mayores habilidades sociales, podrá explorar aquellos problemas más antiguos que contribuyeron a su enfermedad, retroalimentando a través del *insight* nuevos patrones adaptativos.

De 170 pacientes de los últimos seis años, que se están evaluando, a través de entrevistas personales, familiares o telefónicas, más del 70 % tuvieron una "buena evolución" de acuerdo con los ítemes encuestados (cuadro 2).

Por ejemplo, la experiencia realizada con pacientes depresivos y bipolares (57 % de nuestra casuística) nos señala las claras ventajas del tratamiento psicofarmacológico antidepresivo y anticíclico, dentro del tratamiento grupal, en este tipo de pacientes.

## Cuadro 2. ENCUESTA DE SEGUIMIENTO PARA PACIENTES EXTERNADOS DE CLINICA DE DIA

Area sociofamiliar: Muy buena, Buena, Regular, Mala

Inserción familiar Inserción social

Trabajo, estudios, ocupación

Cambio de resolución de problemas

complejos

Evolución clínica: Internaciones, Descompensaciones
 Contacto con la realidad: Muy bueno, Bueno, Regular, Malo

Estado emocional: Estable, Inestable

Continúa tratamiento: Sí No

Fuente: Clínica de Día "El Aleph" (n=230)

Pequeñas mejoras en el ánimo producidas por la medicación pueden ampliarse dentro del contexto grupal, con el objetivo de reforzar positivamente ciertas conductas o actitudes, que muchas veces no se pueden percibir en el ámbito de la psicoterapia individual.

La necesidad de cumplir con la obligación de concurrir a la clínica de día, que antes no existía, permite al enfermo interesarse por su arreglo personal y por su necesidad de comunicación con sus pares sobre las actividades realizadas el día anterior. Las sesiones grupales permiten introducir la posibilidad de resolver en el paciente inferencias negativas, que no aparecen de forma habitual en las sesiones individuales. Estas inferencias negativas pueden ser perjudiciales o beneficiosas para la psicoterapia, según cómo sean manejadas por el terapeuta. Por ejemplo, no podría dejar de responderse a afirmaciones como: "No progreso al mismo tiempo que el resto de los miembros del grupo", "Otros parecen más inteligentes o menos deprimidos que yo", "Mis problemas no tienen solución".

Los pacientes tienen delante otros pacientes con sus conductas con los cuales se comparan permanentemente. Esto incluye también los intercambios en presencia de terapeutas o en los momentos libres entre los pacientes, acerca de tipo, cantidad y forma de las medicaciones administradas.

En ciertos momentos en los que algunos pacientes quedan fuera de la atención del terapeuta, es más fácil que permanezcan en silencio, rumiando ideas negativas y atribuyendo sus alteraciones a la mala forma de estar medicado.

Estas tendencias reciben atención y pueden ser examinadas por el equipo terapéutico; pueden corregirse mediante el aumento de las dosis de antidepresivos o cambiar el medicamento de acuerdo con los árboles de decisión ya preestablecidos, lo que permite en numerosos casos el acortamiento del ciclo depresivo.

A ello se deben agregar las "tareas para el hogar" y la confrontación diaria habitual con el grupo.

Por lo tanto, el aparato psíquico siempre estaría al acecho de un ataque masivo cuantitativo, que el psicótico tratará de cualificar a través de sus mecanismos restitutivos. Esta invasión de excitación genera patología en la medida en que desarticula y desorganiza la lábil configuración yoica de los pacientes.

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

También se deberá tener en cuenta la utilidad de los psicofármacos en las fases profilácticas. Conflictos muy dolorosos o regresivos del orden vital (separaciones, duelos, pérdidas laborales, etc.) pueden dar lugar a respuestas cuantitativas (que en general la familia y el terapeuta conocen) y que es recomendable prevenir

con la administración profiláctica de psicofármacos, para no provocar situaciones de "brotes", recaídas o accesos de mayor gravedad.

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

Resumiendo, los psicofármacos estarían indicados en la fase aguda (16):

 para disminuir el nivel de excitación y /o ansiedad y mejorar la inhibición, cuando dichos niveles impidan pensar y reflexionar al paciente, y para tratar de disminuir al mínimo los días de internación.

## En la fase crónica o profiláctica:

- para impedir respuestas cuantitativas ya conocidas y situaciones dolorosas y/o regresivas que puedan dar origen a respuestas psicopatológicas impredecibles, y
- para impedir invasiones desorganizantes al aparato psíquico, que puedan llevar a la pérdida del juicio de realidad, en ambos casos tratando de evitar la internación y la separación del grupo familiar.

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

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Avenburg, R.: El aparato psiquíco y la realidad, Buenos Aires, Nueva Visión, 1975.
- 2. Beck, A.: Cognitive Therapy of Depression, Nueva York, Guilford Press, 1978.
- Bateson, G.: Interacción familiar, Buenos Aires, Editorial Tiempo Contemporáneo, 1974.
- 4. Bion, W.: Aprendiendo de la experiencia, Buenos Aires, Paidós, 1966.
- Bierer, J.: "Theory and Practice of Psychiatric Day Hospitals", Lancet, II: 901-905, 1959.
- Freud, S.: a) Esquema del psicoanálisis, t. XXIII; b) "Puntualizaciones psicoanalíticas sobre un caso de paranoia descripto autobiográficamente", t. XI; c) "Recordar, repetir y reelaborar", t. XII; d) "Introducción al narcisismo", t. XIV; e) "Duelo y melancolía", t. XVI, Buenos Aires, Amorrortu, 1980.
- Fromm Reichmann, F.: Psicoterapia en las psicosis, Buenos Aires, Hormé, 1962.

- García Badaracco, J. E.: Comunidad terapéutica psicoanalítica de estructura multifamiliar, Madrid, Tecnipublicaciones, 1989.
- Guala, S. y Moizeszowicz, J.: "Terapéutica de abordaje múltiple en pacientes de alto riesgo. Una depresión con treinta años de adicción", Revista Argentina de Psicopatología, 3: 3-7, 1992.
- 10. Jones, M.: The Therapeutic Community, Nueva York, Basic Books, 1953.
- Klein, M.: "Contribuciones al psicoanálisis"; "Desarrollos en psicoanálisis";
   "Envidia y gratitud", en O.C., Buenos Aires, Paidós-Hormé, 1979.
- Klimovsky, G.: "Psicoanálisis, psicoterapia y psicofarmacología", Actualidad psicológica, 198: 1-16, 1993.
- 13. Lacan, J.: Escritos, México, Siglo XXI, 1984.
- Maldavsky, D.: Estudios narcisistas. Constitución y transformaciones, Buenos Aires, Amorrortu, 1989.
- 15. Meltzer, D.: El proceso psicoanalítico, Spatia, 1990.
- Moizeszowicz, J.: "Actualización en psicofarmacología II", Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría, III, supl. 2, 1992.
- 17. Sbaraglia, H.: "La identificación proyectiva", monografía, APDEBA, 1992.
- Winnicott, D. W.: El proceso de maduración en el niño, Barcelona, Laia, 1965.

## Capítulo 15

#### TRATAMIENTO PSICOFARMACOLOGICO DE LAS ADICCIONES

#### INTRODUCCION

El tratamiento de los trastornos por abuso de sustancias (TAS) es uno de los desafíos que con mayor preocupación encara la psiquiatría contemporánea.

Las asociaciones con otras patologías severas (comorbilidad), las alteraciones bioquímicas, las disfunciones neurológicas, la desespecificación de la respuesta a los psicofármacos y las alteraciones morfoanátomo-funcionales dan marco a una patología propia del siglo XXI. El paradigma del adicto responde a una lógica casi delirante: "consumir un tóxico para poder vivir mejor".

Existen otros tipos de drogas, llamadas atípicas, que no se encuentran dentro de la habitual clasificación farmacológica. Su uso muy difundido ocasiona perjuicio al organismo pero son aceptadas socialmente. Así, el consumo inadecuado de aspirinas, jarabes, anticolinérgicos, antieméticos, antitusígenos, etc., forma parte de una patología enmascarada y progresiva (5). Este tipo de adicciones no está muy bien estudiado; sin embargo, son altamente perjudiciales para la salud y, además, representan un elevado gasto público para la sociedad.

Existen otros consumos de tipo perverso, que aparecen ligados al uso secreto y doméstico, en momentos en que el paciente se encuentra en la fase ambulatoria de tratamiento, y separado de la droga de su elección. Entre éstos se incluyen los perfumes, la barra de desodorantes (masticación), la inhalación por combustión de los plásticos semiduros, de la goma espuma, del caucho, de las maderas resinosas, del amoníaco, de sustancias de limpieza y de solventes en general. Conocer este tipo de consumos aumentará las medidas de prevención, ya que el profesional debe advertir a la familia de la probabilidad de este tipo de consumo, cuando el paciente se encuentre en la fase de abstinencia (cuadro 1).

El hombre empleó sustancias para resolver sus conflictos desde tiempos inmemoriales. En las culturas primitivas se utilizaban en las ceremonias religiosas, y el acto de consumo estaba elevado al lugar de mito, en tanto acto sacralizado y legitimado, para ponerse en contacto con los dioses.

En la actualidad, el uso de sustancias es ilegal y transgresor, y la única legiti-

Grupo	Sustancia	Abstinencia
Opioides	Heroína, morfina, meperidina, codeína, propoxifeno	+++
Depresores del SNC	Benzodiazepinas, barbitúricos, meprobamato	+++
Estimulantes del SNC	Cocaína, anfetamina metilxantinas	++
Alucinógenos	LSD, mescalina, fenilciclidina, psilocibina	++/+
Cannabinoides	Marihuana, hachís, polvo de ángel	+
Inhalantes/sustancias volátiles	Hidrocarburos alifáticos  —Naftas  —Goma de mascar  —Pinturas  —Disolventes de pintura  —Pinturas en sprays  Hidrocarburos halogenados  —Productos de limpieza  —Líquidos correctores  —Propulsores de sprays  —Productos volátiles con éstere cetonas, glicoles  Anestésicos  —Cloroformo  —Eter  —Oxido nitroso	+ s,

Sintomatología de abstinencia moderada

+++ Sintomatología de abstinencia grave

mación que puede alcanzar es una licitud de orden perverso, dentro del marco de los ideales patológicos de consumo, donde el *sujeto* para *des*-sujetarse, se sujeta a una sustancia-objeto.

Existe en pacientes medicados un consumo de sustancias que no siempre se detectan como provocadoras de adicciones (adicciones enmascaradas). Del 1 al 17 % de la población que utiliza fármacos anticolinérgicos se automedica o abusa de ellos.

Su uso puede alterar las respuestas a otros fármacos. La mayoría de los pacientes psiquiátricos abusan de cafeína. Se debe tener en cuenta que las metil-xantinas son derivados de las purinas, y sus metabolitos de oxidación, denominados xantinas, poseen efectos estimulantes y convulsivantes.

#### CRITERIOS DE DEPENDENCIA DE LAS SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

Esencialmente, la dependencia consiste en la pérdida del control que un sujeto experimenta con respecto a una determinada sustancia. Si bien el síndrome de dependencia incluye los síntomas de tolerancia y abstinencia, no se limita a ellos (cuadro 2) (11).

#### FACTORES ETIOPATOLOGICOS Y CLINICOS

Es útil considerar que el problema de las adicciones es generalmente un trastorno  $n^{\varrho}$  1, dentro de un trastorno  $n^{\varrho}$  2, globalizante.

Por lo tanto, los abordajes psicofarmacológicos deberán dirigirse, en la fase aguda, al trastorno  $n^{\varrho}$  1, o sea tratar:

a- el retiro o la deprivación [withdrawal],

b— la recaída [relapse] y

c- el deseo, anhelo o antojo por la droga dejada [craving].

En la etapa siguiente deberán tratarse los síntomas del trastorno nº 2 o asociado (síntomas blanco).

Una vez finalizada la etapa del retiro o destoxificación de la droga, comienza la segunda etapa, cuya importancia reside en la evitación de las recaídas.

En los grupos respondedores, es decir en aquellos que se mantienen sin recaer, si bien la eficacia del primer proceso de destoxificación determina el éxito terapéutico, éste está directamente asociado a la capacidad de revertir, desde el enfoque psicoterapéutico y psicofarmacológico, los síntomas del trastorno nº 2, asociado y globalizante.

Un trastorno de consumo asociado a patologías borderline o fronterizas cons-

## Cuadro 2. CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS (DSM-III-R)

A. Como mínimo, tres de los síntomas siguientes:

- con frecuencia, el uso de la sustancia se hace en mayor cantidad o por un período más largo de lo que el sujeto pretendía;
- un deseo persistente o uno o más esfuerzos inútiles para suprimir o controlar el uso de la sustancia:
- una gran parte del tiempo se emplea en actividades necesarias para obtener la sustancia (por ejemplo, el robo), consumirla (por ejemplo, fumando en cadena) o recuperarse de sus efectos;
- 4) intoxicación frecuente o síntomas de abstinencia cuando el sujeto tiene que desempeñar sus obligaciones laborales, escolares o domésticas (por ejemplo, no va el trabajo a causa de la resaca, va al trabajo o a la escuela "colocado" [high], está bajo los efectos de la intoxicación mientras cuida a sus hijos), o cuando el uso de la sustancia es físicamente arriesgado (por ejemplo, conduce bajo los efectos de la intoxicación);
- reducción considerable o abandono de actividades sociales, laborales o recreativas a causa del uso de la sustancia;
- 6) uso continuado de la sustancia a pesar de ser consciente de tener un problema social, psicológico o físico, persistente o recurrente, que está provocado o estimulado por el uso de tal sustancia (por ejemplo, el sujeto sigue consumiendo heroína a pesar de las discusiones familiares que provoca su consumo, de la depresión inducida por cocaína, o de tener una úlcera que empeora con el alcohol);
- 7) tolerancia notable: necesidad de incrementar considerablemente las cantidades de sustancia (al menos, un 50 %) para conseguir el efecto deseado o la intoxicación, o una clara disminución de los efectos con el uso continuado de la misma cantidad de sustancia.

Nota: Los siguientes ítemes no pueden aplicarse a la cannabis, los alucinógenos o la fenilciclidina (PCP):

- síntomas de abstinencia característicos (véanse los síndromes específicos de abstinencia en los trastornos mentales orgánicos inducidos por sustancias psicoactivas);
- a menudo se consume la sustancia para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.
- B. Algunos de los síntomas de la alteración han persistido durante un mes como mínimo, o han aparecido repetidamente a lo largo de un período de tiempo prolongado.

Criterios para definir la gravedad de la dependencia de sustancias psicoactivas:

Leve: Pocos o ningún síntoma además de los requeridos para establecer el diagnóstico. Estos síntomas tan sólo provocan un leve deterioro de la actividad laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás.

Moderado: Síntomas o deterioro conductual entre "leves" y "graves".

Grave: Muchos síntomas, además de los requeridos para establecer el diagnóstico. Los síntomas interfieren considerablemente en la vida laboral o en las actividades sociales habituales o en las relaciones con los demás.\*

En remisión parcial: Ha habido un consumo moderado de la sustancia y algunos síntomas de dependencia durante los pasados seis meses.

En remisión completa: No ha habido consumo de la sustancia, o lo hubo sin ningún síntoma de dependencia durante los pasados seis meses.

\* Debido al fácil acceso a los cigarrillos y otras sustancias que contienen nicotina y a la ausencia de un síndrome clínicamente significativo de intoxicación por nicotina, el deterioro en la conducta laboral o social no es necesario para la valoración de una dependencia grave de la nicotina, tituye un índice de que el 50 % de los pacientes que buscan tratamiento abandonará dentro de los seis meses, y el 75 % dentro del primer año.

Sólo uno de cada diez pacientes completa el tratamiento. Algunos centros terapéuticos sostienen que solamente el 33 % de sus pacientes lo completan y, de este grupo, se considera que sólo el 10 % ha tenido un tratamiento relativamente exitoso.

#### OPIOIDES

Su antecedente más remoto data del año 2737 a.C., en China. Su uso se atribuye al emperador y farmacéutico Schen Nung, quien utilizaba la morfina para tratar el reumatismo, el beri-beri, la malaria y ciertos trastornos mentales.

En 1840, en Francia, Jospeh Moreau fundó el *Club des Haschischiens* del cual fueron miembros, marcando una moda intelectual, famosos escritores como Gautier, Dumas, Baudelaire, Balzac y Víctor Hugo.

## Opio

El rastro más antiguo de la adormidera Somniferum album, planta que produce el opio, se remonta a unos 4000 a.C., en Uruk, baja Mesopotamia.

Los signos *gil* y *hull* significan: adormidera; el primero, y alegría el segundo. Hipócrates hablaba de las propiedades medicinales de esta planta, y entre los primeros opiómanos encontramos a Marco Aurelio, que lo ingería diariamente facilitado por su médico privado, Galeno.

El opio es famoso por inducir guerras en 1839 (primera guerra del opio) y en 1842 (segunda guerra del opio), en las que Inglaterra luchó contra China para conseguir esa temible planta.

El opio es el exudado de las cápsulas de las semillas no maduras de amapola (*Papaver somniferum*, planta de la adormidera). Tiene un aspecto lechoso y conforma el polvo que contiene varios alcaloides, entre ellos, la morfina, la codeína y la papaverina.

Entre estos alcaloides se distinguen dos clases químicas, bien determinadas: fenantrenos (morfina y codeína) y benzilisoquinolinas (papaverina).

# Morfina

Fue utilizada en la guerra franco-prusiana en 1870, para aliviar el dolor de los heridos. Luego su uso se fue descontrolando y motivó que aparecieran, en 1871, las primeras toxicomanías iatrogénicas.

Lleva su nombre en honor al dios del sueño: Morfeo. Es el producto de la combinación del opio seco con agua destilada, que luego de su evaporación se la satura con amoníaco, y se separa la morfina en forma de cristales.

Este alcaloide pertenece al grupo de los fenantrenos, con un contenido de 10% de opio. Su alta potencia analgésica lo ha convertido en el estándar de comparación en los tests de potencia antiálgica de las drogas modernas. Sus derivados son sintetizados en el laboratorio.

La dosis inicial para la terapéutica del dolor es de 10 mg de sulfato de morfina. Se presenta en comprimidos y en ampollas. Es una droga muy buscada por los adictos a opiáceos, tanto en Europa como en Estados Unidos, aunque es elegida como segunda alternativa. En nuestro medio, al no estar tan facilitado el acceso a la heroína, el sulfato de morfina, junto con otros derivados opioides —meperidina, dextropropoxifeno, nabulfina, codeína, buprenorfina, dextrometorfano, que contienen preparados farmacéuticos sustitutivos—, son algunas de las sustancias con mayor tendencia de uso peligrosamente adictivo.

Los adictos utilizan dosis bajas o moderadas de nabulfinas o morfina (8 a 10 mg) al buscar efectos de bienestar y euforia (28, 39).

#### Heroína

Heinrich Dreser fue quien, en 1874, sintetizó la diacetilmorfina, conocida en Inglaterra como las píldoras de "Tigre Feroz", "Dragón de Oro" o "Caballo Veloz". También se la fumaba en pipa —a la manera del opio— aunque su toxicidad era mucho mayor.

Con la acetilación de la morfina en las posiciones 3 y 6 (acetilación de los grupos OH fenólicos [C3] y alcohólicos [C6]) se llega a la diacetilmorfina o heroína, principal alcaloide del opio.

La equivalencia (por vía inyectable) indica que 1 mg de heroína es equivalente a 1,90/2,60 mg de sulfato de morfina. En los tests y pruebas terapéuticas, la heroína por vía intramuscular ha mostrado una eficacia dos veces más potente que la morfina en el tratamiento del dolor de los pacientes con cáncer (31).

La heroína tiene diferentes texturas y aspectos según el origen y forma de manejo y consumo. Puede presentarse en forma de píldoras color pardo, polvo blanco nieve y solución acuosa para la forma inyectable. En los tests de elección de drogas realizados en forma doble ciego, al comparar la heroína con el sulfato de morfina, la mayoría de los adictos en recuperación eligió, por sus efectos, la heroína. Podría presumirse que esta elección está relacionada con la mayor velocidad para atravesar la barrera hematoencefálica que posee la heroína.

#### Codeina

Es peligroso el uso de jarabes que contienen codeína en las familias que tengan algún miembro con riesgo de adicción.

La codeína, en forma de sulfato o fosfato, tiene una alta potencia analgésica y antitusiva. Por vía oral, una dosis de 30 mg de codeína es equivalente a 325 de aspirina (31).

En nuestro medio, es frecuente el uso —por los adolescentes consumidores de la codeína contenida en los jarabes de libre expendio, asociada a la marihuana.

## Dextropropoxifeno

El isómero dextrorrotatorio propoxifeno es, en nuestro medio, un recurso adictivo utilizado con creciente frecuencia. La población de riesgo la constituyen:

- adultos con historia de consumo moderado, que se hacen adictos luego de una intervención quirúrgica;
- adultos de clase media o alta;
- mujeres con trastornos depresivos y ansiosos, luego de intervenciones médicas u odontológicas;
- 4) clases bajas, generalmente grupos marginales, y
- 5) profesionales médicos.

Una dosis de dextropropoxifeno tiene aproximadamente un poder analgésico comparable a 600 mg de aspirina.

Pueden observarse fenómenos adictivos con dosis moderadas o altas. El riesgo de adicción en personas sin antecedentes de abuso de sustancias no es frecuente, y sería similar al riesgo con codeína. Las dosis, con el tiempo, tienden a ser aumentadas por los adictos, lo que hablaría de un efecto de tolerancia a las sensaciones buscadas.

La depresión respiratoria y las convulsiones se describen con dosis tóxicas. Es frecuente el uso de marihuana para incrementar la potencia de sedación, luego de la primera sensación de euforia y bienestar inducida. El uso de alcohol como también de hipnóticos es frecuente. Los síntomas de confusión, fenómenos delirantes y obnubilación se describen con frecuencia. La marihuana potenciaría los fenómenos alucinatorios, así como el alcohol elevaría el riesgo de depresión respiratoria.

## Dextrometorfano

El dextrometorfano es el isómero codeínico del levofarnol. Se ha demostrado su efectividad como antitusivo.

Se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina. Su potencia es similar a la de la codeína. La forma dextrógira está descrita como no analgésica ni adictiva.

En un informe realizado en el país, se señala el uso indebido de dextrometorfano en pacientes con edad promedio de 20 a 58 años, quienes buscarían el rápido incremento de la dosis, lo que indicaría un fenómeno de tolerancia. Entre los síntomas informados se describen: excitación, euforia, insomnio, confusión, etc. (89).

# Aspectos farmacológicos

Sería absolutamente inadmisible e inhumano que la mala interpretación de los fenómenos de tolerancia, dependencia y abstinencia, en el caso de opioides, influyeran en el momento de instrumentar una adecuada estrategia contra el dolor, fundamentalmente en pacientes con enfermedades graves en fase aguda. El tema "opioides y adicciones" no podría obviar la validación de su uso racional como terapéutica contra el dolor, ya que la incidencia por consumo demostró que de 30 pacientes tratados por dolor agudo, sólo dos manifestaron dependencia. Estos dos pacientes eran mujeres con historia previa de consumo. Estadísticamente, la capacidad de inducir dependencia por uso racional de opioides es baja; el paciente controlado por un médico que se vuelve adicto al ser tratado con analgésicos opiáceos no está descrito con frecuencia en la bibliografía internacional.

# Aspectos neurobiológicos

En los últimos 15 años se han desarrollado contribuciones que han explicado con mayor detalle las funciones de los opioides endógenos, como las beta-endorfinas y los neuropéptidos opiáceos (encefalinas, endorfinas, lipotrofinas). Se los relaciona con algunas enfermedades mentales, con las adicciones y con la memoria.

Hace unos años se creyó que la naloxona podría ser útil en la deshabituación del paciente adicto y en el mejoramiento de los esquizofrénicos. En relación con los receptores opiodes, existen tres tipos en el SNC.:  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa) y  $\delta$  (delta).

Los receptores mu (subtipo 1) estarían relacionados con la analgesia, y su estimulación con el sentimiento de bienestar. El subtipo 2 se vincularía a la depresión respiratoria. Este receptor tiene alta afinidad para la morfina.

El receptor kappa también está relacionado con la analgesia y las sensaciones disfóricas.

Los antagonistas opioides utilizados en las deshabituaciones carecen de actividad agonista para cualquier receptor.

Los ganglios de la raíz dorsal, el cuerno dorsal de la médula y el tálamo estarían implicados en la función antiálgica de los opioides, en tanto que se vincula el locus coeruleus y la amígdala al desarrollo del síndrome de abstinencia y de dependencia física.

Se atribuye a las vías dopaminérgicas la repetición psicológica del acto de incorporación de sustancia adictiva con fines placenteros. Las neuronas dopaminérgicas del área ventral, tegmental y el núcleo accumbens están relacionadas con el "centro de gratificación".

Algunos estudios han demostrado que el uso de opioides induce cambios en el mecanismo del AMP cíclico, con repercusión en las neuronas blanco. El uso de opioides en una sola dosis elevada inhibe las descargas de las neuronas del locus coeruleus, y los antagonistas opiáceos las aumentan. La interrupción abrupta de la administración de opiáceos produciría una inhibición del locus coeruleus, dando lugar al síndrome de abstinencia (2).

La regulación ascendente que se produce con la administración aguda de opioides debería interpretarse como una respuesta compensadora a la inhibición persistente del sistema producida por ellos. El retiro de los opiáceos está relacionado con inhibición de la fosfodiesterasa, que se activaría de forma repentina, y aumentaría los estímulos sobre el locus coeruleus. Este aumento de la regulación del AMP cíclico estaría relacionado con el desarrollo de la dependencia. Los cambios en la conexión de la proteína G y los mecanismos intracelulares podrían desempeñar un rol importante en el desarrollo de tolerancia. Se describen tolerancias de morfina de hasta 2 g por vía intravenosa, en un lapso de 2,5 horas, sin que se produzcan cambios significativos en las frecuencias cardíaca y respiratoria, así como tampoco en la presión arterial.

De allí, la importancia del uso de *clonidina* como agonista inverso alfa-2 para atenuar esta sintomatología de abstinencia.

También se señala una posible vulnerabilidad genética que, por deficiencia metabólica, induciría a la perpetuación de la dependencia.

#### Formas de administración

Los fármacos opioides analgésicos se ingieren por vía oral. El sulfato de morfina, de liberación controlada, puede perder su cubierta protectora; por ello es una técnica altamente peligrosa, ya que se absorbería sulfato de morfina de manera súbita, con la consiguiente intoxicación aguda.

En relación con el opio, la forma más utilizada es fumarlo.

La heroína se consume por inhalación y en inyección subcutánea o intravenosa. Cuando es combinada con estimulantes, por vía intravenosa, se la conoce como "bola rápida" [speed ball].

## Destoxificación

Los signos más comunes de intoxicación por opiáceos son anorexia, impulso sexual disminuido, hipoactividad, atención o memoria deteriorada, analgesia, somnolencia, lenguaje farfullante, convulsiones, alucinaciones. náuseas, vómitos, depresión respiratoria, hipotensión, bradicardia, miosis, euforia, sentimientos de bienestar (fase 1), sentimientos altamente disfóricos (fase 2) (cuadro 3).

# Cuadro 3. CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE INTOXICACION POR OPIACEOS (DSM-111-R: 305,50)

- A. Uso reciente de un opiáceo.
- B. Cambios conductuales desadaptativos; por ejemplo, euforia inicial seguida de apatía, disforia, lentificación psicomotora, deterioro de la capacidad de juicio, deterioro de la actividad social o laboral.
- C. Constricción pupilar (o dilatación pupilar debida a anoxia tras grave sobredosis) y uno de los siguientes síntomas como mínimo:
  - 1) somnolencia;
  - 2) lenguaje farfullante;
  - 3) deterioro de la capacidad de atención o de la memoria.
- D. Todo ello, no debido a ningún otro trastorno mental o físico.

Nota: Cuando debe hacerse el diagnóstico diferencial sin una historia clínica clara, sin pruebas con un antagonista opiáceo o sin análisis toxicológicos de sangre y orina, el diagnóstico puede calificarse de "provisional".

Los signos de abstinencia están representados por bostezos, diarrea, fiebre, piloerección, insomnio, náuseas, vómitos, deseo compulsivo de droga, sudoración, midriasis, lagrimeo, rinorrea, mialgias, etc. (cuadro 4).

La administración de dosis tóxicas de agonistas opioides se acompaña de "miosis pronunciadas"; estas pupilas puntiformes son un dato patognomónico.

Cuando existe asfixia se desarrolla, en lugar de miosis, una acentuada midriasis.

La sobredosis con opioides presenta una tríada característica de síntomas: miosis, depresión respiratoria y coma; puede haber también cianosis. Los valores de presión arterial que se mantenían normales disminuyen de forma progresiva. Existe flaccidez muscular y, ocasionalmente, se observan convulsiones.

La muerte se produce por insuficiencia respiratoria (31).

Obviamente, estos síntomas deben ser tratados en una sala de emergencias

# Cuadro 4. CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA ABSTINENCIA POR OPIACEOS (DSM-III-R: 292.00).

- A. Interrupción del consumo abundante o moderado de un opiáceo durante un período prolongado (varias semanas), o reducción de la cantidad de opiáceos consumida (o administración de un antagonista poco después del consumo del opiáceo), seguidos de tres de los siguientes síntomas como mínimo:
  - 1) necesidad de opiáceo;
  - 2) náuseas o vómitos;
  - 3) dolor muscular;
  - 4) lagrimeo o rinorrea;
  - 5) dilatación pupilar, piloerección o sudoración;
  - diarrea;
  - 7) bostezos;
  - 8) fiebre;
  - 9) insomnio.
- B. Todo ello, no debido a ningún otro trastorno mental o físico.

Nota: Cuando debe hacerse el diagnóstico diferencial sin una historia clínica clara o sin análisis toxicológicos de sangre y orina, el diagnóstico puede calificarse de "provisional".

con ventilación asistida y con utilización de antagonistas opioides, como naloxona.

Existen varios criterios para tratar la intoxicación crónica con opioides. La intensidad del síndrome de abstinencia depende de algunos factores: dosis usada, duración del uso, vulnerabilidad subjetiva, cantidad de uso (continuo, sin vacaciones adictivas), grado de deterioro neuroquímico y tipo de patología subyacente.

Las concentraciones plasmáticas de morfina y de heroína se encuentran francamente disminuidas a las 24 horas de su última toma. Por lo tanto, se las considera drogas de acción corta, en relación con la aparición sintomática de la abstinencia después de la última toma.

La fase crítica se produce entre las 48 y las 72 horas de la última toma. Los efectos de los opiáceos se pueden observar semanas, o aun meses, después de la última ingestión. Hay que diferenciar entre efectos a largo plazo y síntomas de abstinencia de comienzo temprano.

Los síntomas de abstinencia con drogas de acción prolongada, como la metadona o LAAM (alfa-acetil-metadol), podrían aparecer entre 24 y 96 horas después de su última ingesta. Los síntomas de abstinencia a la meperidina pueden aparecer después de tres horas de la última ingestión, y alcanzar el pico sintomatológico entre ocho y doce horas (12).

Abordaje farmacológico de la destoxificación por opioides

Se han ensayado diferentes tipos de abordajes farmacológicos de la destoxificación; sin embargo, sólo han resultado exitosos el uso del programa de metadona y el esquema de la destoxificación con clonidina, combinado o no con benzodiazepinas y naltrexona.

Pese al furor en la última década de la deshabituación por metadona, actualmente su utilidad está en discusión.

La clonidina no es un opioide ni un antagonista de los opioides; no tiene impedimentos legales para su uso, y actúa atenuando los síntomas de abstinencia por una vía farmacológica diferente de la de los opiáceos, y casi sin riesgos adictivos.

Las dosis varían de 0,3 mg a 2,5 mg por día.

Como antihipertensivo, las dosis oscilan entre 0,15 y 0,90 mg. Los esquemas propuestos para su uso en la destoxificación tienen una duración aproximada de 12 a 15 días, y las dosis se aumentan progresivamente hasta el día 4º o 5º y se mantienen hasta el día 10 u 11; luego se comienzan a retirar a un ritmo de 30 a 50 % por día. Se debe ajustar la dosis de clonidina según la severidad del cuadro, siguiendo un régimen de incremento y decremento que actuaría como pantalla protectora al buscar la cobertura de los síntomas más molestos de la fase aguda.

La tasa de recaídas para los opioides es alta. El uso de antagonistas opioides tiende a disminuir los riesgos de la recidiva, ya que al ocupar el receptor se consigue una atenuación o bloqueo de la acción de los opioides, de los efectos subjetivos y los de dependencia física.

La dosis recomendada de naltrexona es de 50 mg diarios, por vía oral. A diferencia de los norteamericanos, los europeos proponen un año de tratamiento con 350 mg, repartidos en tres tomas semanales, durante los primeros 5-6 meses. Para continuar, 300 mg repartidos en dos tomas durante los meses 6º a 8º, dos tomas de 150 mg en los meses 8º y 9º, y una toma única los días viernes, de 100 mg, en los meses 9º a 12º.

Este régimen ideal sólo se lleva a cabo en un bajo porcentaje. Los norteamericanos sostienen que muy pocos pacientes sobrepasan los sesenta días de régimen con naltrexona.

La instalación del programa con naltrexona se indica siempre luego del retiro de los opioides. Debido a su antagonismo, puede despertar fuertes síndromes de abstinencia al administrarse de forma conjunta con los opioides. La queja más frecuente es una ligera sensación de debilidad.

El acetilsalicilato de lisina y el citidin fosfato de colina se han usado en la des-

toxificación, ya que tendrían un efecto estimulador o liberador de opiáceos endógenos, sin afinidad por los receptores opioides debido a su vida corta.

Sin embargo, estos recursos no aparecen citados más que de forma aislada, y habría que esperar mayor información antes de utilizarlos.

También se cita el uso de dextropropoxifeno para el primer paso de destoxificación de morfina, y de hipnóticos y neurolépticos fenotiazínicos como tratamiento sintomático en este período.

## Aspectos predictivos, preventivos y psicofarmacológicos

La depresión ansiosa es la causa más frecuente de comorbilidad que aparece asociada al consumo de opioides (cuadro 5).

	Hombres	Mujeres
Desórdenes afectivos	70,7 %	85,4 %
Depresión mayor	48,4 %	69,2 %
Alcoholismo	37,0 %	26,9 %
Personalidad antisocial	29,5 %	16,9 %
Desórdenes de ansiedad	13,2 %	25,4 %
Fobias	8,2 %	13,9 %

Los antidepresivos bloqueantes de la recaptación de noradrenalina deben ser utilizados con precaución, porque incidirían en la vía noradrenérgica —antes por inhibición (opioide), ahora por estimulación (antidepresivo)—, en tanto que los antidepresivos de acción sedante han sido de utilidad en la fase de mantenimiento.

Como en todos los abordajes de las patologías adictivas, la combinación de psicofármaco con psicoterapia mejora el porcentaje de prevención de las recaídas y mantiene al paciente durante un tiempo más prolongado en contacto con el equipo tratante. Esto es de gran utilidad, ya que el pronóstico depende de la extensión del tiempo de permanencia del paciente en el tratamiento, y de su duración.

El porcentaje de abandono de los tratamientos por parte de los pacientes usadores de opioides es muy alto.

Los bloqueantes cálcicos se han mostrado ampliamente satisfactorios en la supresión de síntomas de la deprivación, pero se encuentran en fase experimental.

El MR-2266 y el U-50488h (agonista opioide) no serían antagonizados por la naltrexona

El síndrome de las piernas inquietas ("patear el hábito") como también la piloerección y la rigidez (síndrome de "cold turkey" o "pavo frío") están más relacionados con el descenso brusco de las dosis del opioide que con el abordaje farmacológico. La reducción más gradual de la dosis y el uso de clonidina o de BZD reducen esta sintomatología.

La combinación de clonidina, lofexidine y del ácido valproico —de forma similar a la carbamazepina— se ha mostrado satisfactoria para reducir la sintomatología de la abstinencia, en la fase de nuevos abordajes de la destoxificación.

El dextropropoxifeno, propuesto como sustituto de la heroína, no es recomendable en pacientes ambulatorios por las graves consecuencias respiratorias que podrían presentarse con el uso de alcohol.

La presencia de metabolitos de benzoilecgonina (metabolito de la cocaína) en un paciente, antes del retiro de opioides, es un predictor de mala respuesta al uso de clonidina.

En mujeres embarazadas consumidoras de opioides, el retiro de éstos dentro del primer trimestre del embarazo puede ser peligroso para el feto, ya que podría ocasionar el aborto.

# DEPRESORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. BENZODIAZEPINAS

En una encuesta sobre prescripción de psicofármacos realizada por miembros del capítulo de Psicofarmacología de la APSA, se observó que los médicos no psiquiatras prescribieron benzodiazepinas (BZD) en una proporción más elevada (33).

Las benzodiazepinas tienen una indiscutible importancia en la farmacoterapia de las enfermedades psiquiátricas y no psiquiátricas. Por lo tanto, su elección debe estar determinada por una estrategia terapéutica, bien definida y delimitada, siempre bajo supervisión médica. Los ansiolíticos y los hipnóticos, juntamente con los analgésicos menores, son los fármacos que de forma más frecuente se utilizan como sintomáticos (cuadro 6) (21, 22, 29, 30, 31).

# Tolerancia y dependencia

La tolerancia a las BZD y la dependencia de ellas constituyen un aspecto a tener en cuenta en el momento de la indicación. El tiempo de empleo de una BZD debe ser limitado y en dosis bien supervisadas. El riesgo de dependencia es de 1 entre 50.000 pacientes por mes de uso terapéutico.

# Cuadro 6. CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA INTOXICACION POR SEDANTES, HIPNOTICOS O ANSIOLITICOS (DSM-III-R: 305,40)

- A. Uso reciente de un sedante, hipnótico o ansiolítico.
- B. Cambios conductuales desadaptativos; por ejemplo, desinhibición de impulsos sexuales o agresivos, labilidad del estado de ánimo, deterioro de la capacidad de juicio y deterioro de la actividad social o laboral.
- C. Como mínimo, uno de los siguientes signos:
  - 1) lenguaje farfullante;
  - 2) incoordinación;
  - 3) marcha inestable;
  - 4) deterioro de la atención o de la memoria.
- D. Todo ello, no debido a ningún otro trastorno mental o físico.

Nota: Cuando debe hacerse el diagnóstico diferencial sin una historia clínica clara o sin análisis toxicológicos de sangre y orina, el diagnóstico puede calificarse de "provisional".

No se recomienda la administración de BZD por un plazo mayor que ocho semanas. En relación con los hipnóticos, la recomendación se establece en un plazo no mayor que cinco semanas (cuadro 7).

## Cuadro 7. SINDROME DE ABSTINENCIA DE BENZODIAZEPINAS FACTORES PREDISPONENTES

- Tipo de dosis usado
- 2) Término de tiempo de uso
- Historia de consumos previos (si los hubo, aumentan los riesgos de deprivación)
- 4) Farmacodinamia y farmacocinética de la droga usada
- Manera de discontinuar la droga (la discontinuación abrupta favorece la aparición de síntomas de abstinencia).

El desarrollo de la tolerancia ha sido bien demostrado para los efectos anticonvulsivantes y sedativos, pero es aún controvertido para los efectos ansiolíticos (3). La ligadura de las BZD en el complejo GABA-receptor aumenta la actividad GABA (fenómeno de hiperpolarización), con un decrecimiento de la excitabilidad neuronal o incremento de la inhibición del tono del SNC (véase el capítulo "Psico-fármacos ansiolíticos") (38). Por lo tanto, los efectos están relacionados con el alcance de la ocupación del receptor.

Estudios clínicos ponen el acento en diferenciar la dependencia de la adicción a las BZD. Si bien toda adicción implica una dependencia, no toda dependencia implica una adicción.

Clínicamente, para que exista adicción debe acompañarse del fenómeno llamado *seeking behavior* (conducta inapropiada de búsqueda y uso compulsivo de drogas). Rara vez las BZD producen adicción en pacientes sin historia previa de abuso de sustancias (39).

Sin embargo, sujetos sin antecedentes familiares ni personales de adicción pueden desarrollar dependencia de las BZD. Esta afirmación debería interpretarse a la luz de las modificaciones neuroquímicas y neurofisiológicas, que inducirían las BZD en el SNC.

Mecanismos intrínsecos y extrínsecos sobre la actividad del receptor a las BZD estarían involucrados en el desarrollo del fenómeno de la dependencia. Si bien históricamente este fenómeno ha sido relacionado con la dosis y el tiempo de consumo, en la actualidad se intentan desarrollar otras explicaciones más profundas e inherentes a las modificaciones de los sitios de recepción (receptores).

El descubrimiento de agonistas inversos (RO-4513) es útil para revertir los comportamientos de intoxicación inducidos por etanol en ratas. Esto indujo a pensar la probabilidad de actuar en los sitios específicos de la ligadura de BZD para estudiar el fenómeno de dependencia. Así, por ejemplo, el receptor GABA-A (subtipo alfa, subunidad tipo 6) es relativamente selectivo para los antagonistas de la intoxicación alcohólica.

También la dependencia de las benzodiazepinas ha sido relacionada con una posible regulación descendente, que podría ocurrir durante el tratamiento. Asimismo, se relaciona la larga exposición a las BZD con un decremento de la función gabaérgica.

Esta ocupación crónica podría ocasionar lesiones y secuelas en el receptor, que llevarían invariablemente a relacionarlas con la tolerancia y la dependencia. También se describe un mecanismo llamado variación de receptor, que estaría relacionado con el uso crónico de BZD. Esta incluiría la variación de las respuestas a los agonistas por los antagonistas (41).

Los nuevos ansiolíticos no-BZD, como imidazopiridinas, ciclopirrolonas y azapironas, al actuar sobre otras partes del receptor gabaérgico, producirían disminución de los efectos colaterales y de los fenómenos de deprivación y dependencia.

# Retiro de las benzodiazepinas Fenómeno de supresión

Informes de la FDA de Estados Unidos revelan que el síndrome de supresión o abstinencia está asociado a las BZD de acción corta o a su discontinuación abrupta, en particular a las de alta potencia.

Un aspecto importante es que la deprivación presenta nuevos síntomas, que no se hallaban presentes antes de la enfermedad, debiéndose diferenciarlas del desorden de ansiedad generalizado (cuadro 8).

	E ABSTINENCIA DE BENZODIAZEPINAS SINTOMATOLOGIA
—Temblores	—Síndrome seudoepiléptico
—Sudoración	—Convulsiones
—Piloerección	—Desorganización intelectual
-Marcha inestable	—Alteraciones del equilibrio
Nerviosismo	Crisis psicóticas
—Agresividad	Crisis paranoides
—Insomnio	-Hiperreflexia (indicador de riesgo)

Las BZD de acción corta pueden aumentar el fenómeno de rebote y el síndrome de abstinencia.

Cerca del 60 % de pacientes tratados con BZD durante un tiempo mayor que 6 meses, pero menor que 12, presentaron síndrome de abstinencia según la vida media de las BZD. Es así como se describieron síndromes de inquietud, rebote y nerviosismo "interdosis" para las BZD de acción corta y ultracorta.

Cuando la vida media de las BZD es intermedia o prolongada, los síntomas positivos de abstinencia pueden presentarse días o semanas después de la discontinuación, y algunos de sus efectos podrían extenderse hasta el primero o segundo mes luego de la supresión de la BZD (rara vez observado).

No son comunes las alucinaciones y los síntomas paranoides en el síndrome de abstinencia. Esto se debería a una hipoactividad de la dopamina central, ya que las BZD reducen las descargas de las neuronas dopaminérgicas.

El flumazenil, antagonista benzodiazepínico, se utiliza tanto para corregir la tolerancia y la dependencia como para contrarrestar la intoxicación aguda del receptor GABA-BZD.

Los pacientes que presentan adicción a las BZD asociada a trastornos depresivos tienen mejor respuesta al retiro de las BZD, en la fase de abstinencia, cuando se les administran antidepresivos tricíclicos en dosis superiores a 150 mg por día. El 45 % de los pacientes abusadores de BZD, con desórdenes de pánico, presentan recaída del pánico cuando se suspenden las BZD. En estos casos, es aconsejable el descenso gradual de la BZD, con dosis bajas de imipramina.

En el caso de abuso de BZD y opioides (véase más adelante), se aconseja comenzar por el retiro de las BZD. Se atribuye mayor importancia a la disminución gradual y en un plazo prolongado que al cambio de una BZD de vida media larga para el retiro de una BZD de vida media corta, más aún cuando existe comorbilidad asociada al TAS.

Un ejemplo sería si la dosis equivalente de 5 mg de diazepam es de 0,5 mg de alprazolam, esta última debería sustituirse por 10 mg de diazepam en la fase de

Cuadro 9.	TRATAMIENTO PSICOFARMACOLOGICO	
DE LA	DETOXIFICACION BENZODIAZEPINICA	

Fármaco Tipo de respuesta

Clonazepam: Respuesta eficaz para cualquier tipo de BZD (incluidas

las de alta potencia, como el alprazolam)

Dosis: 2-8 mg/día

Carbamazepina: Respuesta eficaz para cualquier tipo de BZD (en espe-

cial en casos asociados al alcoholismo)

Dosis: 200-800 mg/día

L-triptófano: Respuesta eficaz para el insomnio posdestoxificación

Dosis: 250-500 mg/noche

Mianserina: Respuesta eficaz para el insomnio posdestoxificación.

No usar en pacientes con riesgo convulsivo o trastornos

discrásicos sanguíneos Dosis: 10-60 mg/noche

Buspirona: De cierta utilidad en la fase de abstinencia

Fenilalanina: Uso controvertido

Dosis: 70 µg/día

Barbitúricos: Para técnicas de pasaje a la acción prolongada, y blo-

queo de síntomas rebeldes

Dosis: 400 mg/día

deprivación. A su vez, superada la fase aguda y cuando aparezcan síntomas de insomnio, la utilización de L-triptófano estaría indicada. Si el insomnio no es reductible debido a la existencia de depresión ansiosa, pueden intentarse antidepresivos sedantes (mianserina, amitriptilina) por la noche. Se debe tener en cuenta el descenso del umbral convulsivo producido por los antidepresivos. Pueden ser de utilidad, para atenuar los síntomas de ansiedad corporal, la levomepromazina, la prometazina (en dosis bajas), así como los betabloqueantes (cuadro 9).

Para la deshabituación del alprazolam ha sido utilizada la carbamazepina, ya que existe controversia acerca del uso del diazepam como sustituto del alprazolam.

La clonidina puede atenuar los síntomas de nerviosismo y agitación provenientes de la desinhibición gabaérgica en el momento del retiro de las BZD. Se debe prestar atención al control de la tensión arterial cuando se administran betabloqueantes.

Como para casi todas las adicciones, la carbamazepina (600-800 mg/d) resulta útil para el control de las recaídas. La asociación con antidepresivos o neurolépticos estará determinada por la patología subyacente al consumo de drogas.

## Técnicas de retiro o supresión

Deberán ser tratadas por igual la adicción con síntomas positivos de búsqueda inapropiada como la dependencia a las BZD sin síntomas positivos de adicción.

El abordaje múltiple de equipos entrenados logra éxitos de acuerdo con la personalidad y la psicopatología del enfermo.

El primer 50 % de quita es menos dificultoso que el último 25 % de reducción total. En este grupo, la despoblación del receptor y el descenso gabaérgico en el SNC podrían ser las causas de los síntomas positivos de abstinencia.

Algunos esquemas prevén que el rango de reducción debe ser del 50 % de la dosis total por semana, con un control médico cada siete días si se logra una buena compliance. Otros comienzan con una reducción rápida del 40 % del total consumido en el primer día, y el 60 % restante a un régimen del 10 % diario, aunque este descenso podría precipitar síntomas positivos de abstinencia.

Cuando se utiliza la sustitución por una BZD de acción prolongada, el esquema prevé dividir las dosis de la BZD en dos tomas diarias administradas en el día nº 1. En el día nº 2 se recomienda un descenso del 30 % seguido por un 5 % cada día posterior. El tiempo total de deprivación previsto para este esquema es de aproximadamente dos semanas.

Otros esquemas sugieren reducir un 25 % por semana, y cambiar a una BZD de acción prolongada ante el mínimo indicio de aparición de síntomas de abstinencia.

Por último, el que mejor parece resolver el problema de la deprivación es el esquema de Rickels, de 3 semanas (cuadro 10).

(según Rickels)			
№ de la quita	Tiempo transcurrido	Cantidad adicional de la reducción	
1	0	1/4 de la dosis total	
2	mitad de la 1ª semana	1/4 más	
3	fin de la 1ª semana	1/8 más	
4	mitad de la 2ª semana	1/8 más	
5	fin de la 2ª semana	1/8 más	
6	fin de la 3ª semana	último 1/8	

La aparición de diaforesis, o alteración de los signos vitales, deberá ser tenida en cuenta para disminuir la velocidad del descenso.

La hiperorexia es un signo grave y un indicador de cuidado médico-psiquiátrico.

#### ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El proceso de trimetilación (cafeína) y de dimetilación (teofilina, teobromina) de las purinas tiene marcado efecto neurobiológico: alteración del AMP cíclico, inhibición de la enzima fosfodiesterasa, bloqueo de los receptores tipo adenosina, aumento del *turn-over* de noradrenalina, dopamina y serotonina, alteración de la fase REM, aumento de la contractilidad cardíaca, etcétera.

Estos estimulantes son usados por los pacientes psiquiátricos de muy diversas formas: como reductores de fatiga, estimulantes y/o vigorizantes.

Un alto porcentaje del insomnio resistente se debe al consumo de cafeína en sus formas y dosis más diversas. Para antagonizar sus efectos, se utiliza el alcohol como inductor rápido del sueño. Este efecto se consigue sólo por un corto lapso, porque el alcohol funciona como hipnoinductor (fase uno) y como despertador (fase dos).

La intoxicación por cafeína está descrita y puede ocasionar insomnio, nerviosismo, excitación, desasosiego, congestión facial, aumento de la diuresis. Estos síntomas de intoxicación pueden aparecer con dosis bajas, como 250 mg de cafeína (22).

### Bebidas que contienen xantinas

El consumo diario de xantinas estimado en la población general es alto —170 a 200 mg de cafeína—, si se tiene en cuenta que con 250 mg pueden aparecer síntomas de intoxicación (cuadro 11).

Medidas	Dosis	
1 taza de café	85-100 mg de cafeína	
l taza de té	50 mg de cafeína + 1 mg de teofilina	
l taza de cacao	5-7 mg de cafeína + 250 mg de teobromina	
1 litro de gaseosa	120-150 mg de cafeína	

La nuez moscada doméstica, al ser ingerida, produce efectos de obnubilación con cierto estado crepuscular de la conciencia. En dosis mayores, produce sensaciones de despersonalización y desrealización.

El simple consumo de dos nueces ralladas ya induce efectos subjetivos.

#### Extasis

La metilendioxi-metanfetamina es llamada popularmente "droga del amor" o "éxtasis". Fue descubierta por el químico Shuigin en 1964; aunque es un fármaco de síntesis, su principio activo guarda analogía con el de la nuez moscada, que es un derivado dioximetilénico o mescalínico.

Se la empleó en sicoterapia desde fines de los años 60, con resultados discutidos. Sus efectos duran de tres a seis horas, con dosis entre 80 y 160 mg, precedidos a veces por una leve náusea pasajera. Tiene cierta analogía con fármacos psicodélicos (LSD, psilocibina, mescalina). Fue una droga legal en Estados Unidos hasta 1985.

#### Cocaina

Las hojas del arbusto *Erythoxylon Coca* fueron usadas por la cultura chibcha, habitante de la actual Colombia.

Estaba tan arraigado el uso de la coca que las distancias entre un lugar y otro se medían en "cocadas", que era el tiempo que tardaba un nativo en masticar una bola de hojas de coca.

En la actualidad, es la droga más difundida y la de mayor consumo mundial. Su presencia revela una de las grandes preocupaciones del siglo XX, en lo que respecta a la problemática política, económica, social y cultural (4, 7, 13).

#### Crack

Es el clorhidrato de cocaína en su forma libre, liberada de los iones cloruros, quedando la cocaína como alcaloide libre, que aparece en el mercado de consumo a partir de 1981.

Se lo obtiene calentando la cocaína a presión hasta el punto de ebullición, de una solución acuosa de clorhidrato de cocaína con aminoácido y bicarbonato sódico, para alcalinizar y precipitar la base libre de la cocaína en forma de pasta. Esta, una vez seca, presenta el aspecto de porcelana, y triturada, parece escamas de jabón; funde a los 98 grados (14, 24).

Generalmente se presenta en forma de gránulos, o perdigones, con un peso de 125 a 300 mg (suficiente para una o dos dosis).

Se fuma pulverizada y mezclada con tabaco (marihuana, PcP o pfentamina), en forma de cigarrillos; aunque también se puede fumar en pipa de agua como la base libre tradicional, pero no suele hacerse por ser engorroso y no traer ninguna ventaja adicional. En Estados Unidos se la llama *crack* en la costa este y *roock* en la oeste.

# Aspectos farmacológicos

La cocaína es un éster del ácido benzoico y una base que contiene nitrógeno. Su nombre químico es benzoil-metil-ecgonina. Con estructuras diferentes, comparte el género con los anestésicos locales (tetracaína, etidocaína, procaína, lidocaína, cocaína). Tiene acción simpaticomimética, aunque en dosis pequeñas es capaz de desarrollar efectos vagales. Su vida media plasmática es de una hora. Tiene importantes acciones pirogénicas, pudiendo aumentar la temperatura del cuerpo, signo que puede anunciar una intoxicación (cuadro 12).

La cocaína tiene efectos nocivos sobre todo el organismo, en especial sobre el aparato cardiovascular. Dosis elevadas por vía intravenosa pueden producir la muerte inmediata por arritmias (cuadro 13).

# Cuadro 12. CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE INTOXICACION POR COCAINA (DSM-III-R: 305,60)

- A. Uso reciente de cocaína.
- B. Cambios conductuales desadaptativos; por ejemplo, euforia, peleas, grandiosidad, estado de alerta, agitación psicomotriz, deterioro de la capacidad de juicio y deterioro de la actividad laboral o social.
- C. En la primera hora después del uso de cocaína se presentan, como mínimo, dos de los siguientes síntomas:
  - 1) taquicardia;
  - 2) dilatación pupilar;
  - 3) elevación de la tensión arterial;
  - 4) sudoración o escalofríos;
  - náuseas o vómitos;
  - alucinaciones visuales o táctiles.
- D. Todo ello, no debido a ningún otro trastorno físico o mental.

Nota: Cuando debe hacerse el diagnótico diferencial sin una historia clínica clara o sin análisis toxicológicos de plasma y orina, el diagnóstico puede calificarse de "provisional".

#### Cuadro 13. ALTERACIONES CLINICAS PRODUCIDAS POR LA COCAINA

- Espasmos agudos de arterias coronarias
- Isquemias miocárdicas agudas (93 % de las muertes por abuso)
- Aumento de la contractilidad miocárdica (por hipercalcemia intracitoplasmática)
- Miocarditis eosinófila
- · Degeneración vacuolar neuronal
- Hemorragia subaracnoidea
- Destrucción del hepatocito (citocromo P450+norcocaína)

- · Edema pulmonar
- · Infecciones del SNC
- · Infarto intestinal
- · Infarto renal
- Bacteriemia
- · Falla respiratoria
- · Abortos espontáneos
- Trombosis
- · Alt. cardiovasc. en neonatos
- Muerte súbita por dosis recreativas

Comparada con las anfetaminas, tiene un comienzo de acción más rápido, pero una duración de acción corta.

Las acciones farmacológicas o tóxicas sobre el SNC dependen de su grado de pureza. En la elaboración clandestina, las sustancias llamadas "de corte" son por lo general impuras y relativamente tóxicas. Además, se usan sustancias aumentadoras de volumen y peso, de aspecto muy parecido al de la cocaína, que contienen elementos químicos similares a los utilizados en las sustancias venenosas.

Las interacciones con otras drogas responden, en general, a la búsqueda de efectos compensadores y/o potenciadores; de esa forma no se deberá pensar en una asociación casual sino *causal* de las drogas entre sí.

La combinación clásica de marihuana con cocaína (además de ser la puerta de entrada habitual) es en sí misma la búsqueda de efectos potenciadores ansiolíticos y enrarecedores de la conciencia. Esto es también válido para los efectos combinados con el alcohol.

Es francamente llamativo el modo como los sujetos adictos, buscadores de sustancia, conocen la farmacocinética de manera empírica: combinaciones, cantidad, velocidad de potenciación con que antagonizar, y hasta —en los grupos de alto consumo— las técnicas de bloqueo inmediato para la sobredosis.

La vía de administración modifica la absorción de la droga. La biodisponibilidad es de 20-40 % para la forma oral o intranasal, y de 100 % para la vía intravenosa. La absorción aumenta con la inflamación así como también los efectos sistémicos.

La biodisponibilidad de la cocaína usada en vía oral está disminuida por el primer pasaje del metabolismo hepático. El pico máximo de los efectos subjetivos se alcanza aproximadamente 30 minutos después de la administración nasal, 75 minutos después de la oral y en los primeros 120 segundos con la vía inyectable. No existe correlación entre los niveles en plasma y las dosis administradas, ya que el comportamiento de la droga está afectado farmacodinámicamente por las diferencias individuales del organismo. En cambio, hay relación entre los niveles plasmáticos y los efectos subjetivos.

Los metabolitos de la cocaína son la ecgonina y la benzometilecgonina, de importancia en los tests de control de uso.

Sigue siendo poco claro cuál es el mecanismo del desarrollo de tolerancia, aunque se conoce que están implicados los sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos. El consumo de cocaína tiende a aumentarse, produciendo rápidos cambios nocivos en la personalidad que perduran hasta meses después de la última toma. Personas cercanas al consumidor de cocaína testimoniaron su alteración de la conducta y los cambios en la personalidad. Estos cambios fueron observados en consumidores grandes, pequeños y hasta en los que la usan los fines de semana con fines recreativos. Es importante considerar que si bien la acción de la cocaína no es prolongada, el nivel de activación, excitación y estimulación que posee puede generar cambios insospechados en la personalidad (cuadro 13).

### Determinaciones de laboratorio

Existen varios métodos para comprobar la presencia de cocaína y de sus metabolitos para corroborar su consumo:

- a) Técnicas por radioinmunoensayo (RIA): pueden detectar E-benzoilecgonina tres a cuatro días después de la ingestión de cocaína.
- Técnicas cromatográficas (cromatografía líquida de alta presión): pueden detectar benzoilecgonina 12 a 24 horas después de la última toma.
- Técnicas enzimáticas (EMIT, enzime multiplied immunoessay technique): pueden detectar cocaína y sus metabolitos de 10 a 20 días después de su último uso.

## Aspectos neurobiológicos de la cocaína

Muchos aspectos neurobiológicos aparecen modificados por el uso de cocaína. La información acerca de la acción neurobiológica de la cocaína es profusa, confusa y controvertida. Se puede observar, en diferentes publicaciones, que un neurotransmisor o una hormona aparecerá incrementada por la cocaína, y en otra leerse que sus efectos han producido un decremento de aquellas mismas sustancias, que en la primera publicación se señalaban aumentadas.

Efectivamente, estas dos publicaciones podrían ser verdaderas, si bien alguna de las dos parece transmitir una premisa falsa. Sin embargo, las informaciones (ya sean conteos, dosajes o imágenes) pueden variar antes, durante y después del uso de cocaína. También sus efectos parecen ser dosis dependientes y, a su vez, dependientes del tiempo de exposición.

La cocaína parecería modificar el sueño REM y estar directamente relacionada con la reducción del tiempo total del sueño. Estas modificaciones comenzarían a regularse luego del tercer día del uso de cocaína.

Los relatos de síntomas tales como nerviosismo, movimiento de piernas, pesadillas e inquietud general son frecuentes en los usadores de estimulantes. Los despertares frecuentes, como la sensación de haber sido apaleado al despertar, también se describen en el consumo de cocaína.

Los pacientes que utilizan anfetaminas y/o cocaína tienen experiencias subjetivas de no necesitar dormir. Muchos han manifestado dormir dos o tres horas por día durante un lapso prolongado de tiempo (más de tres años).

Estas alteraciones del dormir modifican la síntesis y liberación de neurotransmisores y hormonas, que afectan directamente a la vida cerebral normal. Es así como se han observado modificaciones en las determinaciones de la hormona de crecimiento, de la mayoría de los neurotransmisores, de la colecistoquinina, de la TSH y del 5-hidroxiindolacético. En relación con el consumo de cocaína, aún no existe precisión acerca de cuáles serían los efectos sobre la función tiroidea. Los cuadros de consumo, en la fase aguda, parecerían relacionarse con un síndrome hipertiroideo observado en algunas formas de manía. En la fase de abstinencia, se ha podido observar hipotiroidismo similar al que acompaña a ciertos estados depresivos.

La vía dopaminérgica parece estar afectada por el uso prolongado de cocaína. La depleción de dopamina puede comenzar a recuperarse recién al mes de la última toma.

En estudios experimentales con animales se observó que cuando la vía dopaminérgica —y más específicamente la de los segmentos ventrales que poseen inervación dopaminérgica es destruida por la 6-hidroxidopamina, decrece la ingesta de drogas. Estos datos sugieren que los mecanismos de administración de cocaína están íntimamente relacionados con el normal funcionamiento de esta vía.

Los efectos activos de la cocaína en el cerebro se pueden observar en la inducción del comportamiento rotatorio en las ratas, a las que con anterioridad se les dañó el núcleo estriado con una neurotoxina. No es necesaria una nueva inyección de cocaína para estimular estas conductas rotatorias, ya que éstas tienden a permanecer durante largo tiempo, como una clara evidencia de la alteración cerebral inducida por drogas.

La destrucción del núcleo accumbens produce la atenuación selectiva del consumo de cocaína, pero no así el de otras drogas, como por ejemplo la heroína.

Se han podido relacionar las alteraciones en las determinaciones del ácido homovanílico (HVA, metabolito de la dopamina) y del metoxifenilglicol (MOPEG, metabolito de la noradrenalina), con el deseo [craving] y con la recaída [relapse] en los consumidores de cocaína.

Se han encontrado valores anormales de HVA y de MOPEG en los momentos de mayor deseo de consumo de cocaína. Algunas investigaciones han confirmado que esta alteración precede a una búsqueda intensa de droga.

La cocaína puede modificar el requerimiento energético de glucosa y total del cerebro. En consumidores crónicos, se han observado disminución de la prolactina e incremento de los niveles plasmáticos de la hormona de crecimiento, luego de la deprivación.

Existe alteración de las enzimas metilantes sanguíneas, que a veces se puede comprobar en las psicosis tóxicas por cocaína, por la presencia de la dimetiltriptamina aumentada.

Por otra parte, la cocaína potencia las respuestas de los órganos con inervación simpática a la noradrenalina, y en menor grado a la adrenalina. Según las dosis, la cocaína podría bloquear la captación de catecolaminas en las terminaciones nerviosas adrenérgicas. Este proceso de recaptación sería el responsable del cese de las acciones de los impulsos adrenérgicos y de las catecolaminas circulantes.

Se ha intentado relacionar la sensibilidad y el número de receptores con la

recaída en el consumo de cocaína. Estos aparecerían hiposensibles y reducidos en su número, en los momentos de máximo consumo. En cambio, en la abstinencia aumentarían su sensibilidad y su número, determinando así la apetencia o aumento del deseo y la necesidad de consumo.

Algunos autores sostienen que la duración y la severidad relativas de la hiperprolactinemia serían predictores que aumentarían el riesgo de recaídas, en el período de abstinencia. Este marcador biológico sería de utilidad como predictor del riesgo de recaídas.

Aparece también la depleción de la vía serotoninérgica. Los bajos niveles de serotonina plasmática o plaquetaria indicarían una disminución en el control de los impulsos, que podría llevar al consumo pero no por vía del deseo.

Se pudo determinar que los altos niveles de nicotina en los momentos de abstinencia actuarían sobre los receptores muscarínicos y dopaminérgicos, compitiendo o inhibiendo la acción de los neurolépticos.

Si se intentase suprimir el consumo de cigarrillos en un adicto, los síntomas de abstinencia podrían compararse a los del alcohol o a los de las BZD, aumentando así el riesgo de recaída en el consumo de cocaína o nicotina. La indicación más adecuada sería retirar la nicotina, luego de haber sido superada la fase aguda de la deprivación de cocaína.

En el caso en que la combinación sea cocaína más alcohol, los esquemas de destoxificación indican que debería instalarse al mismo tiempo, pero esto no responde a un criterio biológico, sino a una imposibilidad fáctica de aceptar el consumo de uno u otro, en el ámbito de una internación (80, 82).

Los "buscadores de sensaciones" están sobrerrepresentados en los consumidores de cocaína. El hábito alimentario de estos adictos es conocido como *junk food* (comida de trastos o basura), refiriéndose a alimentos preparados y envasados de muy bajo poder alimentario.

En la fase de deshabituación propiamente dicha, esta falencia alimentaria debe ser corregida con un esquema nutricional apropiado que incorpore minerales, vitaminas, hidratos de carbono, proteínas, almidón, aminoácidos, etcétera.

Un perfil bioquímico de marcadores biológicos en el adicto mostraría el descenso de feniletilamina, metoxifenilglicol, ácido fenilacético y ácido 5-hidroxiindolacético. Sería también observable un incremento o agotamiento marcado de dopamina, noradrenalina y de sus respectivos metabolitos, según el momento en que se realice el dosaje. Finalmente, la presencia de dimetiltriptamina, de bufotenina y de o-metil-bufotenina se consideraría un marcador de riesgo (26).

Se ha descrito la acción panicogénica de la cocaína, en dosis variables, en los consumidores. En especial se observa la inducción de las crisis de pánico. Las crisis que se presentan son generalmente del tipo agorafóbicas y no siempre cesan con el fin del consumo. Este tipo de pacientes responde de manera satisfactoria con antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (36).

# Criterios diagnósticos y epidemiológicos

Se ha intentado, sin éxito, trazar una línea asociativa entre el uso de cocaína y su epidemiología. No existiría una fuerte razón para ligar el empleo de cocaína con una o más variables sociodemográficas tales como edad, *status* social, raza, religión, pertenencia cultural, nivel educativo, etcétera.

Específicamente, el uso de cocaína aparece asociado a pacientes con trastornos depresivos, bipolares y con síntomas negativos del síndrome esquizofrénico. Algunos estudios revelaron que el 76 y 93 % de los consumidores eran personas que reunían criterios para diagnósticos psiquiátricos.

A su vez, se pudo establecer que, en esta población de pacientes psiquiátricos, se encontraron:

- 1) depresivos, quienes valúan favorablemente los efectos eufóricos de la droga;
- biopolares o ciclotímicos, que usan cocaína para regular las fases depresivas o maníacas;
- con déficit de atención, quienes encontraron que la droga aumentaba la atención;
- borderline, quienes usan la droga por prestigio social o para aumentar su autoestima, y
- 5) con personalidad antisocial.

# Diagnóstico por imágenes en abusadores de cocaína

La tomografía computada (TC), la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía por emisión de fotones (SPECT) son métodos objetivos y sensibles para medir la actividad de la enfermedad adictiva.

Se puede comprender la acción de la droga sobre diferentes áreas del cerebro a través de la aparición de lesiones específicas y su tamaño, y el metabolismo cerebral.

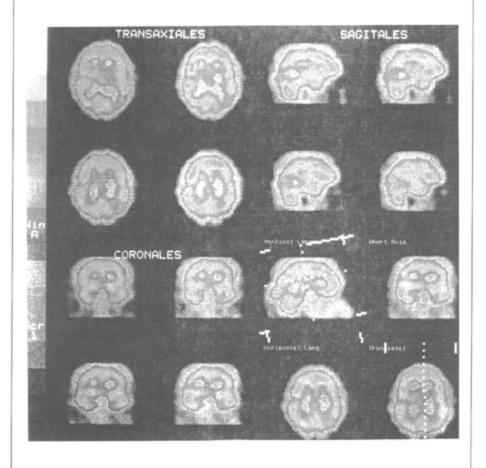
La conservación de la arquitectura y dimensión de las regiones, específicamente las frontales y órbito-frontales, es un elemento válido para establecer el diagnóstico y el pronóstico del paciente.

Estas técnicas son útiles como criterios diagnósticos y de pronóstico siempre que sea posible realizarlas.

Constituyen una referencia de inestimable valor de comparación, antes, durante y después del tratamiento, para formalizar un criterio pronóstico y un proyecto de vida futuro.

Muchas veces se aprecian signos directos o indirectos de atrofia cerebral y/o hipoflujos característicos de lesión en regiones temporales, parietales o aun frontales (cuadro 14).

Cuadro 14. FLUJO CEREBRAL DE UN POLIADICTO, CON MAS DE 5 AÑOS DE CONSUMO CONTINUADO (SPECT, Tomografía de emisión por fotones: Hipoflujo parieto-temporal derecho e hipoflujo temporal izquierdo)



Estas lesiones están ligadas generalmente a dos factores: tiempo de exposición y dosis consumida.

La planimetría mesurada de la atrofia cerebral dio diferentes resultados en los abusadores habituales de cocaína y en los que sufrieron crisis psicóticas o delirios.

Una de estas técnicas más avanzadas es la tomografía por emisión de positrones (PET). La fluordesoxiglucosa marcada mide el grado de metabolismo cerebral regional, y ofrece medidas directas sobre la actividad bioquímica cerebral.

Para la SPECT, la sustancia que se utiliza incluye tegnesio, y se debe inyectar unos 30 minutos antes. El estudio dura alrededor de 30 minutos y tiene la ventaja de que la cámara y colimador rotan alrededor del cráneo sin el efecto "túnel" conocido de las tomografías (43).

Cuando se estudian sujetos dentro de la primera semana de deprivación de cocaína, aparecen altos niveles de metabolismo global en el cerebro, y del metabolismo regional de los ganglios basales y la corteza órbito-frontal. Probablemente, este hipermetabolismo sea una consecuencia de la menor actividad de la dopamina cerebral.

Hay también una significativa relación entre el número de días desde el retiro de la cocaína y el metabolismo de la glucosa en la corteza órbito-frontal y de los ganglios basales. Algunos estudios (con PET) observaron un aumento de la glucosa en la corteza órbito-frontal y los ganglios basales.

La estimulación aguda con cocaína reduciría la tasa de metabolismo de la glucosa cerebral regional y global.

En estudios realizados en ratas con PET se pudo demostrar que los efectos agudos de la cocaína se relacionan con las dosis administradas:

- con 0,5 mg/kg se observan alteraciones en la glucosa restrictivas al córtex prefrontal y núcleo accumbens;
- 1 mg/kg determinó alteraciones en la sustancia nigra y la habénula, y
- 5 mg/kg produjeron cambios en el sistema extrapiramidal.

Las tasas de glucosa se correlacionaron positivamente con la actividad motora en el globus pallidus, sustancia nigra y reticulada y núcleos subtalámicos, y negativamente con la habénula lateral.

Se puede relacionar la actividad metabólica del córtex prefrontal y órbitofrontal con el deseo de cocaína.

Utilizando la SPECT se encontró, en sujetos consumidores de cocaína, un decremento del flujo sanguíneo cerebral, especialmente en el área del córtex prefrontal. A los diez días de abstinencia, se seguían observando valores descendidos del flujo sanguíneo cerebral. Se presume que la cocaína produce un espasmo de las arterias cerebrales, debido a la exposición crónica de su acción simpaticomimética. Repetida la SPECT 60 días más tarde, continúa el hipoflujo cerebral.

En consumidores crónicos de cocaína se encontró una disminución de la dis-

ponibilidad y recaptación del receptor postsináptico de dopamina en el estriado, cuando se utilizó la PET (marcado con N-metilespiroperidol). Este decremento parecería comenzar a recuperarse, luego de un intervalo de un mes libre de drogas.

Si bien la cocaína no provoca generalmente un síndrome de abstinencia tan agudo como el de la heroína, en estudios comparados de forma global se ha verificado que es tres veces más letal.

Es alarmante el aumento de la tasa de mortalidad en las salas de emergencias por causa de la cocaína. La muerte generalmente se produce por hipercalcemia intracitoplasmática y/o por aumento de la contractilidad miocárdica con colapso cardíaco. Cuando se evaluó este dato epidemiológico, se encontró que gran cantidad de estos decesos se debían al llamado uso recreativo de fin de semana. Asimismo se han relatado muertes súbitas después de consumir dosis importantes de crack o cocaína.

La cocaína no produciría dismorfia ni síndrome de abstinencia en los neonatos, pero disminuye hasta un 18 % el peso al nacer y, junto con el alcohol, es responsable de la disminución del perímetro cefálico en otro 18 %.

El infante típico expuesto a la cocaína sería el delgado, hiperactivo e irritable. Este comportamiento podría deberse a la exposición a la cocaína a través de la leche materna durante la lactancia.

Abordaje psicofarmacológico general del trastorno por uso de cocaína

Los trastornos posconsumo más frecuentes de los adictos a la cocaína son:

- alteraciones del sueño.
- disfunciones sexuales, y
- trastornos del ánimo (distimias).

Los trastornos mentales provocados por la cocaína tienen diversas formas de aparición. El trastorno por intoxicación y el síndrome de abstinencia con ideación delirante [rush and crash] están descritos en la bibliografía como trastornos mentales por uso de sustancias, pero su evolución es favorable en el curso de una semana, y generalmente evoluciona con la interrupción del consumo y la toma de algunas medidas terapéuticas ya descritas.

En cambio, una sintomatología que cursa con deformación de la imagen corporal, ideación delirante persecutoria, alucinaciones de bichos que caminan por arriba o debajo de la piel son características de un trastorno llamado trastorno delirante por cocaína (cuadro 15).

Es necesario abordar este trastorno farmacológicamente, ya que su curso puede durar semanas, meses y hasta sobrepasar el año. La medicación neuroléptica

# Cuadro 15. CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE TRASTORNO DELIRANTE POR COCAINA (DSM-III-R: 292.11)

- A. Síndrome delirante orgánico que aparece poco después del uso de cocaína.
- B. Rápido desarrollo de ideas delirantes de tipo persecutorio como síntoma clínico predominante.
- C. No debido a ningún otro trastorno mental o físico.

Nota: Cuando debe hacerse el diagnóstico diferencial sin una historia clínica clara o sin análisis toxicológicos de orina y plasma, el diagnóstico puede calificarse de "provisional".

se impone en estos casos. Entre las fenotiazinas alifáticas usadas en dosis bajas, se indica la levomepromazina hasta 100 mg por día, repartida en 4 tomas. Tiene un amplio efecto protector, dada su vida media, que es de 4 a 8 horas. Se puede combinar con clorpromazina y prometazina, siempre comenzando con dosis bajas, por la neurodesespecificación de la respuesta. Las dosis progresivas permitirán mantener un promedio ajustado a las necesidades individuales. Si el paciente no presenta respuesta, aun a dosis elevadas de antipsicóticos, habrá que realizar una pesquisa informativa toxicológica, ya que podría estar antagonizando o desnaturalizando la respuesta psicofarmacológica de los neurolépticos, con el uso de marihuana o con un consumo elevado de nicotina.

La tioridazina es también efectiva en el manejo del deterioro producido por la cocaína con trastornos paranoides de la personalidad. La cocaína, en general, exacerba esta sintomatología, y la psicoterapia combinada con dosis bajas a moderadas de tioridazina (20 a 150 mg por día repartidas en 3 o 4 tomas diarias) son en general suficientes para tranquilizar al paciente, frente a los estímulos que podrían actuar como precipitantes.

La sexualidad del paciente consumidor de estimulantes (anfetaminas, cocaína, crack) se encuentra en general afectada: de modo grave en consumidores de largo tiempo de exposición y mucho más aún en aquellos que asocian los estimulantes al alcohol.

Los síntomas sexuales que aparecen son falta de deseo sexual o retiro de la libido sexual, dificultades de erección en los hombres.

La primera es, en general, de origen psicológico, pese a lo cual es aconsejable establecer un diagnóstico con consulta especializada. La electromiografía del cuerpo cavernoso y zonas pudendas es necesaria para verificar el estado de la vía de estimulación.

Se ha observado la utilidad de los IRSS, como por ejemplo la fluoxetina en

dosis bajas (20 mg cada dos días). También podría ser útil en la reinstalación del deseo, probablemente por tener efectos indirectos sobre la libido al actuar como un activante o un desinhibidor del ánimo depresivo posconsumo.

Los métodos de microinyecciones de papaverina local minutos antes de las relaciones sexuales o la utilización de prostaglandinas para las dificultades de la erección se han descrito últimamente.

El tratamiento del trastorno afectivo posconsumo es uno de los mejores para prevenir recaídas y una forma de demostrarle al adicto que es posible combatir la depresión con drogas éticas de uso médico, y con muy bajo riesgo.

De todos los antidepresivos probados, sin duda es la desimipramina el más efectivo. La bioquímica del posconsumo frecuentemente afecta a las vías dopaminérgicas y noradrenérgicas, con sintomatología depresiva concomitante.

La tranicilpromina podría mostrarse efectiva en aquellos pacientes que parecen estar paralizados o inhibidos desde la suspensión del consumo.

El trazodone, por su acción serotoninérgica y noradrenérgica, ha sido probado con éxito en trastornos mixtos de depresión y ansiedad, que aparecen cuando el paciente ya ha pasado la etapa de desintoxicación y tiene que enfrentarse con tareas sociales de forma gradual (técnicas de exposición). Se lo administra en dosis bajas a moderadas repartidas 3 o 4 veces por día.

La *fluoxetina*, en los estados depresivos y las distimias posconsumo del paciente con trastornos fronterizos, suele ser uno de los pocos antidepresivos que producen respuesta satisfactoria.

La carbamazepina, además de ser útil en la profilaxis de las recaídas, tiene un efecto positivo sobre el ánimo al mejorar el control de los impulsos.

La clomipramina presenta variados efectos anticolinérgicos, que son expertos en la captación de síntomas. Sin embargo, si es bien tolerada podría ser de utilidad para atenuar los síntomas compulsivos.

En el caso de las perturbaciones del dormir, deben usarse con precaución los hipnóticos benzodiazepínicos. El riesgo potencial de generar adicción (grupo de riesgo) y los posibles efectos de rebote o paradójicos son algunos de los riesgos.

La *mianserina* (siempre que no exista un bajo umbral epileptógeno) es más recomendable en estos pacientes en dosis entre 30 y 60 mg por noche, sola o asociada a la levomepromazina.

La utilización del *L-triptófano* puede tener dos objetivos: hipnoinductor y como precursor de la serotonina. La presencia de o-metilbufotenina o dimetiltriptamina es un factor de riesgo que deberá ser tenido en cuenta en el momento de instalar la terapéutica psicofarmacológica.

# Tolerancia y abstinencia

No se describen a menudo síndromes de abstinencia fatales como los que se pueden observar en abusadores de opioides y/o sedantes y barbitúricos. Los efectos de la supresión brusca de cocaína pueden incluir irritabilidad, fatiga extrema, hambre, alteraciones de la temperatura, náuseas, retardo psicomotor. Estos efectos pueden tratarse con levomepromazina, bromocriptina o diazepam.

El síndrome de abstinencia podría durar varias semanas y su pico máximo se alcanza entre las 48 y 72 horas.

## Psicofarmacología de la abstinencia

El síndrome de abstinencia puede presentarse como un cuadro psicótico. En este caso, el esquema sugerido es utilizar antipsicóticos, como *haloperidol*, 2 a 5 mg, cuatro veces por día hasta el cese del cuadro. Este esquema utiliza la vía dopaminérgica para antagonizar el cuadro psicótico. El uso de antipsicóticos que actúan por vías alternativas, como la ritanserina, el risperidone, el zuclopentixol, está aún en estudio. Se han usado numerosos fármacos para el tratamiento de la abstinencia: pergolide, feniletilamina, triptófano, trazodone, desimipramina, etc., fundamentalmente para evitar la recaída y disminuir el deseo impulsivo de cocaína.

Básicamente, el tratamiento de la abstinencia de la cocaína es prevenir la recaída (relativamente alta al año), y procurar el alivio o la disminución de los deseos impulsivos y compulsivos de la búsqueda de la droga.

La depleción de la dopamina, con la resultante hipersensibilización del receptor, se ha propuesto como la base del retiro de cocaína.

Además, la depleción de cocaína produciría un decremento de las vesículas presinápticas, con la concomitante disminución del *turn-over* de dopamina, que elevaría el deseo de cocaína. El uso de amantadina, bromocriptina y pergolide (agonistas dopaminérgicos) se propone como base en la superación de estas alteraciones.

La *bromocriptina* se utiliza en dosis de 0,625 mg (1/4 de comprimido de 2,5 mg) tres veces por día durante los tres primeros días; 1,25 mg tres veces por día, del día  $4^{\circ}$  al día  $7^{\circ}$ , y 2,5 mg del día  $8^{\circ}$  al día  $10^{\circ}$ .

Las dosis bajas de bromocriptina serían suficientes y terapéuticas, debido a la supersensibilización de los receptores de dopamina.

El litio también fue utilizado, para la deprivación de cocaína, con éxito discutible con un esquema de 300 mg tres veces por día. El nivel sanguíneo propuesto es entre 0,5 y 1 mEq/1.

Por su parte, la *desimipramina* ha demostrado ser la de mayor eficacia en dosis de hasta 180 mg por día, fundamentalmente para el tratamiento de la fatiga, el retardo psicomotor y la astenia que presentan los consumidores en la fase de abstinencia.

La *fluoxetina* está también indicada en la deshabituación de pacientes cocainómanos y adictos a la metadona.

En relación con la serotonina y el control de los impulsos, se pensó que ésta

podría tener una eficacia significativa en la fase de abstinencia. Sin embargo, el temor de producir una acción estimulante [switch] condujo a revisar el concepto. Los IRSS han demostrado una notable eficacia en el tratamiento de la depresión inducida por uso de drogas. Su empleo estaría indicado en el tratamiento de los síndromes depresivos posconsumo que se presentan luego del uso crónico de estimulantes y, en particular, de anfetaminas o derivados más alcohol.

La asociación de 20 mg de fluoxetina con 600 a 800 mg de carbamazepina ha demostrado tener una alta eficacia terapéutica en la fase de mantenimiento del tratamiento por abuso de anfetaminas. En relación con la desimipramina, su uso está propuesto en los programas de recuperación del paciente consumidor de anfetaminas en dosis similares a las utilizadas en los tratamientos antidepresivos.

El litio parece responder como atenuador de la sintomatología eufórica, producida por las anfetaminas.

Se ha comprobado que el uso de precursores y agonistas de la serotonina (Ltriptófano, quipacine) disminuye el consumo de cocaína en las ratas.

### Sobredosis de cocaína

La hipertermia puede aparecer con sobredosis de agentes simpaticomiméticos. Se han detectado temperaturas de hasta más de 40 grados para las que no se pueden utilizar aspirinas ni antipiréticos, porque éstos podrían elevarlas aún más. Se deben utilizar métodos exógenos de enfriamiento: mantas hipotérmicas, humedecer regionalmente al paciente con paños de agua a temperatura ambiente, pues no debe ser fría para evitar la vasoconstricción brusca. Se debe mantener al paciente controlado, sin intentar llevarlo bruscamente por debajo de los 38 grados, y considerarlo en todo momento como un enfermo en crisis aguda de cuidados intensivos (cuadro 16).

### Cuadro 16. CUIDADOS INTENSIVOS DEL ENFERMO CON SOBREDOSIS DE COCAINA

- 1) Realizar el diagnóstico clínico de la agitación psicomotriz.
- Proteger la vía aérea; en caso de depresión respiratoria utilizar ventilación asistida.
- Tratar la hipertermia con métodos exógenos de enfriamiento y/o clorpromazina 10 mg intramuscular cada 4 horas.
- 4) Tratar la agitación con diazepam o levomepromazina.
- 5) Tratar la hipertensión y taquicardia con propranolol.

### ANFETAMINAS

## Grupos de riesgo

El uso de estimulantes, similares o derivados de las anfetaminas, ha quedado relegado y está extremadamente restringido. Sin embargo, existen grupos de riesgo que tendrían altas posibilidades de caer en su consumo abusivo. Entre ellos, hombres y mujeres (más frecuentemente mujeres) con sobrepeso, expuestos al consumo de anfetaminas como anorexígeno, para lograr rápida pérdida de peso. Esto no siempre es conocido por el paciente, ya que muchas veces se prescriben anfetaminas encubiertas con otros nombres o disimuladas en la larga lista de otros preparados, magistrales o no.

Este grupo, además del sobrepeso, presenta un trastorno depresivo asociado, y el uso de anfetaminas como estimulante es una tendencia peligrosa y frecuente.

Otro grupo de riesgo, muy poco conocido, es el de los adolescentes que practican deportes de alta competencia. Estos adolescentes, que están sometidos a exigencias de rendimiento, eficacia y tensión psicológica, son inescrupulosamente convidados con anabólicos y/o estimulantes para reducir la fatiga de combate (término médico utilizado por los grupos comando en la guerra de Vietnam). El consumo por los jóvenes universitarios para aumentar supuestamente su rendimiento frente a exigencias de exámenes fue una vieja práctica que condujo a la adicción.

Sin embargo, en la actualidad puede ser el inicio del consumo de sustancias y de desarrollo de trastornos por abuso. El consumo enmascarado debe investigarse al entrevistar a jóvenes que pertenezcan a alguno de estos grupos mencionados.

### ALUCINOGENOS

Es importante que los equipos terapéuticos que traten este tipo de pacientes puedan ofrecerse como "cuerpo-equipo", para poder contener las sensaciones de fragmentación por las que atraviesan estos enfermos. Este es el recurso terapéutico más útil en el momento en que sea necesario "apagar" los síntomas de una reacción de pánico por un "mal viaje", o la precipitación de un "viaje espontáneo sin consumo" [flash back].

Los esquemas psicofarmacológicos propuestos para estos pacientes tienen un alcance limitado y una indicación muy circunscrita.

Algo similar a lo que ocurre en los consumidores de opiáceos —como el síndrome del "pavo frío" [cold turkey], en el que es fuertemente antagonizable con acompañamientos terapéuticos y personal de enfermería entrenado— se observa en el tratamiento del que presenta delirios o una reacción de pánico debido a la ingestión de altas dosis de LSD.

La técnica de no dejar solo al paciente en ningún momento, corregir los defec-

tos de las representaciones y de las modalidades de relación con el mundo externo y, fundamentalmente, esforzarse en convencerlo de que no se está volviendo loco y de que sus síntomas cederán en las próximas horas, es parte de lo que el personal entrenado deberá efectuar.

#### LSD 25

En 1938, Hoffman y Stoll, investigando extractos del cornezuelo de centeno en los Laboratorios Sandoz, aislaron la dietilamida del ácido lisérgico 25 (del alemán *Lyserg Saure Diethylamid* y 25, porque fue el vigesimoquinto compuesto aislado en aquella oportunidad) (34).

El 16 de abril de 1943 se descubren sus propiedades alucinógenas, al ingerirlo Hoffman —por accidente— en pequeña cantidad.

## Aspectos farmacológicos

Fue usado alrededor de 1960 por algunas corrientes psicoterapéuticas para facilitar las indagaciones inconscientes en las terapias grupales de la época.

La regulación, hasta 1970, era similar a la de la heroína; hoy su uso se encuentra absolutamente restringido.

Los efectos farmacológicos, al margen de los efectos psicodélicos conocidos, incluyen dilatación pupilar, taquicardia, hiperreflexia, temblor, debilidad muscular y aumento de la temperatura corporal (cuadro 17).

Con dosis pequeñas entre 15 y 30 µg se consiguen efectos significativos sobre el SNC: sensaciones de despersonalización, alteración de la objetividad, ilusiones visuales, macropsias, micropsias, alucinaciones auditivas (no tan frecuentes), alteraciones sensoperceptivas, sensación de bienestar y euforia, etcétera.

La tolerancia a los efectos perceptivos se desarrolla de forma rápida y tiende a desaparecer luego de tres a cuatro días. Estaría determinada por la regulación descendente de los receptores que interactúan con el ácido lisérgico.

El desarrollo de la tolerancia alcanza altos niveles para los efectos psicológicos y más bajos para los cardiológicos. El uso repetido de ácidos es poco frecuente; en general, los adictos los utilizan como drogas de compañía, con uso intermitente, si bien es cierto que también existen adicciones crónicas a los ácidos.

La tendencia a combinar el LSD con marihuana y estimulantes (cocaína y anfetaminas) es frecuente.

Los efectos psicofarmacológicos buscados por los adictos con los alucinógenos es el "viaje". Este tiende a ser una conducta adictiva o hábito con una frecuencia de repetición, que varía con consumo interrumpido por semanas o meses.

## Cuadro 17. CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA ALUCINOSIS POR ALUCINOGENOS (DSM-III-R: 305.30)

- A. Uso reciente de un alucinógeno.
- B. Cambios conductuales desadaptativos; por ejemplo, notable ansiedad o depresión, ideas autorreferenciales, temor a "perder la cabeza", ideación paranoide, deterioro de la capacidad de juicio y deterioro de la actividad laboral o social.
- C. Cambios perceptivos en un estado de total insomnio y alerta; por ejemplo, intensificación subjetiva de las percepciones, despersonalización, desrealización, ideas delirantes, alucinaciones, sinestesias.
- D. Como mínimo, dos de los siguientes síntomas:
  - 1) dilatación pupilar;
  - 2) taquicardia;
  - 3) sudores;
  - 4) palpitaciones;
  - 5) visión borrosa:
  - 6) temblores;
  - incoordinación.
- E. Todo ello, no debido a otros trastornos mentales o físicos.

Nota: Cuando debe hacerse el diagnóstico diferencial sin una historia clínica clara o sin análisis toxicológicos de orina y sangre, el diagnóstico puede calificarse de "provisional".

El LSD posee tolerancia cruzada con mescalina y psilocibina, sin tolerancia cruzada con anfetaminas o marihuana.

El "mal viaje" es una reacción de pánico con alucinaciones egodistónicas, que el sujeto recuerda con desagrado y con miedo.

En general, este tipo de reacciones o "mal viaje" suelen observarse con un consumo muy alto de marihuana y LSD. Generalmente, estas reacciones ocurren en el adicto terminal o en el adicto novato por falta de experiencia.

Es rara la muerte por consumo de LSD; sin embargo, existen casos con sobredosis fatales. El consumo de LSD puede inducir a una reacción psicótica en personas con alta vulnerabilidad bioquímica (teoría de la o-metilbufotenina). El suicidio es frecuente en las reacciones psicóticas agudas o en el "mal viaje".

La inducción a depresiones graves, producidas por consumo de alucinógenos, estaría relacionada con su interacción en el nivel de los receptores serotoninérgicos.

En contraposición con otras drogas, por ejemplo, la cocaína, las reacciones de mal viaje, la capacidad autoagresiva o heteroagresiva y la inducción panicogénica tienden a reducirse cuando la droga se emplea en grupos.

El éxtasis o MDMA fue una droga que hasta 1980 no se encontraba prohibida y era frecuentemente usada de forma recreativa por estudiantes universitarios. También fue usada en tratamientos psicoterapéuticos, pero declinó su continuación por considerársela altamente adictiva.

La tendencia a producir dependencia física y síndromes de abstinencia es menor que con otras drogas.

## Aspectos neurobiológicos

El LSD parecería actuar en los receptores 5-HT. Su mecanismo de acción sería como agonista o agonista parcial del receptor 5-HT2.

El 5-HT2 posee una estructura molecular de 466 aminoácidos, y tiene efectos sobre la ansiedad, el hambre, el sueño, la sexualidad, la temperatura, etcétera.

Los efectos de la ketanserina, un antagonista 5-HT2, estarían disminuidos con la administración de LSD, ya que éste produciría una disminución de la unión de la ketanserina con el 5-HT2.

La bufotenina es una sustancia psicotóxica y alucinógena. Es frecuente observar reacciones alucinógenas con un comportamiento extraño en los perros "cazasapos" al caer la tarde en los días de verano. Los perros, por diversión, persiguen a los sapos y les hincan los dientes; así se ponen en contacto con una sustancia tóxica que se encuentra en la dermis y epidermis del sapo (la bufotenina, proveniente del sapo). El hombre de campo describe la reacción del perro que incluye un conjunto de comportamientos extraños como consecuencia del contacto oral con la bufotenina. Esta no es dosable en sujetos normales, ya que su presencia en general es inferior a 0,5 mg/% (42).

El paciente consumidor crónico de marihuana podría aumentar estos niveles de bufotenina y/o dimetiltriptamina. Si a ello se le asocia un consumo frecuente de alucinógenos, la aparición de psicosis tóxica adictiva no sería rara. Su gravedad dependerá del tiempo de exposición a las sustancias adictivas.

## Aspectos psicofarmacológicos

Los esquemas psicofarmacológicos se basan fundamentalmente en la supresión de toda sustancia psicoactiva, durante el período de lavado y de desintoxicación:

a) Profilaxis de los trastornos compulsivos. Se utilizará el diazepam, entre 10

- y 20 mg, con tratamiento específico cuando el paciente presente historia convulsiva.
- b) Delirio por intoxicación. Debido al uso de alucinógenos se presenta generalmente con alucinaciones, agitación, ideas de persecución. Las autoagresiones y heteroagresiones son muy frecuentes en estos casos. El paciente debe estar vigilado y ser medicado con haloperidol con dosis de 2 a 10 mg por vía intramuscular. Se deben cerrar o trabar las ventanas si el paciente no está internado. La ideación delirante de ser un pájaro, las percepciones visceroceptivas y sensoperceptivas de ser más liviano que el aire, le dan frecuentemente la sensación de poder volar y entonces intentar arrojarse desde grandes alturas.
- c) Síndrome de reacción por "mal viaje". En general es bien controlado con asistencia, cuidado personal y utilización de 10 a 30 mg de diazepam por vía oral. No deberá confundirse el temor del paciente a volverse loco con un síndrome psicótico. El uso de antipsicóticos debe quedar reservado para la asistencia del paciente una vez que se hayan detectado síntomas de reacción psicótica.
- d) "Viaje espontáneo" [flash back]. Son sensaciones y percepciones desconcertantes, debidas al estado tóxico, que aparecen de forma espontánea en pacientes que han consumido sustancias adictivas, en especial alucinógenos.

Este tipo de reacciones pueden presentarse en pacientes sugestionables, hasta en un 25 %. La reacción básicamente consiste en la aparición abrupta, y sin que medie consumo alguno, de "un viaje".

Los contenidos pueden ser placenteros o displacenteros. En general, cuando son displacenteros, el paciente tiende a asustarse mucho. Pueden estar precedidos o activados por un agente estresante del medio ambiente.

Se ha descrito que el uso de fenotiazinas podría ayudar a desencadenar este tipo de cuadros. Para el tratamiento de la agitación está indicado el uso de diazepam. Es conveniente verificar estrictamente la supresión del diazepam, luego de la fase aguda.

e) Abuso de trihexifenidilo. Se produce hasta en un 17 % de los abusadores generales. Con el biperideno, es la medicación anticolinérgica más usada por los adictos. El trihexifenidilo es la medicación más utilizada por los consumidores de alucinógenos (aunque en la actualidad se observa un incremento notable del uso de esta sustancia por los adictos en general). La intoxicación anticolinérgica aguda deber ser considerada una emergencia médica y tratada con colinérgicos.

#### CANNABINOIDES, MARIHUANA

## Aspectos farmacológicos

La marihuana contiene más de cuatrocientos compuestos psicoactivos. Además del delta 9-tetrahidrocannabinol (THC) como agente más psicoactivo de esta droga, incluye más de cuatrocientos compuestos, sesenta son cannabinoides. Los tres más abundantes incluyen el cannabinol (CBN), el cannabidiol (CBD) y varios isómeros del tetrahidrocannabinol (THC) (cuadro 18).

# Cuadro 18. CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA INTOXICACION POR CANNABIS (DSM-III-R: 305.20)

- A. Uso reciente de cannabis.
- B. Cambios conductuales desadaptativos; por ejemplo, euforia, ansiedad, suspicacia o ideas paranoides, sensación de lentitud en el paso del tiempo, deterioro de la capacidad de juicio, retraimiento social.
- C. Como mínimo, aparición de dos de los siguientes síntomas en las dos horas que han seguido a su uso:
  - 1) irritación conjuntival;
  - aumento del apetito;
  - 3) sequedad de boca;
  - 4) taquicardia.
- D. Todo ello, no debido a otro trastorno mental o físico.

Nota: Cuando debe hacerse el diagnóstico diferencial sin una historia clínica clara o sin análisis toxicológicos de sangre y orina, el diagnóstico puede calificarse de "provisional".

Los cannabinoides interactúan con los lípidos de las membranas celulares, producen una alteración en la síntesis de las prostaglandinas y tienen una elevada afinidad por el hígado y el cerebro.

Los cigarrillos de marihuana constituyen la forma más típica de consumo. El porcentaje de la cantidad de tetrahidrocannabinol encontrado en los cigarrillos de marihuana oscila entre 10 y 100 mg.

Puesto que el THC y sus metabolitos son altamente liposolubles, es difícil

establecer correlaciones entre los niveles de droga en plasma y sus efectos psicobiológicos. El metabolismo de THC es afectado por la alta liposolubilidad de la droga.

El metabolito más importante es el 11-hidroxi-THC, pero existen más de 20 metabolitos que tienen efectos fisiológicos y psicológicos.

En relación con la absorción y la biodisponibilidad del THC, ambas dependen no sólo de la potencia y la cantidad de droga contenida en un cigarrillo, sino de la técnica y la velocidad utilizada por el fumador, variando ésta entre 2 y 50 %.

La biodisponibilidad del THC oral es de 4 a 12 %, la concentración plasmática máxima se alcanza entre 7 y 10 minutos y los efectos subjetivos máximos, entre los 20 y los 30.

Una vez alcanzadas las concentraciones máximas, hay dos fases: una de declinación rápida y otra lenta. La vida media de eliminación es de 30 horas, pero la fase terminal de alimentación lenta permite encontrar vestigios de THC en la orina días y hasta semanas después de su ingestión. Estos datos se pudieron corroborar, ya que fumadores de marihuana reprobaron en un 94 % una prueba de sobriedad en la ruta, 90 minutos después de fumar, y el 60 % 150 minutos más tarde.

Estudios en simuladores de vuelo demostraron que la marihuana decrece el juicio adecuado para la resolución de situaciones problema planteadas por los códigos de seguridad aeronáutica. Para estos casos, los efectos adversos se mantienen 24 y 48 horas después del uso de marihuana.

Para antagonizar estos efectos, es común el abuso de pemolina y altas dosis de cafeína, con aumento de las alteraciones en la percepción y la coordinación motriz, ya que la marihuana causa una específica alteración en la detección visual de los estímulos lumínicos y un empobrecimiento en la capacidad de discriminar colores.

Además, este dato debe ser tenido en cuenta en lo que respecta al posible antagonismo descrito del THC con los neurolépticos.

# Tolerancia y dependencia física

Existe tolerancia desarrollada por el uso repetido del consumo. Informes provenientes de muchos países de Oriente indican que un número regular de usuarios de hachís consume cantidades de THC que produciría efectos tóxicos en la mayoría de los consumidores de Occidente (8, 44).

El desarrollo de la tolerancia ha sido informado tanto en consumidores recreativos como en consumidores de grandes cantidades.

# Riesgos del consumo de marihuana

Estudios citogenéticos han demostrado que el cannabinol puede inducir la producción de aberraciones genéticas y la supresión de la síntesis macromolecular

de ADN y ARN en los cromosomas, alterando así la expresión de los genes (cuadro 19).

### Cuadro 19. ALTERACIONES MAS FRECUENTES PRODUCIDAS POR LA MARIHUANA

### Trastornos clínicos

- Taquicardia
- Alteraciones en el ECG: onda T, segmento ST, onda P
- Arritmias
- Tos y bronquitis crónica
- Disminución de los niveles de testosterona
- Alteraciones en la cantidad y movilidad de los espermatozoides
- Estimulación de la hormona luteinizante
- Embarazos con déficit de peso corporal
- En combinación con alcohol: síndrome fetal alcohólico

## Alteraciones genéticas y cambios estructurales

- Ruptura de cromosomas
- Traslocaciones
- Errores de segmentación
- Retardo del desarrollo fetal
- Hipoxia y alteraciones del metabolismo fetal
- Inducción de cambios en el ADN y ARN
- Supresión de la síntesis macromolecular de ADN y ARN

El consumo de hachís durante la gestación y la lactancia produce alteraciones en la actividad dopaminérgica en los núcleos estriados y límbicos cerebrales (incrementos del 3,4-dihidroxifenilacético y de la dopamina).

La detección de marihuana metabolizada en la orina de mujeres embarazadas se asocia a los deterioros anatomofuncionales que aparecen en el neonato, como hipotrofia e hipotonía muscular de los brazos.

Otros autores consideran a la marihuana una droga peligrosa, ya que su consumo puede llevar a la psicosis tóxica con despersonalización, desrealización y a estados cognitivo y psicomotor alterados.

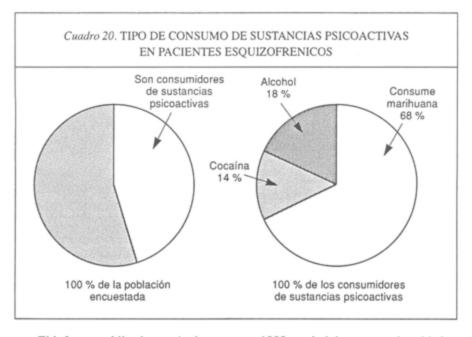
La combinación de marihuana con dextrometorfano (de uso frecuente en este tipo de adictos) es responsable de la sintomatología que cursa con náuseas, miosis, anorexia, inyección conjuntival y alucinaciones.

Los efectos deletéreos más importantes que provoca la marihuana a largo plazo son pérdida de memoria inmediata, aparición de un tipo de palabra borrosa o arrastrada (posiblemente por déficit neurológico) y alteraciones de la atención (con un marcado déficit cognitivo). En fumadores de más de 30 años de consumo, se observó una sintomatología compatible con las demencias degenerativas de tipo presenil, similar a la de la enfermedad de Alzheimer.

## Consumo de sustancias psicoactivas en pacientes esquizofrénicos

Investigadores han encontrado que el 48 % de los pacientes con sintomatología de tipo esquizofrénico, esquizofreniforme o esquizoafectivo es consumidor de sustancias psicoactivas.

La elección del tipo de droga es, en primer lugar, la marihuana (68 %), en segundo, el alcohol (18 %) y en tercero, la cocaína (14 %) (cuadro 20).



El informe publicado por Andreasson, en 1989, evaluó dos grupos de soldados conscriptos en Suecia (1).

Un grupo estaba formado por conscriptos sin antecedentes personales ni familiares de síntomas esquizofrénicos, pero consumidores de cannabis. Los integrantes del segundo grupo tenían antecedentes personales y familiares de esquizofrenia, pero sin antecedentes de consumo de marihuana (cuadro 21).



Después de un seguimiento de 15 años este autor encontró que el grupo consumidor había desarrollado sintomatología psicótica, similar a la de la esquizofrenia.

Se refuerza así la hipótesis de que la exposición prolongada al consumo habitual de marihuana, durante un período mayor que 5 años, puede ocasionar síntomas psicóticos, a veces con deterioro irreversible.

# Vulnerabilidad neuroquímica

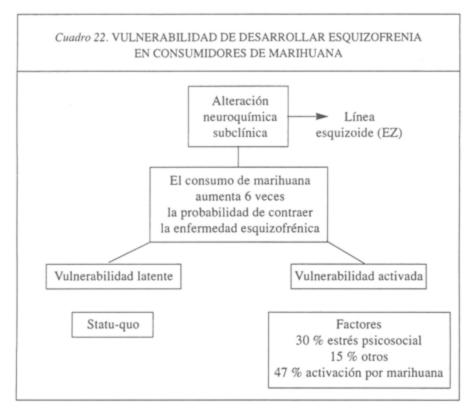
La farmacología de la marihuana es compleja, y difícil la predicción de sus efectos debido a sus 420 metabolitos. Se han identificado hasta ahora 65 cannabi-

noides; éstos son lípidos solubles que se almacenan en las membranas lipídicas de las células.

La vida media es de aproximadamente 3 a 5 días. Existe un nivel del 50 % de actividad bioquímica durante varios días, después de su ingestión, debido a la retención lípido-soluble y a su continua liberación al flujo sanguíneo.

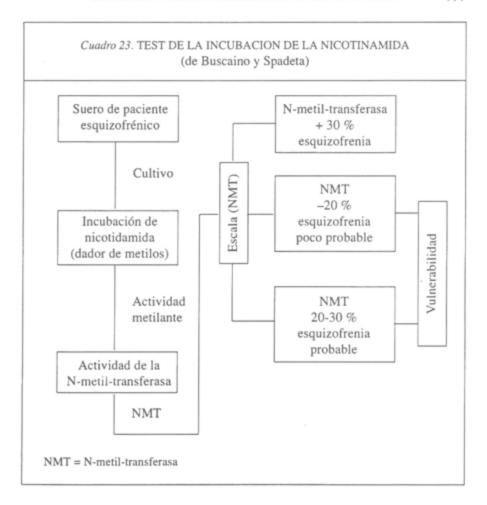
La marihuana tiene efectos biológicos sutiles, mucho después de los períodos de intoxicación. El uso lleva a una acumulación de metabolitos en órganos con alto contenido lipídico, como el cerebro, con los consiguientes efectos negativos graduales y acumulativos a lo largo del tiempo.

Estos efectos negativos dependen de la vulnerabilidad neuroquímica del paciente para contraer o no síntomas esquizofrénicos (cuadro 22).



Algunos investigadores, seguidores de la teoría de la transmetilación, aconsejan el Test de Incubación de la Nicotinamida como predictor diagnóstico de disponibilidad o probabilidad esquizofrénica (cuadro 23) (3).

Así, aquellos enfermos que presenten un bajo índice de actividad metilante (menos del 20 %) tendrían menos probabilidad de activación psicótica por el con-



sumo. En cambio, aquellos otros cuya actividad metilante fuese mayor del 30 % tendrían un alto riesgo de activar o exacerbar síntomas psicóticos con el consumo.

Actualmente, se está desarrollando una investigación donde se correlacionan la vulnerabilidad y el consumo en pacientes adictos con sintomatología esquizofrénica y sin ella.

El consumo de marihuana aumenta seis veces la probabilidad de contraer esquizofrenia.

# Precauciones psicofarmacológicas en el período de destoxificación

En esta fase, es conveniente considerar algunos diagnósticos diferenciales. En especial, se deben tener en cuenta la reacción de pánico o "mal viaje" y el delirio por "sobredosis".

La reacción de pánico se presenta generalmente en consumidores inexpertos. Se debe al consumo de dosis muy altas en lapsos breves por vía oral o inhalatoria. La apariencia y la sintomatología que presenta el paciente son las correspondientes a las de un brote psicótico. Tiene una duración breve. El personal entrenado debe tranquilizar al paciente indicándole que no ha "enloquecido" y que los síntomas son producidos por la marihuana; que luego de 24 a 48 horas todo pasará.

El delirio por "sobredosis" aparece en adicciones politóxicas, aunque la ingestión de grandes dosis de marihuana lo puede provocar. Es rara su presentación después de fumar marihuana. Los síntomas incluyen desorientación, confusión, embotamiento del sensorio, despersonalización, etc. En este período, es importante cuidar al enfermo para que no cometa actos que puedan dañarlo a él o a terceros (cuadro 24) (45).

# Cuadro 24. CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE TRASTORNO DELIRANTE POR CANNABIS (DSM-III-R: 292.11)

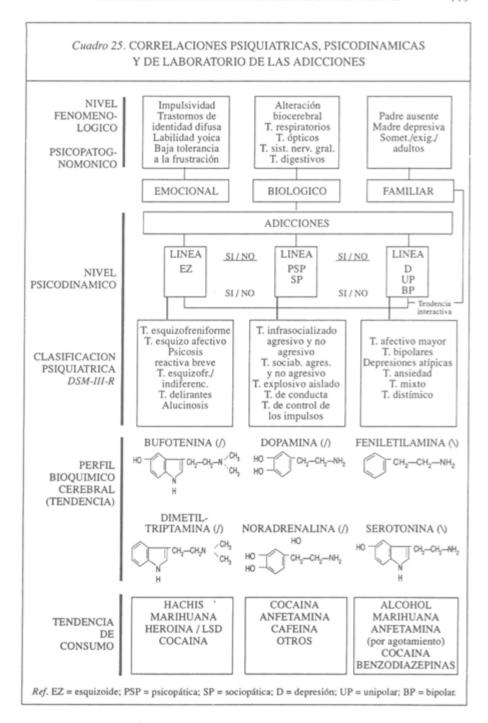
- A. Un síndrome delirante orgánico que aparece poco después del uso de cannabis.
- B. Todo ello, no debido a otro trastorno físico o mental.

*Nota*: Cuando debe hacerse el diagnóstico diferencial sin una historia clínica clara o sin análisis toxicológicos de sangre y orina, el diagnóstico puede calificarse de "provisional".

Tanto la exacerbación de los síntomas psicóticos como las psicosis tóxicas agudas y las esquizofrénicas gatilladas por consumo de marihuana requieren un delicado manejo por personal entrenado. Se impone una rápida confirmación diagnóstica para implementar ciertas medidas cautelares y poder realizar un abordaje psicofarmacológico adecuado.

Los factores inespecíficos afectan la respuesta psicofarmacológica. La personalidad, la enfermedad del paciente, la familia, el medio y el desencadenamiento psicótico por el consumo son algunos de ellos.

Es recomendable, siempre que sea posible, realizar un perfil bioquímico de diagnóstico.



La bufotenina (marcador de riesgo) aparece con niveles frecuentemente elevados. La feniletilamina (marcador de la depresión) aparece con niveles muy bajos.

Pueden observarse metabolitos de la serie indólica, como la dimetiltriptamina y la o-metilbufotenina. Es preferible determinarlas por métodos cuantitativos y no sólo cualitativos. De esta forma, se puede contar con un marcador biológico valedero a lo largo del tiempo. Estos se pueden asociar a desequilibrios previos que pueden haber sido exacerbados por el consumo.

La utilización de neurolépticos en las psicosis por cannabis aguda está discutida. Pero la tendencia a usarlos surge de la similitud clínica entre los estados de intoxicación por cannabinoides y los síndromes esquizofrénicos, de difícil diagnóstico diferencial en los momentos agudos.

En el caso de procesos psicóticos esquizofrénicos, gatillados por el consumo de marihuana, se recomiendan los lineamientos clásicos de la terapéutica antipsicótica (cuadro 25).

El uso de marihuana supone una disminución del efecto de los neurolépticos. Los pacientes que abusan de la marihuana y que presentan de forma asociada un trastorno fronterizo de la personalidad suelen manifestar una distimia residual al consumo; responden, en general, de forma favorable a los antidepresivos de tipo IRSS, como la fluoxetina en dosis de 20 mg. En el caso de excitación durante el período de destoxificación o abstinencia, se recomienda la utilización de clonazepam en dosis bajas (1-3 mg), en tomas repartidas durante el día; se puede asociar a un antidepresivo sedante como la mianserina durante la noche (30 mg).

El uso de marihuana supone una disminución del efecto de los neurolépticos, con un rango terapéutico muy disminuido en relación con pacientes con el mismo diagnóstico, pero no consumidores.

Los llamados "buscadores de síntomas" [symptoms searchers] son aquellos pacientes con síntomas fronterizos y/o esquizofrenia residual, que buscan con la marihuana entrar y salir de los cuadros sintomatológicos confusionales, ya que el consumo y la elección de la droga están en relación con la patología de base.

Finalmente, hay que enfatizar que la acción de la marihuana parece ser muy activa en la interferencia-exacerbación-deterioro-respuesta cruzada y pronóstico del enfermo consumidor.

### INHALANTES. SUSTANCIAS VOLATILES

A partir de 1965 se produce un incremento constante en su utilización. Entre los más destacados se encuentran pegamentos, naftas, thinners, solventes etc., especialmente los que contienen alcohol butílico, tolueno, acetona y bencina.

El consumo de inhalantes se acompaña generalmente por el uso de otras drogas.

Las clases sociales de escasos recursos económicos son más proclives al uso de este tipo de solventes, contenidos en los pegamentos. Son frecuentemente utilizados por los alumnos de grados avanzados de las escuelas primarias de áreas marginales.

Farmacológicamente, estos solventes se comportan como tóxicos debido a su liposolubilidad, con lo que atraviesan fácilmente las membranas celulares y, en especial, las neuronales.

La inhalación de material volátil en una bolsa plástica produce hipoxia, agravada debido a que el tóxico causa lisis del tejido pulmonar y ocasiona neumonitis químicas.

Los hidrocarburos fluorados provocan arritmias cardíacas, debido a que sensibilizan el miocardio a la acción de las catecolaminas; los solventes clorados deprimen la actividad miocárdica y las cetonas provocan hipertensión pulmonar.

Los solventes de la laca, como por ejemplo el tolueno, pueden ocasionar, además del daño neurológico, lesiones renales.

La desecación de la piel, las anemias aplásticas por depresión medular y las polineuritis son, entre otras, las complicaciones a largo plazo.

Algunos adolescentes en edad escolar primaria afirman que los consumen de forma secreta para poder regresar a la casa y soportar la tensión del ámbito familiar.

El uso de sustancias volátiles conduce de forma rápida al consumo de drogas más adictivas. Las de primera elección son el alcohol, la marihuana y las anfetaminas (cuadro 3).

### PERFIL PSICODINAMICO DEL ADICTO

El tratamiento clínico psicopatológico de las adicciones que nos ha dado más resultado se basa en tener en cuenta los siguientes puntos (6, 16, 17, 18, 19):

- No considerar a la droga como un objeto bueno o malo, sino como "un objeto idealizado" que interactúa en una modalidad psicótica y no psicótica.
- Considerar el tratamiento como un intento de resolución y elaboración del fallido proceso de separación-individuación.
- Ofrecer al paciente un abordaje en equipo que será el depositario fiel de sus aspectos más enfermos.
- Desilusionar gradualmente al paciente, ofreciéndole una estrategia y modalidad transicionales.

Cuesta reconocer que, por lo menos como objeto enloquecedor, la droga le sirve al adicto, ya que al menos por un instante lo aleja de la existencia a veces caótica, depresógena o depresiva que lleva.

Entendemos que el adicto intenta el regreso a una situación de "paraíso perdido", y a través de este objeto enloquecedor hace un intento de regresión, que lo une a una situación que conlleva la recuperación sustitutiva y maníaca de la vida fetal.

Entretanto, este objeto enloquecedor incorporado maníacamente es negado en relación con sus aspectos más espurios. Sólo entonces es reconocido en otra magnitud; es decir, en la representación maníaco-idealizada de objeto poseedor de múltiples beneficios y hacedor de bienes.

Así, una vez más el paciente se siente poseedor de una nueva situación vital conseguida por el consumo, los rituales y la participación en la endogamia de la "sociedad adicta", sin darse cuenta de que la otra cara de este nuevo status o ideal de vida es el ideal de muerte.

En ese momento de alcance supremo no hay dimensión de realidad. Cabe constatar que, desde esta patética situación, el adicto siente que la droga es alguien que no le miente ni tampoco lo defrauda, ya que, si no alcanza con una dosis, consume una mayor. Pero el efecto buscado, con más o menos droga, siempre lo consigue.

El tratamiento de las patologías adictivas debe ser manejado con modernas técnicas de abordaje múltiple (implica un equipo multiaxial), es decir con "un cuerpo de profesionales reparantes", para un cuerpo deteriorado por un ideal patológico de bienestar y consumo (32).

Este cuerpo de profesionales debe constituirse en el depositario fiel de la parte psicótica, y así permitir un camino de desilusión gradual y aparición de objetos transicionales, o dicho en otros términos, el abandono de una modalidad psicótica de procesamiento por un proyecto de vida que permita el acceso trascendente a un destino de libertad.

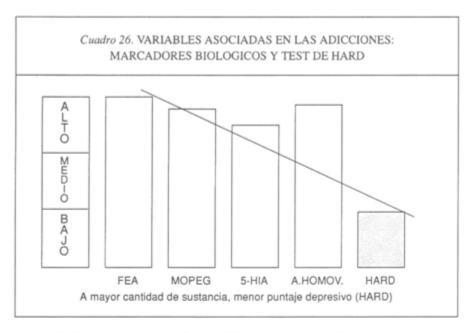
# CORRELACIONES PSIQUIATRICAS, PSICODINAMICAS Y DE LABORATORIO DE LAS ADICCIONES

A continuación se intenta, a modo de esquema referencial, entrecruzar algunas variables fenomenológicas, psicodinámicas y bioquímicas de las adicciones (cuadros 25 y 26).

En el nivel psicodinámico podemos distinguir tres líneas:

- 1) esquizoide (EZ),
- psicopática o sociopática (PSP, SP);
- 3) depresiva unipolar o bipolar (D, UP, BP).

Estas líneas, a su vez, se pueden relacionar con distintas categorías de clasificación psiquiátrica (según el *DSM-III-R*), con un perfil bioquímico y con una tendencia al consumo de diferentes sustancias.



En la *línea esquizoide* (EZ) se podría establecer una relación con los trastornos esquizoafectivos, con posibles alteraciones bioquímicas, indólicas y con una tendencia de consumo de cocaína, hachís, marihuana, heroína y LSD.

En la *línea psicopática o sociopática* (PSP o SP), la relación se podría establecer con trastornos infrasocializados agresivos o no agresivos, con posibles alteraciones bioquímicas en la dopamina y con una tendencia de consumo de anfetaminas, cafeína y cocaína.

En la *línea depresiva* (D), la relación se liga a trastornos afectivos, con posibles alteraciones bioquímicas de la feniletilamina, noradrenalina y serotonina, y con una tendencia de consumo de alcohol, cocaína, anfetaminas, BZD y marihuana.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Andreason, S.: "Schizophrenia in users and no-users of cannabis. A longitudinal study in Stockom country", Acta Psych. Scandinavica, 79: 505-511, 1989.
- Bhargava, Hemendra N.: "Peptides as drugs in the treatment of opiate addiction", National Institute on drug abuse: Research Monograph series: Nº 70, 1986.
- Buscaino, S. y otro: "Test de la incubación de la nicotinamida", en Psiquiatría biológica, Buenos Aires, Interamericana, 1991.

- Carroll, K. M.; Power, M. E.; Bryant, K. y Rounsavivielle, B. J.: "One-Year Follow-Up Status of treatment seeking cocaine abusers", J. Nerv. Ment. Dis., 181: 71-79, 1993.
- Ciraulo, D. A. y otros: "Abuse liability and clinical pharmacokinetics of alprazolam in alcoholic men", J. Clin. Psych., 49:333, 1988.
- Collins, G. B.; Weiss, K.; Cozzens, D.; Thope, J.; Kotz, M. y Janesz, J. W.: "A multidisciplinary team approach to the treatment of drug and alcohol addiction", Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio (folleto s/f).
- Cregler, L. L.: "Adverse consequences of cocaine abuse", J. Natl. Med. Assoc., 81: 27-38, 1989.
- Cushman, P.: "Plasma testosterone levels in healthy male marijuana smokers", Am. J. Drug Abuse, 2: 269-276, 1975.
- Chopra, G. S.: "Studies on psychoclinical aspects of long term marihuana use in 124 cases", *Int. J. Addict.*, B: 1015-1026, 1973.
- Dotti, A.: "Is there such a thing as lithium syndrome?", Psichiatria e psicoterapia analitica, B(2): 225-231, 1989.
- 11. DSM-III-R: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, París, Masson, 1992.
- Ebadi, M. y Hama, Y.: "Dopamine, GABA, cholecystokinin and opioids in neuroleptic-induced tardive diskinesia. Special issue: Tourette's syndrome and movement disorders", *Neuroscience and Behavioral Review*, otoño-invierno, 12: (3-4) 179-187, 1988.
- Gawin, F. H.; y Kleber, H. D.: "Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers: Clinical observations", Arch. Gen. of Psychiatry, 43(2): 107-113, 1986.
- Galanter, M.; Egelko, S.; De Leon, G.; Rohrs, C. y Franco, H.: "Crack/Cocaine abusers in the general hospital: Assessment and initiation of care", Am. J. Psychiatry, 149: 6, 1992.
- Goodman, L.; Gliman, A.; Rall, T.N.T.; Nies, A.S. y Taylor, P.: Bases farmacológicas de la terapéutica, México, Panamericana, 1991, 3a. ed.
- Guala, S. y Moizeszowicz, J.: "Una depresión con treinta años de adicción", Rev. Argentina de Psicopatología, 3: 3-7, 1992.
- 17. Guala, S. y Moizeszowicz, J.: "Neuroquímica de la esquizofrenia en consumidores de marihuana", Vertex, Rev. Arg. Psiq., 2: 176-179, 1992.
- 18. Guala, S.: "Abordaje del paciente en crisis", Vertex, Rev. Arg. de Psiq., 3: 2 (supl.) 31-37, 1992.
- Guala, S. y Moizeszowicz, J.: "Estrategias terapéuticas de pacientes severamente perturbados", Actas I Congreso-Encuentro Internacional Sobre Pacientes Severamente Perturbados, APDEBA, Buenos Aires, setiembre de 1992.
- 20. Hyman, S. E. y Nestler, E. J.: *The molecular foundations of psychiatry*, Nueva York, American Psychiatric Press, 1993, cap. 4.
- 21. Jochemsen, R. y Breimer, D. D.: "Pharmacokinetics of temazepan compared

- with other benzodiazepine hypnotics: some clinical consequences", Symposium: Modern Hypnotics and performance (1986, Nuremberg, Federal Republic of Germany), *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 74 (332, supl. 1): 20-31, 1986.
- Julou, L.; Blanchard, J. C. y Dreyfus, J. F.: "Pharmacological and clinical studies of cyclopyrrolones: Zopiclone and suriclone", CINP Congress (1984, Florencia, Italia), *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 23 (4) 653-659, 1984.
- Katz, J. L.: "Effects of clonidine and morphine withdrawal in rhesus monkeys", Psychopharmacology, 88 (3): 392-397, 1986.
- 24. Khantzian, E. J.: "The self-medication hypothesis of addictive disorders: Focus on heroin and cocaine dependence", Am. J. Psychiatry, 142: 11, 1985.
- 25. Kleber, H. y Gawin, F. H.: "Psychopharmacological trials in cocaine abuse treatment", *Am. J. of Drug and Alcohol Abuse*, 12 (3): 235-246, 1986.
- Knoblich, G.; Curtis, D.; Faustman, W. O.; Zarcone, V.; Stewart, S.; Mefford, I. y King, R.: "Increased CSF HVA with craving in long-term abstinent cocaine abusers", *Biol. Psychiatry*, 32: 96-100, 1992.
- Kosten, T. A.: "Cocaine attenuates the severity of naloxone-precipitated opioid withdrawal", Life Sciences, 147 (18) 1617-1623, 1990.
- Kosten, T. R.: "Current pharmacotherapies for opioid dependence", Psychopharmacology Bulletin, 26, № 1, 1990.
- 29. Lader, M. H.: "Clinical pharmacology of nonbenzodiazepine anxiolytics", Pharmachology, Biochemistry and Behavior, 29 (4): 797-798, 1988.
- Lader, M. H.: "Clinical pharmacology of benzodiazepines", Annual Review of Medicine, 38: 19-28, 1987.
- Laux, G. y Koeppen, D.: "Serum and cerebrospinal fluid concentration of clobazam and N-desmethylclobazam", *Internat. Journal of Clinical Pharmaco*logy, Therapy and Toxicology, 22 (7): 355-359, 1984.
- 32. Lehman, A. F.; Herron, J. D.; Schartz, R. P. y Myers, C. P., M. A.: "Rehabilitation for adults with severe mental illness and substance use disorders", *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 181: 2.
- Moizeszowicz, J.; Guala, S.; Delucchi, G. y Zaratiegui, R.: "National prescribing patterns of psychotropic medications by non-psychiatrists", Actas IX World Congress of Psychiatry, Río de Janeiro, junio de 1993.
- Moskowitz, D.: "Use of Halloperidol to reduce LSD flashbacks", Milit. Medic., 136: 754-757, 1971.
- Nambudiri, D. E. y Young, R. C.: "A case of late-onset crack dependence and subsequent psychosis in the elderly", *Journal of Substance Treatment*, 18 (4): 253-255, 1981.
- Pallanti, S. y Mazzi, D.: "MDMA (ecstasy) precipitation of panic disorder", Biol. Psychiatry, 32: 91-95, 1992.

- Pascual, L. A.; Dhuna, A. y Anderson, D. C.: "Cerebral atrophy in habitual cocaine abusers: A planimetric C. T. study", Neurology, 41 (1): 34-38, 1991.
- Patel, J. B.; Salama, A. I. y Goldber, M. E.: "Pharmacology of pyrazolopyridines", CINP Congress (1984, Florencia, Italia), *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 23 (4): 675-680, 1985.
- Patterson, M. A.: "Electroestimulation and opiate withdrawal", British Journal of Psychiatry, VI: 146-213, 1985.
- Peabody, C. A.; Warner, M. D.; Witeford, H. A. y Hollister, L. E.: "Neuroleptics and the elderly", *Journal of the American Geriatrics Society*, 1987 35 (3): 233-238, 1987.
- Skolnick, P. y Paul, S. M.: "Discussant presentation: Buspirone: Chemistry, pharmacology, and behavior", *Journal of Clinical Psychiatry*, 43 (12, sect. 2): 40-42, 1982.
- Strassman, R.: "Adverse reactions to psychodelic drugs: A review of the literature", J. Nerv. Ment. Dis., 172: 577-595, 1984.
- Volkow, N. D.; Fowler, J. S.; Wolf, A. P.; Hitzemann, R.; Dewey, S.; Bendriem, B.; Alpert, R. y Hoff, A.: "Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal", Am. J. Psychiatry, 148: 5, 1991.
- Weller, R. A. y Halikas, J. A.: "Marijuana use and psychiatric illness: A follow-up study", Am. J. Psychiatry, 142: 7, 1985.
- Wendkos, M. H.: "Electrocardiographic effects of marihuana", JAMA, 226: 789, 1973.
- 46. Zutel, A.: "Dextrometorfano", Rev. Psiquiatrica, Año II, 14, 1987.

### APENDICE

## ORDENADOR CLINICO. CRITERIOS:

## Examen psicofísico, consumo, agresividad, vigilancia

### A. Examen

- A1: Psíquico: buscar causa de confusión, obnubilación, agitación, exaltación psicomotriz, estados posicionales, ideación paranoide, segmentación corporal.
- A2: Físico: endocarditis, hepatitis, sinusitis crónica, trastornos respiratorios, tabique nasal lesionado, lesiones por uso intravenoso-subcutáneo.

### B. Determinación del consumo

- B1: Determinación del momento: continuo, discontinuo, forma (social, grupal, solitaria), sustancia, cantidad, frecuencia, administración (oral, intravenosa).
- B2: Realizar prueba de contrastación: escala de mentira, con personas allegadas al paciente. Frecuentemente aparecen discordancias cuando se repite el cuestionario.
- B3: Control de laboratorio: sólo se utilizará en casos donde exista duda de la supresión del consumo o cuando sea imposible hacer una prueba de contrastación. Casi todas las sustancias utilizadas como droga son detectables en sangre u orina, método de cromatografía gaseosa o líquida, hasta 48 horas después de su uso.

# C. Nivel de agresividad

- C1: Autoagresión (endoactuación): se juzgará el historial de los últimos "episodios" (actuación) y se considerará la capacidad de atentar contra sí mismo. Se tendrán en cuenta:
- Intentos de suicidio, accidentes (tipo, forma, lugar, consecuencias).
- Nivel de impulsividad (esta variable influirá decididamente en el pronóstico).
- · Tipo de trabajo o forma de percibir ingresos.
- · Tipo de pactos que establece consigo mismo o con terceros.
- C2: Heteroagresión (exoactuación): se juzgará el historial de los últimos episodios contra terceros o contra sí mismo que incluya además a terceros. Se tendrán

en cuenta los mismos ítemes que en el punto anterior más vínculos que establece con terceros y perfil de personalidad aproximado de personas a las que se vincula.

## D. Indice de vigilancia

### D1: Se recomienda seguir el Test HARD:

- Indice alto: más del 50 % de la figura sumergida.
- Indice medio: del 30 % al 50 % de la figura sumergida.
- · Indice bajo: menos del 30 % de la figura sumergida.

### D2: Criterios de internación según índice de vigilancia:

Con más del 50 %: internación clínica o domiciliaria.

En las comunidades terapéuticas o equipos especializados, se reduce al 30 % el síndrome de "pavo frío" [cold turkey] que se presenta en los casos de supresión de la heroína.

### ESQUEMA MULTIAXIAL DE LAS ABSTINENCIAS Y DESTOXIFICACIONES VARIABLES CRUZADAS:

Droga efectos farmacológicos intoxicación tratamiento tolerancia y abstinencia

## Opioides

Drogas: heroína, morfina, metadona, meperidina, ocicodona, pentazocina.

## Acción farmacológica

Los opiodes actúan sobre el sistema nervioso central y el intestino. Las fenotiazinas empeoran la hipotensión ortostática y la depresión respiratoria causada por los opiodes. Las anfetaminas aumentan los efectos euforizantes.

## Acción biopsicológica

Efectos orgánicos: depresión respiratoria, constipación, naúseas, vómitos, hipotensión ortostática, palabra arrastrada; sobredosis; peligro de depresión respiratoria.

Efectos psicológicos: euforia, disforia, sopor, compromiso de atención, sensación de tranquilidad. Abordaje y farmacoterapia: (A + B)

A: Coma y depresión respiratoria

- Internación
- Ventilación asistida
- Utilización de naloxona
- Abstinencia de opioides
- Control muy intensivo
- Acompañamientos terapéuticos
- Guardia y vigilancia por 96 horas

### B: Destoxificación de metadona

- Internación
- Utilización de agonistas alfa adrenérgicos
- Según cuadro uso de clonidina
- · Según cuadro asociar clonidina y naltrexona

### Tolerancia y abstinencia

Síntomas de abstinencia: ocurren aproximadamente entre 8-10 horas después de suspender el uso crónico de opioides de acción corta, como heroína y morfina. La intensidad y la abstinencia dependen de la droga específica, la dosis y su ritmo de eliminación.

## Depresores del sistema nervioso central

Drogas: benzodiazepinas, barbitúricos, meprobamato.

Acción farmacológica

Los barbitúricos e hipnosedantes son depresores del tronco encefálico y centros respiratorios. Altas dosis pueden producir estupor, coma, apnea y muerte. Los agentes de acción corta producen más dependencia y signos de abstinencia.

# Acción biopsicológica

Efectos orgánicos: nistagmo, dipoplía, estrabismo, ataxia, vértigo, signo de Romberg positivo, incoordinación.

Efectos psicológicos: dificultad del pensamiento, memoria pobre, palabra arrastrada y lenta, somnolencia, labilidad emocional, combatibilidad, mal humor, desinhibición, exaltación, violencia, paranoia, tendencia al suicidio.

# Abordaje y farmacoterpia

### Caso agudo:

- Internación
- Reemplazo de la droga de abuso por una de acción más prolongada
- Frecuentemente se utiliza fenobarbital

- Se sugiere prueba del pentobarbital
- Acompañantes terapéuticos
- · Vigilancia permanente durante 96 horas

#### Tolerancia-abstinencia

Benzodiazepinas: su uso medio no está recomendado por más de 8 semanas, luego de lo cual pueden sobrevenir efectos indeseables de menor a mayor grado, con riesgo para el paciente y terceros. La abstinencia aguda es una emergencia médica y puede producir delirios, convulsiones y, en casos extremos, muerte (por ejemplo, en el caso de depresores profundos del SNC).

### Estimulantes del sistema nervioso central

Drogas: anfetaminas, cocaína, metilxantinas.

### Acción farmacológica

La cocaína produce alteración en los receptores presinápticos. Junto con la anfetamina, es modificadora de la dopamina (efecto de agotamiento anfetamínico). Actúan como simpaticomiméticos (periféricamente son estimulantes adrenérgicos), determinando así períodos de excitación intensa.

## Acción biopsicológica

Efectos orgánicos: vasoconstricción, frecuencia cardíaca elevada, temperatura alta, dilatación pupilar, cianosis, dolor torácico, mareos, crisis tónico-clónicas, hemorragias, insuficiencia respiratoria, arritmias cardíacas.

Efectos psicológicos: euforia, irritabilidad, paranoia, alucinaciones táctiles, hormigueo, insomnio, conductas extrañas, impulsividad, trastornos en la represión social, dificultad de comprender la ley, psicosis paranoide (clínicamente indistinguible de la esquizofrenia: delirios persecutorios, alucinaciones auditivas, agresividad, sensación de locura).

# Abordaje y farmacoterapia

### Caso agudo:

- Internación institucional o domiciliaria
- Reducir irritabilidad del SNC
- Reducir hiperactividad del simpático
- Reducir síntomas psicóticos
- · Haloperidol o clorpromazina
- Anticipación a la conducta impulsiva (tomar recaudos: acompañamientos)

## Tolerancia y abstinencia

Tolerancia: se desarrolla tolerancia a los efectos euforizantes, supresores del apetito, hipertérmicos y cardiovasculares.

Abstinencia: fatiga, extrema lasitud, apetito voraz, temblores. Los síntomas alcanzan un pico a las 48-72 horas. Puede aparecer ideación suicida.

## Alucinógenos

Drogas: LSD, mescalina, psilocibina, fenilciclidina.

## Acción farmacológica

Actúan como simpaticomiméticos pero los mecanismos de sus efectos subjetivos aún no han sido dilucidados. La intoxicación puede producirse rápidamente y el sujeto, al cabo de 2-4 horas, se encuentra en una situación de alto riesgo. Los síntomas desaparecen luego de 12 horas.

## Acción biopsicológica

Efectos orgánicos: hipertensión, temperatura alta, pupilas dilatadas, efectos simpaticomiméticos.

Efectos psicológicos: percepciones sensoriales extrañas, ilusiones visuales, pensamiento alterado, reacciones de pánico, inducción psicótica, agitación, paranoia, pensamiento delirante con riesgo para sí y para los demás. Es un despertador de la esquizofrenia latente en pacientes susceptibles.

# Abordaje y farmacoterapia

## Caso agudo:

- Internación institucional o domiciliaria
- · Control exhaustivo con medidas de seguridad extremas
- Acompañamiento terapéutico reorganizador y confrontador pasivo-aliviante
- Tranquilizar al paciente en un cuadro con luz baja y medidas de sedación ambiental
- En pacientes ansiosos, 10-30 mg de diazepam
- En casos extremos medicación antipsicótica

## Tolerancia-abstinencia

Los alucinógenos no producen dependencia física o síntomas de abstinencia (si bien todo consumo desarrolla cierto tipo de dependencia físico-psicológica, que se observa en la clínica). Desarrollan tolerancia a los efectos perceptivos y simpaticomiméticos.

#### Cannabinoides

Drogas: Marihuana, hachís.

## Acción farmacológica

Los efectos comienzan a segundos o minutos del consumo. Alcanzan su concentración luego de 30 minutos. El paciente busca el efecto de sedación de marihuana para ponerse down cuando está up y asocia con el alcohol para ponerse up cuando está down.

## Acción biopsicológica

Efectos orgánicos: boca seca, apetito aumentado, enrojecimiento, asma bronquial, disminución de la fertilidad masculina.

Efectos psicológicos: relajación, euforia, alteración sensoperceptiva, confusión, depresión, hipersensibilidad, inquietud, reacción de pánico, reacción de volverse loco o paranoide, delirio, alucinaciones, náuseas, vómitos (suelen sobrevenir luego de varias dosis).

## Abordaje y farmacoterapia

- Internación domiciliaria o institucional.
- Rigen medidas similares a las del tratamiento de los alucinógenos.

# Dependencia-abstinencia

Pueden aparecer síntomas de irritabilidad, insomnio, hipersudoración, náuseas, vómitos, depresión (debido al supuesto efecto IMAO de la marihuana). También puede aparecer la necesidad de la búsqueda de otras sustancias-drogas.

## VADEMECUM PSICOFARMACOLOGICO

Abreviaturas

ar.:

grageas

amp.:

ampollas

Im.: lv.:

intramuscular intravenoso

[c]:

combinación

iar.:

iarabe

cáp.: comp.:

cápsulas comprimidos a:

gramo

fr. amp.: frasco ampolla

ma: ml:

miligramo(s) mililitro(s)

got.:

gota(s)

ret.:

retard o efecto prolongado

tahl · tabletas

Nombre farmacológico

Nombre comercial Laboratorio

Dosificación Forma farmacéutica Dosis mínima v dosis máxima

nor día

Cantidad

Envase

## A) NEUROLEPTICOS SEDATIVOS

## 1) FENOTIAZINICOS

Clorpromazina

Ampliactil

25 mg comp x 30

25-500 mg

(Elvetium)

100 mg comp x 50

amp.intrm. 1 ml = 25 mg x 5amp.intrv. 1 ml = 50 mg x 5

Levomepromazina

Nozinan

2 ma comp. x 30 25 mg comp. x 30 2-150 ma

(Elvetium)

100 mg comp. x 50

 $amp.1 \, ml = 25 \, mg \times 5$ 

Nozinan "Minor"

1 gota = 0.25 mg x 30 ml

(Elvetium)

Togrel (Armstrong)

2 mg comp. x 50 25 mg comp. x 50

Prometazina

Fenergan

25 mg grag, x 30

25-150 ma

(Elvetium)

amp.50 mg x 5

2) DIBENZODIAZEPINICOS

Clotiapina

Etumina

40 mg comp. x 30

40-200 mg

(Sandoz)

amp.1 ml = 40 mg x 5

Nombre farmacológico	Nombre comercial Laboratorio	Dosificación Forma farmacéutica Cantidad Envase	Dosis mínima dosis máxima por día
3) PIPERIDINICOS			
Tioridazina	Meleril (Sandoz)	10 mg grag. x 25 25 mg grag. x 25 200 retard comp. x 20 susp.100 ml 0,2 % gotas 1 ml = 30 mg x 10 ml	10-600 mg
B) NEUROLEPTICOS INC	CISIVOS		
1) PIPERAZINICOS			
Trifluoperazina	Stelazine (Schering- Plough)	1 mg comp. x 25 y 50 2 mg comp. x 25 y 50 5 mg comp. x 25 y 50 10 mg comp. x 25 y 50	1-50 mg
	Cuait "N" (Ariston)	Trifluoperazina 5 mg Diazepam 2 mg Amobarbital 50 mg comp. x 20	
2) PIPERIDINICOS			
Properciazina	Neuleptil (Elvetium)	5 mg comp. x 20	5-50 mg
	Neuleptil "Minor" (Elvetium)	1gota = 0,25 mg x 30 ml	
3) BUTIROFENONAS			
Bromperidol	Bromodol (Janssen)	1 mg comp. x 20 y 60 5 mg comp. x 20 y 60 10 mg comp. x 20 y 60 gotas 10 = 1 mg x 20 ml amp.5 mg x 2	1-30 mg
	Bromodol Decanoato (Janssen)	amp.1 ml = 50 mg x 1 amp3 ml = 150 mg x 1	
	Erodium (Armstrong)	1 mg comp. x 20 y 60 5 mg comp. x 20 y 60	

Nombre farmacológico	Nombre comercial Laboratorio	Dosificación Forma farmacéutica Cantidad Envase	Dosis mínima y dosis máxima por día
		10 mg comp. x 20 y 60 10 gotas = 1 mg x 20 ml amp.5 mg x 2	
	Erodium AC (Armstrong)	10 gotas = 5 mg x 20 ml	
Haloperidol	Halopidol (Janssen)	1 mg comp. x 20 y 100 5 mg comp. x 20 y 60 10 mg comp. x 20 y 60 gotas 10 = 1 mg x 20 y 50 ml	1-30 mg
	Halopidol Forte (Janssen)	gotas 10 = 5 mg x 10 ml	
	Halopidol Decanoato (Janssen)	amp.1 ml = 50 mg x 1 ml amp.1 ml = 50 mg x 3 ml	
	Haloperidol (Medipharma)	5 mg comp. x 30 y 60 10 mg comp. x 30 y 60 amp.1 ml = 2 mg x 6 ml	
4) TIOXANTENOS Zuclopentixol	Clopixol (Elvetium)	10 mg comp. x 50 25 mg comp. x 50 1 gota = 1 mg x 20 ml	10-70 mg
	Clopixol Acuphase (Elvetium)	amp. 1 ml = 50 mg x 1 y 5 amp. 2 ml = 100 mg x 1 y 5	
	Clopixol Depot (Elvetium)	amp. 1 ml = 200 mg x 1 amp. 1 ml = 500 mg x 1	

## C) NEUROLEPTICOS DE ACCION PROLONGADA

# 1) PIPERIDINICOS

Pipotizaina	Piportyl L4	$amp.1 ml = 25 mg \times 3$	25-100 mg//mes
	(Elvetium)	amo 4 ml = 100 ma x 1	

Nombre farmacológico	Nombre comercial Laboratorio	Dosificación Forma farmacéutica Cantidad Envase	Dosis mínima y dosis máxima por día
2) DIFENILBUTILPIPERIO	DINICOS		
Fluspirileno	Imap (Janssen)	amp.1 ml = 2 mg x 6 ml	1-6 mg/sem.
Pimozida	Orap 24 (Janssen)	2 mg comp. x 30	2-10 mg
D) NEUROLEPTICOS AT	IPICOS		
1) BENZAMIDAS			
Amilsuprida	Enorden (Finadiet)	50 mg comp. x 20	50-500 mg
Sulpirida	Misulvan (Bernabó)	100 mg comp, x 20 gts. x 10 ml	50-500 mg
	Nivelan (Lacefa)	100 mg cap. x 30	
	Vipral (Armstrong)	100 mg comp. x 50 1 ml = 2 mg x 2 ml amp.100 mg x 6	
2) DIBENZODIAZEPINICO	os		
Clozapina	Lapenax (Sandoz) (Expendio bajo	25 mg comp 100 mg comp. control hematológico)	25-600 mg
3) SEROTONINERGICOS	3		
Risperidona	Risperdal (Janssen)	1 mg comp. x 20 y 60 3 mg comp. x 20 y 60	3-9 mg
E) ANTIPARKINSONIAN	os		
1) ANTICOLINERGICOS			
Biperideno	Akineton (Hoechst)	2 mg tabl. x 20 y 60 amp. 1 ml = 5 mg x 5	2-8 mg
	Akineton Retard (Hoechst)	4 mg cáp. x 30	

Nombre farmacológico	Nombre comercial Laboratorio	Dosificación Forma farmacéutica Cantidad Envase	Dosis mínima y dosis máxima por día
Trihexifenidilo	Artane (Lederle)	5 mg comp. x 50	5-20 mg
2) AGONISTAS DOPAMII	NERGICOS		
Amantadina	Virosol (Phoenix)	100 mg comp. x 10	100-800 mg
Bromocriptina	Axialit (Sintyal)	2,5 mg comp. x 30	2,5-10 mg
	Parlodel (Sandoz)	2,5 mg comp.30 5 mg comp. x 20 y 60	
Levodopa + benserazida	Madopar (Roche)	200/50 comp. x 30 y 50	125-1000 mg
Deliserazioa	Madopar HBS (Roche)	100/25 cáp. x 30 y 50	
Levodopa + carbidopa	Lebocar 250/25 (Rontag)	comp. x 30 y 60	
	Lebocar 100-25 (Rontag)	comp.rec. x 30y 60	
	Sinemet 250/25 (Sidus)	cáp. x 30	
	Sinemet CR 200-50 (Sidus)	comp. x 30	
Lisurida	Dopagon (Schering)	0.2 mg comp. x 30	0,2-0,6 mg
3) ANTIHISTAMINICOS			
Difenhidramina	Benadryl (Parke-Davis)	50 mg cap. x 25 amp.1 ml = 10 mg x 10 ml jarabe 0,25%x 120 ml	50-200 mg
Dimenhidrinato	Dramamine (Temis Lostalo)	50 mg comp. x 12 y 24	50-200 mg

Clobazam

Karidium

(Hoechst)

Nombre farmacológico	Nombre comercial Laboratorio	Dosificación Forma farmacéutica Cantidad Envase	Dosis mínima dosis máxima por día
4) BENZODIAZEPINICOS	(ver ansiolíticos)		
F) TRANQUILIZANTES-A	NSIOLITICOS NO	BENZODIAZEPINICOS	
1) ACTUAN SOBRE EL IC	NOFORO GABA	ERGICO	
- Barbitúricos (de acción p Fenobarbital	Luminaletas (Bayer) Gardenal	0,015 g comp. x 30 0,1 g comp. x 20 y 60	0,03-0,1 g
2) NO ACTUAN SOBRE E	(Bayer)	BAERGICO	
	L TOTTO OTTO OF	DALITOTO	
- Alpiperazinas Buspirona	Bespar (Bristol)	5 mg comp. x 20 y 50	5-60 mg
G) TRANQUILIZANTES-A	NSIOLITICOS BE	ENZODIAZEPINICOS	
1) DE ACCION PROLONO	SADA (MAS DE 24	4HS)	
Alprazolam	Alplax (Gador)	0.5 mg comp. x 30 y 60 1 mg comp. x 30 y 60 2 mg comp. x 30	0,5-8 mg
	Bestrol (Cetus)	0.5 mg comp. x 20 y 60 1 mg comp. x 20 y 60	
	Prinox (Andrómaco)	0.5 mg comp. x 30 y 50 1 mg comp. x 30 2 mg comp. x 30	
	Tranquinal (Bagó)	0.5 mg comp. x 50 1 mg comp. x 50 2 mg comp. x 50	
	Xanax (Upjohn)	0.25 mg comp. x 30 y 60 0.50 mg comp. x 30 y 60	

1 mg comp. x 30 y 60

10-60 mg

10 mg comp. x 60

20 mg comp. x 60

Nombre farmacológico	Nombre comercial Laboratorio	Dosificación Forma farmacéutica Cantidad Envase	Dosis mínima y dosis máxima por día
	Urbadan (Roussel)	10 mg comp. x 60 20 mg comp. x 30	
Clonazepam	Rivotril (Roche)	0.5 comp. x 20 2 mg comp. x 50 1 gota = 0,1 mg x 10 ml	2-8 mg
Clorazepato	Curansiex (Flaminio)	comp. x 30 Retard comp. x 20	5-60 mg
	Justum (Labinca)	5 mg comp. x 20 y 50 10 mg comp. x 20 y 50	
	Moderane (Essex)	5 mg grag. x 20 y 50 10 grag. x 20 y 50	
	Modiur Disgrelen (Ariston)	t 10 mg cáp. x 10 y 20	
	Tencilan (Finadiet)	5 mg comp. x 20 y 50 10 mg comp. x 20 y 50	
	Tranxilium (Gador)	5 mg cáp. x 50 y 100 10 mg cáp. x 50 15 mg cáp. x 15 fr.amp x 50 mg	
Clordiazepóxido	Diazebrum (Montpellier)	10 mg comp. x 20	10-50 mg
	OCM (Gobbi)	10 mg tab. x 30 25 mg tab. x 30 y 50	
	Raysedan (Raymos)	10 mg comp. x 20 y 50	
Cloxazolam	Tolestan (Roemmers)	1 mg comp. x 20 y 50 2 mg comp. x 20 y 50	1-4 mg
Diazepam	Cuadel (Cetus)	5 mg comp. x 20 10 mg comp. x 20 amp. 10 mg x 6 gotas 20 = 4 mg x 20 ml	

Nombre farmacológico	Nombre comercial Laboratorio	Dosificación Forma farmacéutica Cantidad Envase	Dosis mínima y dosis máxima por día
	Diazepam Sanitex (Drawer)	5 mg comp. x 20 amp.10 mg x 6	
	Diazepam Devege (Devege)	5 mg comp. x 20 10 mg comp. x 20 amp.10 mg x 6	
	Gradual (Richet)	2 mg comp. x 20 y 50 5 mg comp. x 20 y 50 10 mg comp. x 20 y 50 amp. 10 mg x 6	
	Gubex (Omega)	5 mg comp. x 20 y 50 10 mg comp. x 20 y 50	
	Lembrol (Gramon)	2.5 mg comp. x 50 5 mg comp. x 50 y 100 10 mg comp. x 50 y 100	
	Nervistop D (Ingram)	2 mg comp. x 20 5 mg comp. x 100 amp. 10 mg x 6	
	Plidan (Roemmers)	2 mg grag. x 20 y 50 5 mg grag. x 20 y 50 10 mg grag. x 20 y 50 amp.10 mg x 5	
	Psicotran (Teva-Tuteur)	2 mg comp. x 30 y 50 5 mg comp. x 30 y 50 10 mg comp. x 30 y 50 amp.10 mg x 1,5 y 10	
	Rupediz (Bioquim)	5 mg comp. x 20 y 100 10 mg comp. x 20 y 50 amp.10 mg x 6	
	Saromet (Sintyal)	5 mg comp. x 50	
	Valium (Roche)	2 mg comp. x 20 5 mg comp. x 20 10 mg comp. x 20 y 50 amp.10 mg x 6	

Nombre farmacológico	Nombre comercial Laboratorio	Dosificación Forma farmacéutica Cantidad Envase	Dosis mínima y dosis máxima por día
Estazolam	Somnatrol (Abbot)	2 mg comp x 10 y 30	2-8 mg
Flurazepam	Fordrim (Montpellier)	30 mg comp. x 60	15-60 mg
	Somlan (Sintyal)	30 mg cáp. x 15 y 30	
Ketazolam	Ansieten (Elvetium)	30 mg comp. x 30	15-60 mg
	Larpaz (Volpino)	50 mg comp. x 15	
Loflazepato	Victan (Sanofi)	2 mg comp. x 30	2-8 mg
Prazepam	Equipaz (Parke Davis)	5 mg comp. x 20	5-50 mg
2) DE ACCION INTERME	DIA (DE 12-24 H	S)	
Bromazepam	Atemperator (Armstrong)	3 mg comp. x 30 y 60 6 mg comp. x 30 y 60 12 mg comp. x 30 y 60	1,5-36
	Bromazepam (Richmond)	3 mg comp. x 20 y 50 6 mg comp. x 20 y 50 12 mg comp. x 10 y 50	
	Creosedin (Sintyal)	3 mg comp. x 20 y 50 6 mg comp. x 20 y 50	
	Equisedin (Lazar)	3 mg comp. x 20 y 50 6 mg comp. x 20 y 50	
	Fluozac (Devege)	3 mg comp. x 50 6 mg commp. x 50 12 mg comp. x 50	
	Lexotanil (Roche)	3 mg comp. x 30 y 50 6 mg comp. x 30 y 50 12 mg comp. x 30 y 50	

Nombre farmacológico	Nombre comercial Laboratorio	Dosificación Forma farmacéutica Cantidad Envase	Dosis mínima y dosis máxima por día
	Neural (Bioq-Arg)	3 mg comp. x 20 6 mg comp. x 20	
	Neurozepam (Labinca)	3 mg comp. x 30 6 mg comp. x 30	
	Nulastres (Duncan)	3 mg comp. x 20 y 50 6 mg comp. x 20 y 50 12 mg comp. x 20 y 50	
	Octanyl (Bagó)	3 mg comp. x 50 6 mg comp. x 50 12 mg comp. x 50	
	Trump (Landó)	3 mg comp. x 20 y 50 6 mg comp. x 20 y 50 12 mg comp. x 20 y 50	
Flunitrazepam	Flubioquim (Bioquim)	2 mg comp. x 30	1-4 mg
	Flunitrazepam (Lando)	2 mg comp. x 50	
	Psiconeurin (Teva-Teurter)	2 mg comp. x 10, 20 y 50	
	Rohypnol (Roche)	2 mg comp.30	
	Rohypnol (Astra)	amp. 1 ml = 2 mg x 24	
	Primun (Labinca)	2 mg comp. x 10 y 30 amp.2 mg x 5	
Lorazepam	Aplacasse (Essex)	1 mg comp. x 20 y 50 2,5 mg comp. x 20 y 50	0,5-10 mg
	Efasedan (Efa)	1 mg comp. x 30 y 50 2 mg comp. x 30 y 50	
	Emotival (Armstrong)	1 mg comp. x 30, 60 y 100 2 mg comp. x 30, 60 y 100	

Nombre farmacológico	Nombre comercial Laboratorio	Dosificación Forma farmacéutica Cantidad Envase	Dosis mínima y dosis máxima por día
	Kalmalin (Montpellier)	1 mg comp. x 20 y 40 2,5 mg comp. x 20 y 40	
	Lorazepam Chobet (S.Chobet)	1 mg comp. x 20 y 100 2 mg comp. x 20 y 50 amp.4 mg x 1	
	Nervistop "L" (Ingram)	2,5 mg comp. x 20 y 50	
	Plenisedan (Agrand)	1 mg comp. x 30 2 mg comp. x 30	
	Sidenar (Syncro)	1 mg comp. x 20,30,50,60,10 2.5 mg comp. x 20,30,50,60,1	
	Trapax (Wyeth)	1 mg comp. x 20 y 50 1 mg comp.subl. x 20 y 50 2 mg comp. subl. x 20 y 50 2,5 mg comp. x 20 y 50 amp. 4 mg x 1	
	Trisedan (Dromicap)	1 mg comp. x 50 2.5 mg comp. x 50	
Lormetazepam	Dilamet (Gramon)	1 mg comp. x 60 2,5 mg comp. x 60	0,5-5 mg
	Wyeth Loramet (Wyeth)	1 mg comp. x 30 2 mg comp. x 30	
Nitrazepam	Cavodan (Lacefa)	5 mg comp. x 20	10-20 mg
3) DE ACCION CORTA (6	-12 HS)		
Loprazolam	Dormonoct (Hoechst)	1 mg comp. x 20 2 mg comp. x 20	0,5-6 mg
4) DE ACCION ULTRACO	RTA (DE MENOS	DE 6 HORAS)	
Midazolam	Dormicum (Roche)	15 mg comp. x 10 y 30	15-45 mg
	Dormicum (Astra)	amp.1 ml = 15 mg x 3 mlx24 amp.1 ml = 5 mg x 5 ml x 24	

Nombre farmacológico	Nombre comercial Laboratorio	Dosificación Forma farmacéutica Cantidad Envase	Dosis mínima y dosis máxima por día
----------------------	------------------------------------	--	---

#### 5) DE ACCION RETARDADA (ACCION PROLONGADA)

Clorazepato Curansiex 15 mg comp. x 20 Retard (Flaminio) Enadine 22.5 mg cáp. x 10 y 20 (York) Modiur 10 mg cáp. x 10 y 20 (Ariston) Tranxilium 15 mg cáp. x 15 (Gador) Diazepam Best 15 mg comp. x 20 y 50 (Medex) Cuadel Long 15 mg cáp. x 24 (Cetus) Dipezona Plus 7,5 mg gr.ret. x 50 (Omega) Saromet 15 mg cáp. x 20 Fulltime

(Sintyal)

#### H) HIPNOTICOS

- BARBITURICOS (Véase tranquilizantes)
- 2) NO BARBITURICOS
- a) Neurolépticos sedantes
- b) Benzodiazepinas hipnóticas
  - -de acción prolongada (más de 24 hs)
  - -de acción intermedia (de 12-24 hs)
  - -de acción corta (6-12 hs)
  - -de acción ultracorta (de menos de 6 hs)
     (Véase benzodiazepinas ut supra)
- c) Ciclopirrolonas

Zopiclona Cronus 7,5 mg comp. x 10 y 30 7,5-22,5 mg (Labinca)

Nombre farmacológico	Nombre comercial Laboratorio	Dosificación Forma farmacéutica Cantidad Envase	Dosis mínima y dosis máxima por día
	Foltran (Armstrong)	7,5 mg comp. x 10 y 30	
	Insomnium NF (Gador)	7,5 mg comp. x 30	
	Imovane (Elvetium)	7,5 mg comp. x 10 y 30	
	Novidorm (Sintyal)	7,5 mg comp. x 20	
d) Imidazopriridinas Zolpidem	Somit (Gador)	10 mg comp. x 30	10-30 mg
I) ANTIDEPRESIVOS			
1) NO INHIBIDORES DE	LA MAO		
a) Policíclicos			
Amineptino	Survector (Servier- Inofar)	100 mg comp. x 20 y 50	50-300 mg
Amitriptilina	Elsitrol (Teva-Tuteur)	25 mg comp. x 50	25-300 mg
	Tryptanol (Sidus)	25 mg comp. x 50 y 100 75 mg comp. x 30	
	Uxen Retard (Lepetit)	25 mg cáp. x 20	
Amoxapina	Demolox (Lederle)	50 mg comp. x 50 100 mg comp. x 25	50-300 mg
Clomipramina	Anafranil (Ciba-Geigy)	25 mg grag. x 30 amp.25 mg x 10	25-300 mg
	Anafranil Retard (Ciba-Geigy)	75 mg comp. x 30	

Nombre farmacológico	Nombre comercial Laboratorio	Dosificación Forma farmacéutica Cantidad Envase	Dosis mínima y dosis máxima por día
Desimipramina	Nebril (Montpellier)	30 mg comp. x 30 y 60 60 mg comp. x 30 y 60 amp.25 mg x 10	30-240 mg
Imipramina	Elepsin (Andrómaco)	10 mg grag. x 24 25 mg grag. x 24 75 mg cáp. x 24	25-300 mg
	Tofranil (Ciba-Geigy)	10 mg grag. x 60 25 mg grag. x 50	
	Tofranil PM (Ciba-Geigy)	75 mg cáp. x 30	
Nortriptilina	Ateben (Sintyal)	40 mg comp. x 50	10-80 mg
Trimiprimina	Surmontil (Elvetium)	25 mg comp. x 20	25-150 mg
b) Sedáticos no anticoliné	rgicos (SENA)		
Mianserina	Lerivon (Organon)	30 mg comp. x 30 60 mg comp. x 30	30-150 mg
Trazodone	Tapifen (Teva-Tuteur)	50 mg comp. x 20 y 50 100 mg comp. x 20 y 50	50-400 mg
	Taxagon (Elvetium)	50 mg comp. x 20 100 mg comp. x 20	
c) Activantes no anticoliné (Inhibidores selectivos de		serotonina; IRSS)	
Fluoxetina	Equilibrane (Raffo)	20 mg comp. x 20	10-80 mg
	Foxetin (Gador)	20 mg comp. x 20 y 40	
	Lapsus Devege (Devege)	20 mg comp. x 30	
	Neupax (Bagó)	20 mg comp. x 30	

Nombre farmacológico	Nombre comercial Laboratorio	Dosificación Forma farmacéutica Cantidad Envase	Dosis mínima y dosis máxima por día
	Saurat (Armstrong)	20 mg comp. x 30	
Paroxetina	Aropax (Smith Kline Beecham)	20 mg comp. x 10	10-40 mg
Sertralina	Zoloft (Pfizer)	50 mg cáp. x 20 100 mg cáp. x 20	50-200 mg
2) INHIBIDORES DE LA	MAO		
a) Inhibidores de la MAO	АуВ		
Tranilcipromina	Parnate (Schering- Plough)	10 mg grag. x 25 y 50	10-50 mg
b) Inhibidores de la MAO	A (IRMA)		
Moclobemida	Akenex (Temis- Lostaló)	150 mg comp. x 30 y 50	150-600 mg
	Aurorix (Roche)	150 mg comp. x 30 y 50	
c) Inhibidores de la MAO	В		
L-Deprenyl	Jumex (Armstrong)	5 mg comp. x 20 y 40	5-20 mg
3) PRECURSORES			
D-Fenilalanina	Sabiden (Alet)	50 mg comp. x 50	
Sulfo-Adenosil L-Metionina	Transmetil (Promeco)	200 mg comp. x 20 amp.100 mg x 5	200-1000 mg
	Tunik (Baliarda)	amp.100 mg x 3	

Nombre farmacológico	Nombre comercial Laboratorio	Dosificación Forma farmacéutica Cantidad Envase	Dosis mínima y dosis máxima por día
----------------------	------------------------------------	--	---

#### J) ANTIDEPRESIVOS COMBINADOS

#### a) No IMAO

Amitriptilina Mutabon-D Amitriptilina 25 mg (Essex) Perfenazina 2 mg grag. x 30 y 50 Desimipramina Plafonyl 5 y 10 Desimipramina 40 mg (Montpellier) Clordiazepóxido 5 mg y 10 mg comp. x 10 y 50 mg Nortriptilina Karile 10 Nortriptilina 10 mg (Phoenix) Perfenazina 2 mg comp. x 20 Karile 20 Nortriptilina 20 mg (Phoenix) Perfenazina 2 mg comp. x 30 b) IMAO Tranilcipromina Cuait "D" Tranicilpromina 5 mg (Ariston) Diazepam 3 mg Trifluoperrazina 0,5 mg comp. x 30 y 50 Implicane Tranicilpromina 20 mg (Lacefa) Trifluoperrazina 2 mg cáp. x 30 Stelapar Nº 1 Tranilcipromina 10 mg (Essex) Trifluoperazina 1 mg grag. x 25 y 50 Stelapar Nº 2 Tranilcipromina 10 mg (Essex) Trifluoperazina 2 mg grag. x 25 y 50

#### K) ANTICICLICOS O ANTIMANIACOS

#### 1) CARBONATO DE LITIO

Carbonato de litio Ceglution 300 mg tab. x 50 300-1800 mg (Ariston)

Nombre farmacológico	Nombre comercial Laboratorio	Dosificación Forma farmacéutica Cantidad Envase	Dosis mínima y dosis máxima por día
	Litilent (Domínguez)	400 mg comp. x 20	
2) ANTICONVULSIVANT	ES		
Carbamazepina	Actinerval (Bagó)	200 mg comp. x 30 y 60	200-1600 mg
	Carbamacepina Medipharma (Medipharma)	200 mg comp. x 30 y 60	
	Carbamat (Rontag)	200 mg comp. x 30 y 60	
	Carbamazepina Bouzen (Bouzen)	200 mg comp. x 30	
	Conformal (Elvetium)	200 mg comp. x 30 y 60	
	Conformal 400 AP (Elvetiun	400 mg comp. x 30 1)	
	Deltateril (Delta Farma)	200 mg comp. x 30 y 60	
	TemplaneR-200 (Teva-Tuteur)	200 mg comp. x 50	
	Tegretol (Ciba-Geigy)	200 mg comp. x 30 y 60 jar. x 60 ml	
	Tegretol 400 LC (Ciba-Geigy)	comp. x 30 y 60	
Clonazepam	Rivotril (Roche)	0,5 comp. x 20 2 mg comp. x 50 1 gota = 0,1 mg x 10 ml	2-8
Divalproato	Valcote (Abbott)	125,250,500 mg cáp. x 50	125-1000 mg

Nombre farmacológico	Nombre comercial Laboratorio	Dosificación Forma farmacéutica Cantidad Envase	Dosis mínima y dosis máxima por día
Oxcarbazepina	Trileptal (Ciba-Geigy)	300 mg comp. x 30 y 60 600 mg comp. x 30 y 60	300-1200 mg
Valproico, ácido	Depakene (Abbott)	250 mg cáp. x 25 y 50 jar. 5 ml = 250 mg x 120 ml	250-1000
	Logical (Armstrong)	200 comp. x 30 y 60 400 comp x .30 y 60 jar. x 120 ml	
3)BLOQUEADORES DE	LOS CANALES DE	EL CALCIO	
Verapamil	Isoptino (Hoechst)	20 mg gr. x 20 80 mg gr. x 30 120 mg grag. x 30	80-600 mg
	Isoptino Retard (Hoechst)	240 mg comp. x 30	
4) ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA			
Espironolactona	Aldactone A (Beta)	100 mg comp. x 30	25-200 mg
	Spiroctan (Boeh.Arg)	25 mg comp. x 20 50 mg comp. x 20 100 mg comp. x 20	
L) PSICOESTIMULANTE	S		
Dietilaminoetanol	Deaner (Benitol)	100 mg comp. x 50 jar. x 180 ml	100-500 mg
Metilfenidato	Ritalina (Ciba-Geigy)	10 mg comp. x 30 (recetario triplicado)	10-30 mg
Pemolina	Tamilan (Gador)	50 mg comp. x 30	50-200 mg
M) TRATAMIENTO PREV	ENTIVO DE LA M	UERTE NEURONAL	
1) BIFEMELANO	Neurocine (Armstrong)	50 mg comp. 30 y 60	50-200 mg

Nombre farmacológico	Nombre comercial Laboratorio	Dosificación Forma farmacéutica Cantidad Envase	Dosis mínima y dosis máxima por día
2) BLOQUEANTES CALC	cicos		
Nimodipina	Cebrofort (Baliarda)	30 mg comp. x 20 y 50 gotas x 25 ml	30-120 mg
	Cletonol (Volpino)	30 mg comp. x 30 y 50	
	Eugerial (Bagó)	30 mg comp. x 30 y 60	
	Nimodilat (Lazar)	30 mg comp. x 20, 60 y 100	
	Nimopidina (Labinca)	30 mg comp. x 20 y 60	
	Nimotop (Bayer)	30 mg comp. x 30 y 60	
	Nivas Forte (Raffo)	60 mg comp. x 30 y 60	
	Vasospan-N (Elvetium)	30 mg comp. x 30 y 60	
3) CITIDINCOLINA	Neuriclor (Gramon)	100 mg comp. x 20 200 mg comp. x 20 amp.250, 500 y 100 mg	250-1000 mg
	Reagin (Baliarda)	250 mg comp. x 10 250 mg comp. x 20 y 30 gts. x 30 ml amp.250,500 y 1000 mg	
	Somazina (Temis- Lostaló)	250 mg comp. x 30 gts. x 30 ml amp. 500 mg x 5	
4) FOSFATIDILSERINA	Bros (Trb-Pharma)	100 mg cáp. x 20	100-300 mg
5) GANGLIOSIDOS	Cronassial 40 (Gramon)	amp.20 mg x 6 y 12	

Nombre farmacológico	Nombre comercial Laboratorio	Dosificación Forma farmacéutica Cantidad Envase	Dosis mínima y dosis máxima por día
	Cronassial Forte (Gramon)	amp.40 mg x 6 y 12 amp.100 mg x 3	
	Reflexan (Beta)	amp.40 mg x 3 y 6 amp.100 mg x 3 y 6	
	Sinaxial (Trb-Pharma)	amp.20 x 6 amp.40 mg x 6 amp.100 mg x 3	
	Syden (Gramon)	amp.40 mg x 3 amp.100 mg x 3	
6) IDEBENONA	Esanic (Volpino)	30 mg comp. x 30 y 60	90-120 mg
	Geniceral (Casasco)	30 mg comp. x 30 y 60	
	Idesole (Szabo)	30 mg comp. x 20 y 60	
	Lucebanol (Abbott)	30 mg comp. x 30 y 60	
	Nemocebral (Syncro)	30 mg comp. x 30	
	Idesole (Szabo)	30 mg comp. x 20 y 60	
7) L-ACETILCARNITINA	Neuroactil (Bagó)	500 mg comp. x 30	2-4 g
8)PENTOXIFILINA	Ciamidin (Sintyal)	400 mg comp. x 40	400-1600 mg
	Trental 400 (Hoechst)	400 mg grag. x 60	
9) NOOTROPICOS Piracetam	Noostan (Elvetium)	800 mg grag. x 40	400- 2000 mg

# INDICE ALFABETICO DE ESPECIALIDADES PSICOFARMACOLOGICAS

Marca registrada de la especialidad		Nombre genérico o farmacológico	Laboratorio
	A		
	Abstensil	Disulfiram	Sintesina
	Actinerva	Carbamazepina	Bagó
	Akenex	Moclobemida	Temis-Lostaló
	Akineton	Biperideno	Hoechst
	Akineton retard	Biperideno	Hoechst
	Aldactone	Espironolactona	Beta
	Aldomet	Metildopa	Sidus
	Ampliactil	Clorpromazina	Elvetium
	Anafranil	Clomipramina	Ciba-Geigy
	Ansieten	Ketazolam	Elvetium
	Alplax	Alprazolam	Gador
	Ansieten 30	Ketazolam	Exa
	Aplacasse	Lorazepam	Schering-Plough
	Armonil	Diazepam	Elvetium
	Aropax	Paroxetina	Beecham
	Artane	Trihexifenidilo	Lederle
	Aspersinal	Clorpromazina	Paylos
	Ateben	Nortriptilina	Sintyal
	Aurorix	Moclobernida	Roche

Marca registrada de la especialidad	Nombre genérico o farmacológico	Laboratorio
Axialit	Bromocriptina	Sintyal
В		
Benedorm	Bromazepam	Ariston
Bespar	Buspirona	Bristol
Bestrol	Alprazolam	Cetus
Bromazepam Richmond	Bromazepam	Richmond
Bromodol	Bromperidol	Janssen
Bross	Fosfatadilserina	Trb-Pharma
С		
Carbamazepina	Carbamazepina	Medipharma
Carbamat	Carbamazepina	Rontang
Carbamazepina Bouzen	Carbamazepina	Bouzen
Catapresan	Clonidina	Boehringer
Cavodan	Nitrazepam	Lacefa
Ceglution	Carbonato de litio	Ariston
Ciamidin 400	Pentoxifilina	Sintyal
Clopixol	Zuclopentixol	Elvetium
Corticosan	Gangliósidos	Gramon
Cuadel	Diazepam	Labinca
Curansiex	Clorazepato	Flaminio

Marca registrada de la especialidad	Nombre genérico o farmacológico	Laboratorio
D		
Deaner 100	Deanol	Benitol
Deltateril	Carbamazepina	Volpino
Demolox	Amoxapina	Delta Farma
Demadar Forte	Desmetildiazepam	Lederle
Demolox	Amoxapina	Lederle
Depakene	A.Valproico	Abbott
Desconet	Diazepam	Luar
Diazebrum	Diazefonato	Montpellier
Diazepan Devese	Diazepam	Devege
Diazepan Sanitex	Diazepam	Drawer
Diazepina	Diazepam	Omega
Dilamet	Lormetazepam	Gramon
Dipezona	Diazepam	Omega
Dipezona Plus	Diazepam	Omega
Dislembral	Diazepam y Hioscina	Gramon
Dopagon	Lisurida	Schering
Dormicum	Midazolam	Roche
Dormonoct	Loprazolam	Hoechst
Dospan Pento	Pentoxifilina	Alet
Dramamine	Dimenhidrato	Lostaló
E		
Efasedan	Lorazepam	E.F.A.

Marca registrada de la especialidad	Nombre genérico o farmacológico	Laboratorio
Elepsin	Imipramina	Andrómaco
Emivox	Ondansetrona	Szabo
Emotival	Lorazepam	Armstrong
Enadine	Clorazepato	York
Enorden	Amilsuprida	Finadiet
Epamin	Fenitoína	Parke Davis
Equilibrane	Fluoxetina	Raffo
Equipaz	Prazepam	Parker Davis
Equisedin	Bromazepam	Lazar
Erodium	Bromperidol	Armstrong
Esanic	Idebenona	Volpino
F		
Fenergan	Prometazina	Elvetium
Flubioquim	Flunitrazepam	Bioquim
Flunitrazepam	Flunitrazepam	Landó
Fluozac	Bromazepam	Devege
Foltran	Zopiclona	Armstrong
Fordrim	Flurazepam	Montpellier
Foxetin	Fluoxetina	Gador
G		
Gardenal	Fenobarbital	Bayer
Glutasedan	Diazepam	Northia

Marca registrada de la especialidad	Nombre genérico o farmacológico	Laboratorio
Gradual	Diazepam	Richet
Gubex	Diazepam	Omega
Н		
Haloperidol Medipharma	Haloperidol	Medipharma
Halopidol	Haloperidol	Janssen
Halopidol Forte	Haloperidol	Janssen
1		
Idesole	Idebenona	Szabo
Imap	Fluspirileno	Janssen
Imovane	Zopiclona	Elvetium
Implicane	Tranilcipromina y trifluoperazina	Lacefa
Insomnium	Zopiclona	Gador
Isoptino	Verapamil	Hoechst
J		
Jumex	L-Deprenyl	Armstrong
Justum	Clorazepato	Labinca
K		
Kalmalin	Lorazepam	Montpellier
Kareon	Nortriptilina	lma
Karidium	Clobazam	Hoechst

Marca registrada de la especialidad	Nombre genérico o farmacológico	Laboratorio
Karile	Nortriptilina y perfenazina	Phoenix
L		
Lapenax	Clozapina	Sandoz
Lapsus Devege	Fluoxetina	Devege
Larodopa	L-dopa	Roche
Larpaz	Ketazolam	Volpino
Lebocar	L-dopa + carbidopa	Rontang
Lembrol	Diazepam	Gramon
Lentobis	Bromazepam	Teva-Tuteur
Lerivon	Mianserina	Organon
Levomepromazina Landó	Levomepromazina	Landó
Lexotanil	Bromazepam	Roche
Librax	Clordiazepóxido y clidinio	Roche
Litilent	Carbonato de litio	Domínguez
Logical	Acido valproico	Abbott
Loramet	Lormetazepam	Wyeth
Lorazepán Chobet	Lorazepam	Soubeiran- Chobet
Lorazepán Richet	Lorazepam	Richet
Lotoquis	Fenobarbital + fenitoína	Paylos
Lotoquis "S"	Fenobarbital + fenitoína	Paylos
Luminaletas	Fenobarbital	Bayer

Marca registrada	Nombre genérico	Laboratorio	
de la especialidad	o farmacológico		

#### M

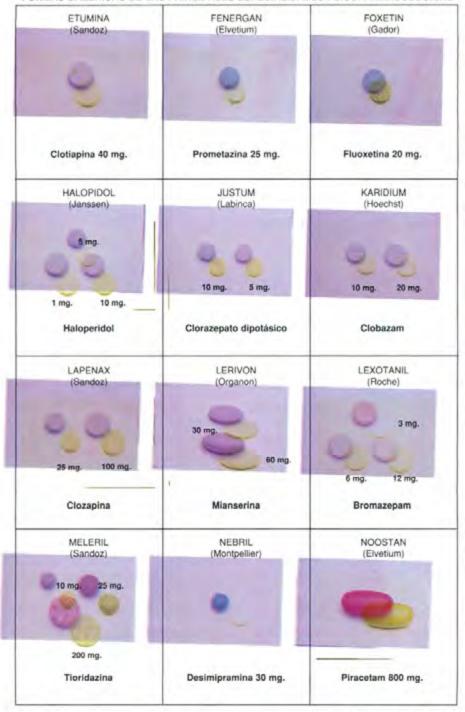
Roche Madopar L-Dopa + benserazida Meleril Tioridazina Sandoz Micranil Sumatriptan Phoenix Moderane Clorazepato Schering-Plough Clorazepato Modiur Ariston Mutabon Amitriptilina y Squibb perfenazina Mysoline Primidona I.C.I.Farma

## Ν

Nebril	Desimipramina	Montpellier
Nervistop	Diazepam	Ingram
Neuleptil	Properciazina	Elvetium
Neuleptil Minor	Properciazina	Elvetium
Neupax	Fluoxetina	Bagó
Neural	Bromazepam	Bioq-Arg
Neuriclor	Citidincolina	Gramon
Neuroactil	L-Acetilcarnitina	Bagó
Neurocine	Bifemelano	Armstrong
Neurozepam	Bromazepam	Labinca
Nic IMA	Lorazepam	I.M.A.
Nivelan	Sulpirida	Lacefa
Noostan	Piracetam	Elvetium

Marca registrada de la especialidad	Nombre genérico o farmacológico	Laboratorio .
Novidorm	Zopiclona	Sintyal
Nozinan	Levomepromazina	Elvetium
Nulastres	Bromazepam	Duncan
0		
O.C.M.	Clordiazepóxido	Gobbi-Novag
Octanyl	Bromazepam	Bagó
Orap-24	Pimozida	Janssen
P		
Parlodel	Bromocriptina	Sandoz
Parnate	Tranilcipromina	Schering-Plough
Piportyl L4	Pipotiazina	Elvetium
Plafonyl 5 y 10	Desimipramina + Clordiazepóxido	Montpellier
Plenisedan	Lorazepam	Agrand
Plidan	Diazepam	Roemmers
Prinox	Alprazolam	Andrómaco
Psiconeurin	Flunitrazepam	Teva-Tuteur
R		
Raysedan	Clordiazepóxido	Raymos
Reagin	Citidincolina	Baliarda
Rincal	Metildopa	Alet









Marca registrada de la especialidad	Nombre genérico o farmacológico	Laboratorio
Ritalina	Metilfenidato	Ciba-Geigy
Rivotril	Clonazepam	Roche
Rohypnol	Flunitrazepam	Roche
Rupediz	Diazepam	Bioquim
S		
Sabiden	Difenilalanina	Alet
Saceril	Fenobarbital, fenitoína, bromuro de potasio, cafeína y atropina	Sandoz
Saromet	Diazepam	Sintyal
Saromet Fulltime	Diazepam	Sintyal
Saurat	Fluoxetina	Armstrong
Sedatival	Lorazepam	Raffo
Sedatus	Bromazepam	Alet
Sidenar	Lorazepam	Syncro
Sinemet	L-dopa + carbidopa	Sidus
Sipcar	Bromazepam	Micro-Bernabó
Somlan	Flurazepam	Sintyal
Somnatrol	Estazolam	Abbott
Stelapar	Tranilcipromina + trifluoperazina	Schering-Plough
Stelazine	Trifluoperazina	Smith Kline
Surmontil	Trimiprimina	Elvetium
Survector 100	Amineptino	Servier-Inofar

Marca registrada	Nombre genérico	Laboratorio	
de la especialidad	o farmacológico		

# Т

Tamilán	Pemolina	Gador
Tapifen	Trazodone	Elvetium
Tegretol	Carbamazepina	Ciba-Geigy
Templane-R 200	Carbamazepina	Teva-Tuteur
Tencilan	Clorazepato	Finadiet
Tiapridal	Tiapride	Roussel
Tofranil	Imipramina	Geigy
Tolestan	Cloxazolan	Roemmers
Tranquinal	Alprazolam	Bagó
Transmetil	Adenosil-Metionina	Promeco
Trapax	Lorazepam	Wyeth
Trental 400	Pentoxifilina	Hoechst
Trisedan	Lorazepam	Dromicap
Trump	Bromazepam	Landó
Tryptanol	Amitriptilina	Sidus
Tunik	Adenosil-Metionina	Baliarda

# U

Urbadan	Clobazam	Roussel
Uxen retard	Amitriptilina	Lepetit

Marca registrada de la especialidad	Nombre genérico o farmacológico	Laboratorio
٧		
Valium	Diazepam	Roche
Victan	Loflazepato	Sanofi-Winthrop
Vipral	Sulpirida	Armstrong
Virosol	Amantadina	Phoenix
Х		
Xanax	Alprazolam	Upjohn
Z		
Zarontin	Etosuximida	Parke Davis
Zoloft	Sertralina	Pfizer



## INDICE ANALITICO

Acatisia, 134 Acetilcolina, 42 en la memoria, 551 en el sueño, 231 Acetilcolinesterasa, 42 Acidos, 5-hidroxiindolacético, 45 gammaaminobutírico (GABA), 49, 102, 177, 231, 396, 648 glutámico, 49 homovanílico, 37 ACTH, 51,254 Adenilciclasa, 32 Adenosina, 50 Adicciones, 731	Amilsuprida, 105 Amineptino, 317 Amitriptilina, 277, 299 Amoxapina, 281 AMP cíclico, 32, 42 Anfetamina, 443,444 Angustia, 173, 641 Ansiolíticos, 173 benzodiazepinas, 178 clasificación, 178 en niños, 460 efectos colaterales, 196 teorías de la ansiedad, 474 tratamiento, 220
a alucinógenos , 766 a anfetaminas, 766 a benzodiazepinas, 744 a cannabinoides, 771 a cocaína, 752 a codeína, 737 a crack, 752 a dextropropoxifeno, 737 a dextrometorfano, 738 a éxtasis, 751 a heroína, 736 a inhalantes, 780 a marihuana, 771 a morfina, 735	Antagonismos opiáceos, 468, 742 Anticíclicos, 393 Anticolinérgicos, 132, 613 Anticolinesterasas, 555 Anticonvulsivantes, 418 Antidepresivos, 253 en niños, 447 IMAO, 319 acciones, 319 clasificación, 321 combinación con tricíclicos, 330 efectos colaterales, 328 interacciones, 320, 363 mecanismos de acción, 336
a opioides, 735 a xantinas, 751 Adrenalina, 37 Agonistas dopaminérgicos, 139, 603 Agorafobia, 174 Agresividad, 217 Alfa-metildopa, 37 Alpidem, 215 Alprazolam, 210, 652 Alzheimer, enfermedad de, 546 Amantadina, 139, 616 Amiloidosis, en enfermedad de Alzheimer, 547	no-IMAO, 284 acciones, 281 clasificación, 277 combinación con IMAO, 330 efectos colaterales, 299 interacciones, 363 mecanismo de acción, 2281 tipo de respuesta, 362 tratamiento con, 362 vida media, 301 predictores de respuesta, 370 Antihistamínicos, 233, 463 Antiparkinsonianos, 137, 565

Antipsicóticos, 69	Bupropion, 317
acciones, 85	Buspirona, 217
atípicos, 111	Butirofenonas, 103
clasificaciones, 103	
de acción prolongada, 108	Cafeína, 751
de transición, 107	Cafeinismo, 751
efectos colaterales, 85	Carbamazepina, 418
en niños, 454	Carbonatio de litio, 393
extrapiramidalismos, 89	Carbidopa, 585
incisivos, 105	Catecolaminas, 37, 102
interacciones, 151	5-hidroxitriptófano, 349
manejo terapéutico, 151	5-hidroxitriptamina (véase Serotonina)
mecanismos de acción, 97	Ciclopirrolonas, 236
sedativos, 104	Ciclotímicos, trastornos, 3334, 393
síndrome neuroléptico maligno, 192	Citalopram, 316
típicos, 104	Citidincolina, 555
Aquinesias, 89	Clínica de día, psicofarmacología, 715
Asperberg, síndrome, 474	Clobazam, 178
Atención, trastornos por déficit de, 442,476	Clomipramina, 284
Autismo infantil, 474	Clonazepam, 213, 424, 652
Azapironas, 217	Clorazepato, 178
Azapironas, 217	Clordiazepóxido, 178
Raclofén 130	
Baclofén, 130	Clorpromizina, 125
Barbitúricos, 233	Clorprotixeno, 79
Beneficio secundario, 22	Clotiapina, 107
Bemperidol, 125	Clozapina, 112
Benzamidas, 111	Cociente litio intraeritrocitario, 395
Benzodiazepinas,	Colecistoquinina, 174, 645
acciones, 180	Cromosoma X-frágil, sindrome del, 472
clasificación, 194	71
de alta potencia, 210, 212	D1, receptor, 41, 88
dependencia 201, 744	D2, receptor, 41, 88
efectos adversos, 196	Dantrolene, 139
hipnóticas, 233	Déficit atencional, 442, 476
interacciones, 208	Demencias, 546, 624
ligandos endógenos, 188	Deprenyl, 319, 611
mecanismo de acción, 182	Depresión, 253
metabolización, 192	clasificación, 256
receptores, 186	D-fenilalanina, 349
supresión, 201, 744	Desimipramina, 284
tolerancia, 201	Desmetildiazepam, 194
Biodisponibilidad, 27	Dextroanfetamina, 442
Biotransformación, 27	Diabetes insípida por litio, 405
Biperideno, 137, 565	Diazepam, 178
Bipolar, trastorno afectivo, 254, 393	Difenhidramina, 467
Bromazepam, 178	Difenilhidantoína, 428
Bromocriptina, 139, 603	Dimenhidrinato, 463
Bromperidol, 125	Dimetiltriptamina, 45
Bufotenina, 45	Dimetoxifeniletilamina, 45
Bulimia nerviosa, 681	Disquinesias por antipsicóticos, 132

Dopamina, 41, 88, 98	Fluvoxamina, 315
Droperidol, 103, 695	Fosfatidilserina, 555
Efecto rebote, 202 Efecto residual, 203 Efectos colaterales, 56	Fototerapia, 350  GABA, véase ácido gammaaminobutírico Galactorrea, 145
por antidepresivos, 299, 328 por anticonvulsivantes, 423 por benzodiazepinas, 196 por litio, 399 por neurolépticos, 103	Gangliósidos, 555 Geriatría, tratamiento psicofarmacológico, 517 ansiedad, 526 demencia, 546
Electroconvulsivoterapia, electroterapia,	depresión, 532
electroshock, 381	eficacia, 521
Encefalinas, 51	farmacocinética, 523
Endorfinas, 51, 103	iatrogenia, 522
Enuresis, 447, 500	interacciones, 523
Escalas de evaluación, 62	seudodemencia, 538
en pediatría, 479, 481 Específicos, factores de tratamiento, 21 Espironolactona, 431	psicosis, 539 Gilles de la Tourette, enfermedad de, 492 GMP cíclico, 32, 398
Estazolam, 178 Esquizofrenia, 69 aspectos bioléctricos, 70	GTP, 32, 398 Haloperidol, 103
aspectos estructurales, 70	Hidantoína, 428
aspectos neuroquímicos, 80	Hidrato de cloral, 233
aspectos sintomatológicos, 69	Hidrazidas, 322
fases, 160	Hidrazinas, 322
tipos I y II, 69	Hidroxizina, 464
tratamiento, 151	Hiperactividad infantil, 442, 476
Estimulantes, 442	Hiperquinesia infantil, 442, 476
Evaluación de psicofármacos, 62	Hipnóticos, 227
Extrapiramidalismos, 132F	acciones, 179
Farmacodinamia, 27 Farmacocinética, 27	benzodiazepinas, 178 benzodiazepinas de alta potencia, 210 clasificación, 178
en geriatría, 521	no-benzodiazepinas, 215
en pediatría, 438	Histamina, 47, 232
Fenelzina, 319	Hormonas, 51
Fenfluramina, 486	liberadora de ACTH, 51
Fenilalanina, 349	liberadora de FSH-LH, 51
Feniletilamina, 258	liberadora de TSH, 51
Fenitoína, 428 Fenómeno on-off, 599 Fenotiazinas, 125	Idebenona, 55 IMAO, 319
Flufenazina, 109	Imidazopiridinas, 215
Flunitrazepam, 178, 233	Imipramina, 277
Fluoxetina, 312	Inhibidores,
Flurazepam, 178, 233	de la MAO-A, 321
Fluspirileno, 109	de la MAO-AB, 321

de la MAO-B, 321, 611 Neurolépticos (véase Antipsicóticos) Indoles, 46 Neuroleptización, 160 Inespecíficos, factores del tratamiento, 17 Neuromoduladores, 50 Insomnio, 242 Neuropéptidos, 51 Isocarboxazida, 322 Neurotransmisores, 36 Interacciones medicamentosas Niños y adolescentes, 436 de antidepresivos, 363 ansiolíticos, 460 de anticonvulsivantes, 423 antidepresivos, 447 de antipsicóticos, 151 anticonvulsivantes, 464 de benzodiazepinas, 208 antihistamínicos, 463 del litio, 412 antipsicóticos, 454 IRSS, 309 clonidina, 466 cromosoma X-frágil, 472 Ketazolam, 178 enuresis, 500 Kindling, fenómeno de, 646 estimulantes, 441 farmacología y framacocinética especí-L-acetilcarnitina, 555 fica, 438 Lactato de sodio, prueba de, 649 fenfluramina, 486 Lecitina, 555 intoxicación por plomo, 501 L-deprenyl, 321, 611 litio, 458 Levodopa, 585 retraso mental, 472 Levomepromazina, 103 trastornos. Litio, 393 ansiosos, 482 efectos secundarios, 399 del ánimo, 487 mecanismo de acción, 395 del desarrollo, 472 tratamiento con, 408 esquizofrénicos, 489 obsesivo-compulsivo, 485 Loflazepato, 178 Loprazolam, 234, 235 por conductas perturbadoras, 476 Lorazepam, 178 por déficit de atención con hiperacti-Lormetazepam, 178 vidad (TDAH), 476 Loxapina, 103 por sueño, 495 LSD 25, 767 por tics, 492, tratamiento, principios generales, 437 Tourette, sindrome de la, 492 Manía, 430 Maníaco, switch, 362 Nitrazepam, 178 Maprotilina, 277 Noanalépticos, 555 Noradrenalina, 37 Marihuana, 771 Medazepam, 178 Nortriptilina, 277 Memoria, 521, 546 Noxiptilina, 277 Metildazepam, 178 Metilfenidato, 443, 444 Obsesivos, trastornos, 661 Metionina, sulfoadenosil, 349 Oncogén, teoría del, 178 Opioides, neuropéptidos, 232 Metoxifeniletilglicol (MOPEG), 38, 254 Mianserina, 306 Oxazepam, 178 Midazolam, 233 Oxazolam, 178 Moclobemida, 336 Oxacarbazepina, 427 Naltrexone, 468, 742 Pánico, desorden, 641 Naloxona, 742 agentes panicogénicos, 175 Neurohormonas, 51 teorías, 174, 641

tratamientos, 652	Sueño, 227
Parkinson,	clasificación, 242
enfermedad de, 565	neurofisiología, 228
síndrome de, por neurolépticos, 132	neurotransmisores facilitadores, 231
Paroxetina, 316	neurotransmisores inhibidores, 231
Pemolina, 443, 444	tratamientos, 233, 249
	trastomos, 227
Penfluridol, 108	Sulpirida, 103
Pentoxifilina, 555	Sultoprida, 105
Perfenazina, 103	
Pimozida, 108	Temazepam, 178
Pipotiazina, 108	Temblores,
Piracetam, 555	por litio, 399
Positrónica, tomografía, 70, 645, 681, 733	por neurolépticos, 89, 92
Prazepam, 178	en la enfermedad de Parkinson, 565
Precursores de neurotransmisores, 349	Tetrahidrocannabinol (véase Marihuana)
Prescripción de psicofármacos, 22	Tics, 492
Privación de sueño, 349	Tiopental, 698
Proclorperazina, 125	Tioridazina, 107
Promazina, 125	Tiotixeno, 125
Prometazina, 125	Tiramina, 319
Prospecto de envase de psicofármacos, 56	Tourette, síndrome de, 492
Protriptilina, 279	Transcilpromina, 319
Psicoestimulantes, 22	Transducción celular, 32
Psicofarmacología, 22	Trazodone, 304
definición, 22 en clínica de día, 715	Triazolam, 178, 233 Tricíclicos, 284
experimental, 27 factores específicos, 27	Trifluoperazina, 277 Trihexifenidilo, 132, 613
factores inespecíficos, 22	Trimipramina, 279
historia clínica, 27	Triptófano, 233, 349
Psicoterapia y psicofarmacología, 17	Improveno, 200, 549
, steering y percentages, 1.	Vacaciones, período de, con antipsicóticos,
Rebrote psicótico, recaída, 156, 164	156
Recaptación, 29	Valproico, ácido, 426
Receptores, 29	Valpromide, 426
Resonancia magnética nuclear, 70	Verapamil, 428
Retraso mental, 472	Viloxazina, 279
Risperidona, 117	
•	Xantinas, 751
Serenics, 217	
Serotonina, 42, 98, 231, 274	Zimelidina, 315
Sertralina, 314, 410, 657	Zopiclona, 236
Seudodemencia, 538	Zolpidem, 215, 240



## BIBLIOTECA DE PSICOLOGÍA, PSIQUIATRÍA Y PSICOTERAPIA (cont.)

- 114. M.D. LeBow: Obesidad infantil.
- 115. M. Knobel: Psicoterapia breve.
- L. Ricón, S. Di Segni y col.: Problemas del campo de la salud mental.
- E. Torras de Bea: Entrevista y diagnóstico.
- 118. L. Ricón y col.: Otros caminos.
- J. Poch y otros: La consulta en psicología clínica.
- L. Farré y otros: Psicoterapia psicoanalítica focal y breve.
- O. Stevenson: La atención al niño maltratado.
- 122. A. Musacchio de Zan, A. Ortiz Frágola y otros: Drogadicción.
- H. Fernández Alvarez: Fundamentos de un modelo integrativo en psicoterapia.
- 124. P. Cahn y otros: Psida.
- 125. J. Manzano y F. Palacio-Espasa: Las terapias en psiquiatría infantil y en psicopedagogía.
- J.D. Guy: La vida personal del psicoterapeuta.
- A.T. Beck y otro (comps.): Terapia cognitiva de los desórdenes de la personalidad.

- J. Safran y Z. Segal: El proceso interpersonal en la terapia cognitiva.
- G. Caplan: Aspectos preventivos en la salud mental.
- A.T. Campo: Teoría, clínica y terapia psicoanalítica 1957-1991.
- E. Bianchi: El reinicio social como proceso de ayuda.
- G. Feixas y M.T. Miró: Aproximaciones a la psicoterapia.
- 133. V. Guidano: El self en proceso.
- V. Bruce y F.R. Green: Percepción visual.
- 135. L. Cancrini: El vaso de Pandora.
- N. Fejerman y otros: Autismo infantil y otros trastornos del desarrollo.
- Pérez Pereira: El desarrollo psicológico de los niños ciegos en la primera infancia.
- J. Sobral y otros: Manual de psicoterapia jurídica.
- J. Moizeszowicz: Psicofarmacología psicodinámica III.
- J. Corsi (comp.): Violencia familiar.

Se terminó de imprimir en el mes de agosto de 1996 en GRÁFICA MP.S S.R.L. Santiago del Estero 338 - Lanús La formación científica de Julio Moizeszowicz, que abarca por una parte el campo de las neurociencias y por otra el del psicoanálisis y la psiquiatría dinámica, le permite tener una amplitud de pensamiento interdisciplinario cada vez más necesario en el campo de la salud y de la enfermedad mental.

"Este libro, compuesto por un grupo de capítulos que trata de los distintos tipos de psicofármacos y otro que desarrolla temas de terapéutica psicofármacológica, con gran sentido práctico brinda información cruzada que cubre diferentes aspectos complementarios de las problemáticas que debe abordar el psiquiatra dinámico, el conocimiento de los diferentes psicofármacos, la psicofármacología de las distintas etapas vitales, los tipos de patología que requieren tratamiento psicofármacológico y el uso de psicofármacos en los diferentes momentos del proceso terapéutico, tales como la urgencia psiquiátrica y la modalidad asistencial constituída por las terapias que se deben implementar en un contexto institucional ambulatorio." (Del prólogo de Jorge García Badaracco.)

Psicología, Psiquiatría y Psicoterapia Esta tercera edición de *Psicofarmacología psicodi*námica, ampliada y corregida, es un texto de gran utilidad para los profesionales relacionados con la salud mental.

Los capítulos se han dividido según los grupos de drogas que actúan clínicamente, y se hizo menor hincapié en las diferencias químicas. Además, se han actualizado los mecanismos de acción, los efectos clínicos terapéuticos y secundarios y las diversas formulaciones galénicas, que se incluyen alfabéticamente en un vademécum.

Asimismo, en esta edición se otorga considerable importancia a las aplicaciones clínicas de los nuevos psicofármacos y se incluyen capítulos especiales sobre pediatría, geriatría (en especial los avances sobre demencias degenerativas) y sobre los trastornos de pánico y obsesivo-compulsivos, bulimia nerviosa, urgencias psiquiátricas, adicciones y el uso de este tipo de medicamentos en pacientes que asisten a clínica de día.

1.13

