

VIII TRATAMIENTO PSICOFARMACOLOGICO

DR. STEVEN E. HYMAN

DR. NED. H. CASSEM

A partir de 1949, con el descubrimiento de que el litio tenía propiedades antimaníacas, el tratamiento farmacológico ha transformado la práctica de la psiquiatría. Además, el desarrollo de fármacos psicoterapéuticos relativamente seguros y eficaces ha hecho posible que el médico general trate un número considerable de pacientes con trastornos de depresión y de ansiedad. Existen diversos grupos de agentes psicofarmacológicos. Los antidepresivos y los ansiolíticos son los fármacos que los médicos generales pueden prescribir con mayor frecuencia. Para los antidepresivos existen dos grupos de normas clínicas prácticas: una preparada por la *American Psychiatric Association* (Asociación americana de psiquiatría de los EUA, n. del t.) para el tratamiento de la depresión mayor en los adultos y otra elaborada por el Departamento de salud y servicios humanos de los Estados Unidos para el tratamiento primario de la depresión.¹⁻³ El litio y los fármacos antipsicóticos son útiles para el tratamiento del trastorno bipolar y de los trastornos psicóticos, como la esquizofrenia; sin embargo, por lo menos para el tratamiento inicial de estos padecimientos, es recomendable enviar a los pacientes con el psiquiatra, que se especializa en estos trastornos.

Fármacos antidepresivos

Considerando la gran variedad de trastornos para los cuales son eficaces los fármacos antidepresivos, el término antidepresivo se ha convertido en una denominación inapropiada. Los antidepresivos comprenden un grupo heterogéneo de compuestos, de los cuales casi todos son eficaces en el tratamiento de la depresión unipolar y bipolar y del trastorno de pánico. Muchos antidepresivos también han demostrado ser eficaces en el tratamiento del dolor neuropático^{4,5} y posiblemente en la profilaxia de la migraña. Un subgrupo de estos compuestos, que tiene efectos relativamente selectivos sobre la neurotransmisión serotoninérgica, es eficaz en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo.^{6,7} También se ha demostrado que los antidepresivos tienen eficacia por lo menos parcial en la bulimia,⁸ en el trastorno de hiperactividad infantil con disminución de la atención y en varios trastornos psiquiátricos. Este amplio espectro de eficacia no indica una relación fisiopatológica entre los trastornos tratados; más bien, refleja las diversas funciones de los neurotransmisores monoaminas en el sistema nervioso central.

Los antidepresivos han sido divididos en tres clases químicas con base en sus estructuras y acciones neurofarmacológicas [ver tabla 1]. El primer grupo de compuestos incluye los antidepresivos tricíclicos y compuestos cíclicos relacionados, que inhiben la recaptura sináptica y, por tanto, la inactivación de la norepinefrina y la serotonina.¹ El segundo grupo de compuestos, que inhiben en forma selectiva la recaptura de serotonina, incluye a la fluoxetina, el sertraline, la paroxetina,² y el fluvoxamine, y difieren mucho de los antidepresivos tricíclicos en su perfil de efectos adversos y, en cierto grado, en el espectro de pacientes que

puede beneficiarse con su uso. El bupropión y la trazodona constituyen el tercer grupo, llamados con frecuencia los antidepresivos atípicos. Los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) constituyen el cuarto tipo de antidepresivos.

Tabla 1 Antidepresivos

Grupo y fármaco	Efecto sedante	Efecto anticolinérgico	Grado de hipotensión ortostática	Efecto arritmogénico	Dosis ideal (mg/día)	Rango de la dosis (mg/día)
Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina	Fluoxetina	Bajo	Muy bajo	Muy bajo	20	10-80
	Paroxetina	Bajo	Muy bajo	Muy bajo	20	10-50
	Sertraline	Bajo	Muy bajo	Muy bajo	100-150	50-200
Compuestos tricíclicos y cíclicos relacionados*	Amitriptilina	Alto	Muy alto	Alto	150-200	75-300
	Amoxapina	Bajo	Bajo	Moderado	150-200	75-300
	Clomipramina	Alto	Alto	Alto	150-200	75-300
	Desimpramina	Bajo	Bajo	Moderado	150-200	75-300
	Doxepin	Alto	Moderado	Moderado	150-200	75-300
	Imipramina	Moderado	Moderado	Alto	150-200	75-300
	Maprotilina	Moderado	Bajo	Moderado	150-200	75-225
	Nortriptilina	Bajo	Bajo	El menor de los tricíclicos	75-100	40-150
	Protriptilina	Bajo	Alto	Bajo	30	15-60
	Trimipramina	Alto	Moderado	Moderado	150-200	75-300
Agentes atípicos	Bupropion	Bajo	Muy bajo	Muy bajo	300	200-450
	Trazodona ⁺	Alto	Muy bajo	Alto	400	150-600
Inhibidores de la monoaminoxidasa	Isocarboxacida	Bajo	Muy bajo	Alto	20-50	30-60
	Fenelcine	Bajo	Muy bajo	Alto	45-60	30-90
	Tranilcipromina	Bajo	Muy bajo	Alto	30	20-90

* Todos los compuestos tricíclicos y cíclicos relacionados tienen un potencial arritmogénico bien establecido.

+ La trazodona se ha asociado con arritmias cardíacas.

Se desconoce el mecanismo preciso por el cual estos fármacos alivian la depresión, aunque parecen actuar al afectar la neurotransmisión noradrenérgica, la neurotransmisión serotoninérgica, o ambas. Después de que la noradrenalina y la serotonina son liberadas de la sinapsis, su acción termina en gran parte por la recaptura de las neuronas presinápticas. La noradrenalina y la serotonina libres son degradadas en el citoplasma neuronal por la monoaminoxidasa. Los antidepresivos cíclicos inhiben sobre todo la recaptura de la noradrenalina, la serotonina o ambas, y aumentan de esta manera sus concentraciones sinápticas. La fluoxetina, la paroxetina y el sertraline inhiben de manera selectiva la recaptura de serotonina. Los inhibidores de la MAO aumentan la acción de la noradrenalina y la serotonina al bloquear su catabolismo intracelular.

Al principio, con base en estas observaciones, se consideró la posibilidad de que los antidepresivos actuaban al aumentar la cantidad de noradrenalina y la serotonina en las sinápsis. Sin embargo, este supuesto mecanismo no ha sido demostrado.⁹ La observación más importante no explicada por esta hipótesis simple es el tiempo de evolución para la mejoría clínica. Neurobiológicamente, el bloqueo de la recaptura o la inhibición de la MAO ocurre en forma inmediata después de la administración de fármacos antidepresivos; sin embargo, la mejoría clínica no suele ser evidente en dos a cuatro semanas. Por lo tanto, en la actualidad la investigación se enfoca a los cambios de adaptación de aparición lenta dentro de las neuronas, que pueden ocurrir en respuesta a la facilitación inicial de la neurotransmisión por monoaminas. Los factores iniciales propuestos para los cambios de adaptación relativos incluyen la hiporregulación de los receptores de neurotransmisores; sin embargo, esto aún constituye un campo activo de investigación.

COMPUESTOS TRICICLICOS Y ANTIDEPRESIVOS RELACIONADOS

La selección de un antidepresivo para un paciente determinado se basa en la eficacia conocida del compuesto para el trastorno que presenta el paciente y en los efectos colaterales del fármaco. Los criterios para la selección de medicamentos se describen más adelante, aunque en la práctica médica general los agentes de primera elección en la depresión mayor incluyen uno de los antidepresivos que inhiben en forma selectiva la recaptura de serotonina, como la fluoxetina o quizá el antidepresivo atípico bupropión. Para los pacientes que no toleran estos medicamentos la primera elección será un antidepresivo tricíclico con menor efecto anticolinérgico, como la desimipramina o la nortriptilina. La imipramina, antidepresivo cíclico con moderado efecto anticolinérgico y sedante, es el antidepresivo menos caro. Debido a la necesidad de restricciones en la dieta, los inhibidores de la MAO se reservan por lo general para los pacientes con depresiones resistentes al tratamiento o depresiones atípicas. Todos los antidepresivos parecen tener la misma eficacia si se utilizan en las dosis adecuadas.

Prescripción de antidepresivos cíclicos

La dosis inicial de antidepresivos cíclicos debe ser relativamente baja para reducir al mínimo la aparición de efectos adversos. La dosis inicial de la mayoría de los antidepresivos tricíclicos es de 25 a 50 mg/día; en los ancianos se administran dosis menores (v.gr., 10 mg/día). La nortriptilina y la protriptilina son más potentes que los otros antidepresivos tricíclicos; la dosis inicial de nortriptilina suele ser de 10 a 25 mg/día y la de protriptilina de 5 a 10 mg/día. La dosis se incrementa en forma gradual (v.gr., en 25 a 50 mg/semana para la mayoría de los agentes tricíclicos) hasta obtener la dosis terapéutica. Cuando ocurren efectos colaterales, la dosis debe aumentarse con más lentitud. En pacientes ambulatorios la dosis terapéutica suelen lograrse en

términos de dos a tres semanas [*ver tabla 1*].

Los antidepresivos tricíclicos pueden administrarse en una sola dosis diaria por la noche, a menos que el medicamento cause insomnio (que puede ocurrir, por ejemplo, con la protriptilina y la desipramina) o que ocurran efectos colaterales como resultado de las concentraciones máximas que se desarrollan con la dosis diaria única. Aunque algunos pacientes comienzan a sentirse mejor durante la primera semana de tratamiento, el efecto benéfico máximo puede tardar dos a seis semanas en presentarse. Para mejorar la aceptación del tratamiento debe informarse a los pacientes que no esperen un efecto terapéutico inmediato y que los antidepresivos no son eficaces cuando se utilizan por razón necesaria.

Cuando los síntomas no han mejorado lo suficiente después de cuatro semanas de tratamiento con la dosis inicial [*ver tabla 1*], ésta debe aumentarse con lentitud hasta que se observe el efecto terapéutico. Si los pacientes no mejoran con la administración de dosis altas, sobre todo cuando los efectos colaterales son leves, pueden existir problemas de cumplimiento del tratamiento, absorción o metabolismo rápido. La medición de las concentraciones plasmáticas de imipramina, desipramina y nortriptilina pueden ser útiles como guía para tomar decisiones relacionadas con el tratamiento. Por lo general, cuando se administra imipramina las concentraciones plasmáticas deben ser mayores de 225 ng/ml; este valor se calcula al sumar las concentraciones plasmáticas de imipramina y las de su metabolito desipramina. Cuando se administra desipramina las concentraciones plasmáticas deben ser mayores a 125 ng/ml y el rango terapéutico de la nortriptilina es de 50 a 150 ng/ml.¹⁰ Los datos que correlacionan las concentraciones plasmáticas con la eficacia de otros agentes tricíclicos son insuficientes para formular recomendaciones.

Los pacientes que sufren depresión mayor acompañada de síntomas psicóticos tienen poca probabilidad de que respondan sólo a un antidepresivo. Estos pacientes deben ser tratados con un antidepresivo cíclico en combinación con un fármaco antipsicótico o con tratamiento electroconvulsivo.¹¹

Suspensión de los antidepresivos cíclicos

La depresión mayor tiende a recurrir y menos de la mitad de los pacientes sufren solo un episodio. En los pacientes que no han tenido episodios previos múltiples o alguno ocurrido antes de dos años y medio³ de la depresión actual, los antidepresivos pueden retirarse en forma gradual y llegar a suspenderse seis meses después de la remisión total de los síntomas. Para evitar síntomas de supresión, los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la MAO deben suspenderse durante un periodo de cuatro semanas. Aunque no existen evidencias firmes de que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina o los antidepresivos atípicos⁴ deban suspenderse en forma gradual, se justifica reducir la dosis en forma progresiva en dos a cuatro semanas. La vigilancia cuidadosa de la recurrencia de los síntomas ayuda a asegurar una remisión estable. Los episodios previos múltiples o alguno previo que haya ocurrido menos de dos y medio años antes de la depresión actual sugieren la necesidad de un tratamiento más prolongado. Anteriormente se pensaba que las dosis de antidepresivos menores que las dosis terapéuticas iniciales eran suficientes como tratamiento de mantenimiento; sin embargo cada vez es más evidente que la dosis de mantenimiento no debe ser menor a la dosis efectiva inicial.¹² En un estudio doble ciego bien diseñado, la dosis diaria de 200 mg de imiprimina combinada con psicoterapia interpersonal mensual fue muy eficaz para evitar recurrencias.¹²

Los datos acerca de la duración óptima del tratamiento para el trastorno de pánico son insuficientes. Muchos médicos recomiendan una prueba de suspensión del medicamento después de que el paciente no presenta síntomas durante seis meses. Sin embargo, las recurrencias son frecuentes y a menudo es necesario el tratamiento a largo plazo. No se sabe que la administración prolongada de antidepresivos en la depresión mayor no bipolar y en el trastorno de pánico produzca efectos nocivos. Una posible excepción es la amoxapina, que tiene propiedades de antagonista dopaminérgico y puede causar disquinesia tardía con el uso prolongado. En vista de que los pacientes que requieren tratamiento a largo plazo no pueden ser identificados al principio, es mejor comenzar el tratamiento con otro fármaco.

Por lo general, es preferible disminuir en forma gradual la dosis de antidepresivos cíclicos en lugar de suspenderlos de inmediato, ya que un número pequeño de pacientes tendrán síntomas de supresión, incluyendo malestar general, calosfríos, coriza y mialgias. Estos síntomas son atribuidos a la hipersensibilidad del sistema colinérgico.¹³

Efectos colaterales de los antidepresivos cíclicos

Los efectos colaterales más frecuentes que producen los antidepresivos cíclicos son síntomas anticolinérgicos [ver tabla 1]. Los efectos anticolinérgicos leves más comunes incluyen xerostomía, ciclopegia, taquicardia leve y constipación. Los efectos más severos incluyen retención urinaria, íleo y delirio. El delirio anticolinérgico ocurre en pacientes de edad avanzada, incluso con dosis terapéuticas. La toxicidad anticolinérgica grave suele ser resultado de la administración de varios fármacos entre los cuales más de uno es anticolinérgico. Además de los antidepresivos cíclicos, los fármacos con acción anticolinérgica que suelen prescribirse más incluyen agentes antiespasmódicos y antidiarreicos, fármacos antipsicóticos de baja potencia (sobre todo tioridacina), muchos medicamentos antiparkinsonianos, antihistamínicos, medicamentos utilizados en el tratamiento del vértigo y medicamentos autorrecetados para dormir.

Los antidepresivos cíclicos también ocasionan efectos colaterales cardiovasculares. La hipotensión ortostática es muy frecuente y puede ser peligrosa sobre todo en los ancianos, que tienen mayor riesgo de fracturas si sufren caídas. Debe recomendarse a todos los pacientes que toman antidepresivos cíclicos (así como el compuesto atípico trazodona) que se levanten poco a poco cuando están acostados. La hipotensión ortostática se manifiesta incluso con dosis muy bajas de antidepresivos tricíclicos y es posible que no mejore en forma importante con la reducción de la dosis. El riesgo de hipotensión ortostática intolerable con el uso de imipramina es de siete por ciento en pacientes sanos, 33 por ciento en enfermos con bloqueo de rama y 50 por ciento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.¹⁴ Además, los antidepresivos cíclicos producen efectos semejantes a la quinidina sobre la conducción cardíaca. Tienden a retrasar la despolarización auricular y ventricular, lo que produce aumento en los intervalos PR, QRS y QTc (corregido para la frecuencia cardíaca) y disminución en la amplitud de la onda T.¹⁵ Parece que los pacientes con bloqueo de rama izquierda del haz de His, bloqueo bifascicular o prolongación muy importante del intervalo QT, tienen mayor riesgo de presentar toxicidad cardíaca grave. Los antidepresivos cíclicos no producen efectos de importancia clínica sobre la conducción cardíaca. En pacientes con corazones sanos casi no existe riesgo de toxicidad cardíaca por estos medicamentos. Los agentes cíclicos de segunda generación, maprotilina y amoxapina, no parecen tener un mayor margen de seguridad cardíaca que los primeros antidepresivos. Cuando estos

fármacos están contraindicados por el estado cardiológico del paciente, resultan una alternativa la fluoxetina, el bupropión, el sertraline y el tratamiento electroconvulsivo.

Otros efectos colaterales incluyen disfunción sexual, diaforesis, mayor riesgo de crisis convulsivas y, en raras ocasiones, reacciones de hipersensibilidad.

Los ancianos a menudo presentan efectos colaterales tóxicos cuando son tratados con las dosis recomendadas para adultos, ya que tienen mayor sensibilidad a los efectos anticolinérgicos de los agentes psicotrópicos y a otros efectos mediados por receptores, que los pacientes más jóvenes. Las causas de esta mayor sensibilidad no son bien conocidas. Además, la velocidad del metabolismo hepático de los antidepresivos cíclicos es más lenta en los ancianos,¹⁶ y estos pacientes tienen mayor riesgo de sufrir enfermedades cardíacas. Por lo tanto, los fármacos de elección en este grupo de edad son los antidepresivos con menores efectos anticolinérgicos [ver tabla 1]. Debe administrarse la tercera parte o la mitad de la dosis recomendada para adultos normales. En vista de que el tiempo requerido para alcanzar una concentración sérica en estados de equilibrio es prolongado en los ancianos, los cambios en la dosis deben realizarse en forma más gradual que en los individuos más jóvenes.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina incluyen a la fluoxetina, el sertraline y la paroxetina, así como la fluvoxamina, que ha sido autorizada en forma reciente por la *Food and Drug Administration* de los EUA.⁵ Comparados con los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina tienen poco efecto sobre la recaptura de noradrenalina. La relación entre esta selectividad y su mecanismo de acción no es clara. Sin embargo, parece ser que se requiere una inhibición potente de la recaptura de serotonina para su eficacia en el padecimiento obsesivo-compulsivo. Aunque la experiencia con estos fármacos es limitada en el tratamiento de los pacientes con depresión severa, han demostrado ser muy útiles para tratar pacientes externos con depresión. Estos medicamentos no tienen efectos anticolinérgicos, no causan hipotensión postural ni retrasan la conducción cardíaca, y no parecen tener un efecto importante sobre el umbral convulsivo. También parecen ser mucho menos peligrosos cuando se ingiere una sobredosis que los tricíclicos y los antidepresivos cíclicos relacionados. Además, al igual que el bupropión pero a diferencia de los antidepresivos cíclicos, no provocan incremento de peso. Sus desventajas incluyen interacciones farmacocinéticas adversas, que son más importantes con la fluoxetina, y efectos adversos como insomnio, inquietud, cefalea, náusea y diarrea. Su eficacia y perfil de efectos adversos relativamente benigno ha permitido su rápida aceptación en la práctica médica general. De hecho, muchos clínicos experimentados usan los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina como medicamento de elección en el tratamiento de los pacientes con depresión mayor.

Fluoxetina

La fluoxetina es eficaz en el tratamiento de la depresión mayor. Los informes preliminares indican que la fluoxetina puede ser eficaz, por lo menos a corto plazo, para la distimia.¹⁷ También es una alternativa útil a los inhibidores de la MAO en el tratamiento de la depresión atípica y es un fármaco antipánico eficaz.

La dosis inicial de fluoxetina suele ser de 20 mg/día. Por lo general se administra en una sola dosis por la mañana, en vista de que en muchos pacientes produce un efecto estimulador. Pueden administrarse dosis mayores de 20 mg en dos dosis divididas, administrando la segunda dosis durante la tarde. Aunque por lo general los efectos favorables aparecen en término de dos a cuatro semanas, pueden presentarse durante el lapso de dos meses. Además, la fluoxetina tiene una vida media muy larga. Por estas razones, en la depresión mayor la dosis inicial no debe aumentarse hasta que hayan transcurrido cuatro semanas de tratamiento. Algunos pacientes responden al tratamiento con dosis tan pequeñas como 5 mg/día. Por consiguiente, los pacientes que presentan efectos colaterales severos con dosis de 20 mg/día pueden reducir la dosis tomando sólo una parte de la cápsula de 20 mg o, por la vida media tan larga del fármaco, una cápsula cada tercer día. Los pacientes con trastornos de pánico deben recibir dosis iniciales muy bajas, ya que tienden a ser muy sensibles a los efectos colaterales de la fluoxetina. Pueden ser necesarias dosis hasta de 60 a 80 mg/día en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo⁷ y la bulimia, pero sólo en raras ocasiones para la depresión.

Los efectos colaterales asociados con la administración de fluoxetina (v.gr., agitación psicomotriz, insomnio e inquietud) pueden simular acatisia producida por neurolépticos, que se manifiesta como un deseo incontrolable de moverse. Los efectos colaterales pueden controlarse con la disminución de la dosis o con la administración temporal de una benzodiacepina. Por ejemplo, el clonacepam se administra en dosis de 0.25 a 0.50 mg dos veces al día para aliviar los síntomas parecidos a la acatisia. Algunos médicos han encontrado que la administración de trazodona (en dosis de 50 mg por la noche) es más eficaz que las benzodiacepinas en el insomnio producido por fluoxetina. Un pequeño número de pacientes pueden sentirse sedados por la fluoxetina.

Otros efectos colaterales producidos por la fluoxetina incluyen náusea, anorexia, cefalea, diarrea, retraso en la eyaculación y anorgasmia. La fluoxetina puede precipitar el desarrollo de manía en pacientes con trastorno bipolar. Un estudio muy divulgado, que sugirió que la administración de fluoxetina se asociaba con una intensa preocupación de suicidio,¹⁸ no ha sido confirmado en análisis posteriores. Cuando se emplea cualquier antidepresivo, pueden aparecer o empeorar las ideas suicidas en un pequeño porcentaje de los pacientes al comenzar el tratamiento. Por lo tanto, es importante continuar preguntando sobre ideas suicidas durante todo el seguimiento.

La fluoxetina es un inhibidor potente de las enzimas microsomales hepáticas y aumenta en forma significativa las concentraciones plasmáticas de muchos medicamentos que se metabolizan en el hígado, incluyendo los antidepresivos tricíclicos. No debe administrarse junto con inhibidores de la MAO y, por su vida media prolongada, debe suspenderse cinco semanas antes de comenzar la administración de inhibidores de la MAO.

Sertraline

El sertraline, al igual que la fluoxetina, es un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina que parece ser eficaz en el tratamiento de la depresión mayor,¹⁹ y tiene efecto anticolinérgico poco potente. Aunque no existe gran experiencia con este fármaco, tampoco parece tener efectos colaterales cardiovasculares, y es posible que sea menos peligroso que los antidepresivos cíclicos o que los inhibidores de la MAO en caso de sobredosis. No provoca aumento de peso. La vida media de este medicamento es de alrededor de 25 horas, y tiene un metabolito activo con vida media de 60 a 70 horas. Al parecer se asocia con menos interacciones

farmacológicas que la fluoxetina.

El sertraline se administra en una dosis diaria, que varía de 50 a 200 mg. La dosis inicial es de 50 mg/día, y se aumenta a por lo menos 100 mg/día en los adultos sanos. Sus principales efectos colaterales son náusea, diarrea, agitación y disfunción sexual (principalmente eyaculación tardía o anorgasmia). El sertraline puede precipitar estados de manía. No debe emplearse junto con inhibidores de la MAO y se recomienda un periodo de suspensión de medicamentos de solo 14 días antes de iniciar estos últimos.

Paroxetina

La paroxetina, un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina autorizado recientemente, ha demostrado ser eficaz para la depresión mayor en estudios clínicos, pero su eficacia en casos más graves aún requiere ser establecida. Sus efectos adversos son semejantes a los de otros inhibidores de serotonina e incluyen insomnio o somnolencia, náusea, astenia, temblor y eyaculación tardía o anorgasmia. La paroxetina tiene una vida media de 24 horas y no tiene metabolitos activos. A diferencia de la fluoxetina y el sertraline, se secreta en concentraciones altas en la leche materna. Este medicamento inhibe las enzimas citocromo P₄₅₀ menos que la fluoxetina pero más que el sertraline, por lo que es de esperarse que ocasione ciertas interacciones farmacológicas. Al igual que otros inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina,⁶ la paroxetina puede precipitar manía. No debe administrarse a pacientes que reciban un inhibidor de la MAO y debe suspenderse dos semanas antes de prescribir un medicamento de este tipo.

La paroxetina suele iniciarse en una sola dosis de 20 mg/día por la mañana. Sin embargo, los pacientes ancianos o con disfunción hepática o renal seria deben recibir solo 10 mg al día. Para los pacientes que no mejoran después de cuatro semanas la dosis puede aumentarse de 10 en 10 mg hasta una dosis máxima de 40 mg/día en pacientes de 70 o más años de edad⁷ y de 50 mg/día en adultos más jóvenes.

ANTIDEPRESIVOS ATÍPICOS

Bupropión

El bupropión, que tiene una estructura relacionada con las anfetaminas, ha resultado eficaz en el tratamiento de la depresión.²⁰ Tiene baja actividad anticolinérgica, no ocasiona hipotensión postural, ni produce efectos importantes sobre la conducción cardíaca. Al igual que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, no tiende a causar aumento de peso, y tiene menos probabilidad de asociarse con disfunción sexual.

Por lo general, la dosis inicial que reciben los pacientes es de 100 mg dos veces al día. La dosis se aumenta a 100 mg tres veces al día el día 4. El efecto antidepresor se manifiesta después de dos a cuatro semanas. Poco después del inicio del tratamiento pueden aparecer agitación psicomotriz, inquietud, insomnio y ansiedad. Cuando ocurren estos efectos colaterales se disminuye la dosis temporalmente o se administra una benzodiacepina durante una o dos semanas. Cuando la depresión no mejora con las dosis convencionales, es necesario administrar dosis hasta de 450 mg/día. En vista de que la administración de bupropión se asocia

con un riesgo alto de crisis convulsivas, se recomienda que la dosis diaria total no sea mayor de 450 mg y que ninguna dosis individual sea mayor de 150 mg; la dosis de 150 mg no debe administrarse más seguido de cada seis horas.

Además de las crisis convulsivas, otros efectos colaterales incluyen ataxia, mioclonos y distonías. El bupropión también puede producir síntomas psicóticos, aunque la incidencia de esta complicación parece ser baja. Al igual que otros antidepresivos, el bupropión puede precipitar el desarrollo de manía; sin embargo, los datos preliminares indican que este fármaco tiene menor probabilidad de producir ciclamiento rápido en comparación con otros antidepresivos. El bupropión no está aprobado en pacientes con anorexia y bulimia, en vista de que se ha publicado que estos pacientes tienen una incidencia muy alta de crisis convulsivas producidas por bupropión. Tampoco debe administrarse en combinación con inhibidores de la MAO.

Trazodona

La trazodona es un compuesto antidepresivo sedante con baja actividad anticolinérgica. Su principal efecto colateral cardiovascular es la hipotensión postural, que puede ser severa. Aunque no tiene efectos semejantes a la quinidina, puede agravar la actividad ventricular ectópica.²¹ Parece ser más seguro que los antidepresivos cíclicos o que los inhibidores de la MAO en caso de sobredosis. Algunos médicos continúan dudando si es tan eficaz como los antidepresivos tricíclicos en la práctica clínica general.

La dosis inicial de trazodona es de 100 mg/día y se aumenta en forma gradual a 150-600 mg/día. Los efectos colaterales comunes incluyen sedación, hipotensión ortostática, náusea y vómito. Los efectos colaterales pueden atenuarse cuando el fármaco se administra en dosis divididas y con las comidas. Puede ocurrir priapismo como efecto colateral de la trazodona, sobre todo al inicio del tratamiento. Debe instruirse a los hombres de que cuando tengan erecciones con una duración anormalmente prolongada consulten a su médico o acudan a un servicio de urgencia. En caso de que los pacientes presenten priapismo debe suspenderse el medicamento en forma permanente.

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOXIDASA

En vista de que el uso de inhibidores de la MAO se complica por la necesidad de restricciones dietéticas,²² estos fármacos suelen reservarse para los pacientes resistentes al tratamiento. Muchos pacientes con depresión mayor que no responden al tratamiento con antidepresivos cíclicos presentan mejoría con la administración de inhibidores de la MAO. Los pacientes deprimidos con síntomas atípicos, como hipersomnia, hiperfagia²³ y crisis de pánico,²⁴ responden sobre todo al tratamiento con inhibidores de la MAO. Estos fármacos también son eficaces en el tratamiento del trastorno de pánico.

Tres inhibidores de la MAO están aprobados para el tratamiento de la depresión en los Estados Unidos: fenelcina, tranilcipromina e isocarboxácida. Otro inhibidor de la MAO, la selegilina (Eldepryl), anteriormente denominado deprenil, ha resultado eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en la fase inicial.

Existen dos tipos de monoaminoxidasa, A y B, y ambas se encuentran en el cerebro. Además, la MAO tipo A se encuentra en el intestino y el hígado, donde actúa metabolizando aminas bioactivas, como la tiramina, que

están presentes en los alimentos. Los tres inhibidores de la MAO utilizados como antidepresivos en los Estados Unidos inhiben los dos tipos de monoaminoxidasa en forma no selectiva. La selegilina, cuando se administra en dosis bajas (v.gr., 10 mg/día) para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, inhibe de manera selectiva sólo a la MAO tipo B; por lo tanto, los pacientes no necesitan seguir una dieta sin tiramina. En dosis más altas (v.gr., 30 mg/día) la selegilina puede producir efectos antidepresivos, pero se convierte en un inhibidor no selectivo; por lo tanto, llega a ser necesario tomar precauciones dietéticas.

En vista de que los pacientes que toman inhibidores de la MAO no pueden degradar la tiramina y otras monoaminas de la dieta, estos compuestos pueden ingresar a la circulación sistémica y ser captados por las terminaciones nerviosas simpáticas. Este proceso puede causar liberación masiva de catecolaminas endógenas y ocasionar crisis hiperadrenérgicas caracterizadas por hipertensión arterial severa, hipertermia, enfermedad cerebrovascular o muerte. Por lo tanto, los pacientes que toman inhibidores de la MAO deben evitar alimentos o medicamentos que contienen tiramina u otras aminas presoras [*ver tabla 2*]. Muchos pacientes pueden cumplir en forma satisfactoria con estas restricciones. A los pacientes que no siguen las restricciones se les debe informar que los alimentos tienen un contenido muy diferente de tiramina y que la ingestión de alimentos potencialmente peligrosos sin que produzcan efectos adversos en una ocasión no garantiza seguridad en alguna otra. Los pacientes que no cumplen con las restricciones dietéticas no deben continuar el tratamiento con inhibidores de la MAO. A los pacientes que toman inhibidores de la MAO se les debe instruir para que informen de inmediato la aparición de cefalea intensa, náusea, vómito o dolor torácico.

Tabla 2 Instrucciones dietéticas para los pacientes que ingieren inhibidores de la MAO

Alimentos que deben evitarse

- Queso: Todos los quesos excepto queso cottage y queso crema
- Carnes y pescados: caviar; hígado; carnes y pescado ahumados, secos, en escabeche, encurtidos, o en conserva
- Vegetales: habas
- Frutas: aguacates muy maduros
- Otros alimentos: extractos de levadura
- Bebidas: vino tinto; cervezas que contienen levadura

Alimentos que pueden consumirse con moderación

- Chocolate
- Café

Medicamentos que deben evitarse

- Antidepresivos cíclicos y fluoxetina
- Analgésicos autorrecetados excepto aspirina simple, acetaminofén e ibuprofen
- Medicamentos para alergias o resfriado
- Descongestivos nasales e inhalados
- Antitusígenos, excepto el elíxir de guaifenesina puro
- Estimulantes y medicamentos para bajar de peso
- Fármacos simpaticomiméticos
- Meperidina

Además de interactuar con los alimentos, los inhibidores de la MAO pueden interactuar con fármacos simpaticomiméticos y producir crisis hipertensivas. Los inhibidores de la MAO también tienen interacciones muy importantes con la meperidina, los antidepresivos cíclicos, la fluoxetina y posiblemente con el dextrometorfan; estas interacciones ocasionan excitación del sistema nervioso central, delirio, crisis convulsivas y muerte. Los médicos y los odontólogos deben ser informados si los pacientes están recibiendo inhibidores de la MAO, sobre todo si está indicado un procedimiento quirúrgico o dental, de manera que puedan evitarse los medicamentos que interactúan adversamente con los inhibidores de la MAO. Es prudente esperar dos semanas después de suspender la administración de los inhibidores de la MAO antes de reanudar la dieta normal o la ingestión de antidepresivos cíclicos u otros medicamentos que tengan interacción adversa. Los antidepresivos cíclicos deben suspenderse durante dos semanas y la fluoxetina durante cinco

semanas antes de comenzar el tratamiento con inhibidores de la MAO.

Prescripción de inhibidores de la MAO

Los tres inhibidores de la MAO disponibles en los Estados Unidos son eficaces en el tratamiento de la depresión y del trastorno de pánico si se administran en dosis adecuadas. La dosis inicial de fenelcina es de 15 mg dos a tres veces al día, con una dosis límite inicial de 60 mg/día en dos o tres dosis divididas. Cuando no se observa mejoría en término de tres a cuatro semanas, se aumenta la dosis hasta 90 mg/día. La dosis inicial de tranilcipromina es de 10 mg dos veces al día, que se aumenta a una dosis de 30 a 40 mg/día; sin embargo, pueden ser necesarias dosis más altas. Existe poca experiencia con el uso de isocarboxazida en los Estados Unidos.

La posología de los inhibidores de la MAO en los ancianos es la misma que en los adultos, ya que los primeros a menudo tienen concentraciones más altas de MAO y porque el metabolismo de estos agentes no parece ser afectado por la edad.

Efectos colaterales de los inhibidores de la MAO

Los inhibidores de la MAO se asocian con una serie de efectos colaterales.^{25, 26} El más frecuente y severo es la hipotensión postural, que puede ser muy problemática en los ancianos. Se ha publicado que todos los inhibidores de la MAO producen aumento de peso, aunque en ocasiones ocurre pérdida de peso con la administración de tranilcipromina. La fenelcina produce efectos colaterales similares a los síntomas anticolinérgicos, a pesar de que no bloquea *in vitro* los receptores colinérgicos muscarínicos, y en algunos pacientes ocasiona efectos sedantes. La fenelcina y, en algunas ocasiones otros inhibidores de la MAO, causan periodos transitorios pero notables de somnolencia durante el día. La tranilcipromina no produce efectos anticolinérgicos pero causa efectos estimulantes que ocasionan agitación psicomotriz o insomnio. La impotencia y la anorgasmia son efectos colaterales importantes de los inhibidores de la MAO, sobre todo con la administración de fenelcina. Algunos pacientes sufren de contracciones musculares o sensaciones parecidas a electrochoques; este último síntoma responde a la administración de piridoxina (vitamina B6). La hepatitis es una complicación muy rara del tratamiento con inhibidores de la MAO, pero cuando ocurre es grave.

SELECCION DE UN AGENTE ANTIDEPRESIVO

La gran variedad de compuestos antidepresivos permite hacer una serie de selecciones. En vista de que no existen pruebas biológicas que puedan determinar la eficacia en un paciente determinado, los factores más importantes para seleccionar un antidepresivo son la eficacia conocida para el padecimiento y el perfil de efectos colaterales. El fármaco de elección inicial para un adulto con depresión mayor por otra parte sano suele ser un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina o bupropión. La eficacia bien establecida y el bajo costo de los antidepresivos tricíclicos con poca acción anticolinérgica los hace también una buena elección, a pesar de su relación menos favorable de efectos colaterales. En el trastorno de pánico, el fármaco de primera elección es un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina, un antidepresivo tricíclico con poca acción anticolinérgica o una benzodiacepina de alta potencia. El fármaco de elección específico debe

individualizarse de acuerdo a los síntomas, a los trastornos orgánicos y psiquiátricos coexistentes y a la capacidad del paciente para cumplir con el esquema seleccionado.

Eficacia

Depresión mayor Los antidepresivos tricíclicos y los cíclicos relacionados, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, el bupropión y los inhibidores de la MAO son eficaces en el tratamiento de la depresión mayor cuando se administran en dosis suficientes durante un periodo adecuado de tiempo; la prueba farmacológica debe durar de cuatro a seis semanas.

Trastorno de pánico Los antidepresivos cíclicos y los inhibidores de la MAO son eficaces para disminuir o eliminar las crisis de pánico; entre estos grupos de medicamentos, la imipramina y la fenelcina han sido estudiadas en forma más extensa. Aunque con menos experiencia, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina parecen ser agentes antipánico eficaces en la práctica clínica, y constituyen la primera elección para muchos clínicos. Como una alternativa a los antidepresivos, las benzodiacepinas de alta potencia (v.gr., alprazolam y clonacepam) también son eficaces en el tratamiento del trastorno de pánico. Las benzodiacepinas tienen la ventaja de producir pocos efectos colaterales; por lo tanto, puede comenzarse la administración de estos medicamentos con relativa facilidad. Por el contrario, los pacientes con trastorno de pánico pueden tener dificultades al iniciar la administración de antidepresivos, ya que requieren dosis iniciales bajas, aumento gradual y lento de la dosis y mucha tranquilidad. Sin embargo, los antidepresivos no causan dependencia, lo que sin duda resulta una ventaja cuando es necesario disminuir la dosis o suspender la administración del fármaco. En los casos en que coexisten depresión severa y trastorno de pánico, los inhibidores de la MAO parecen ser los agentes más eficaces.²⁴

Trastorno obsesivo-compulsivo Los únicos fármacos disponibles en los Estados Unidos que han demostrado ser eficaces en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo son los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, clomipramina y fluoxetina. La clomipramina se administra en dosis hasta de 250 mg/día. En el trastorno obsesivo compulsivo, la fluoxetina se administra en dosis de 60 a 80 mg/día, que son más altas que los 20 mg/día recomendados por lo general en el tratamiento de la depresión. La respuesta terapéutica puede tardar en presentarse hasta un lapso de 10 a 12 semanas. El sertraline y la paroxetina pueden también ser eficaces contra el trastorno obsesivo-compulsivo.

Dolor neuropático crónico Los compuestos tricíclicos imipramina, desipramina y amitriptilina han sido los estudiados con mayor detalle para el tratamiento del dolor neuropático crónico, aunque cualquier antidepresivo tricíclico puede ser eficaz en este padecimiento. Por lo general, son útiles dosis menores que las utilizadas en la depresión (v.gr., imipramina en dosis menores a 75 mg/día).^{4,5} La fluoxetina parece ser ineficaz.²⁷

Efectos colaterales de los antidepresivos

Efectos anticolinérgicos Todos los antidepresivos cíclicos son anticolinérgicos. Los medicamentos con

mayor actividad anticolinérgica son la amitriptilina, la protriptilina y la clomipramina; cuando sea posible debe evitarse la administración de estos agentes para aumentar al máximo la aceptación y el bienestar del paciente. La desipramina y la nortriptilina están entre los antidepresivos cíclicos de elección en los ancianos o en los pacientes con constipación, hipertrofia prostática, glaucoma u otras contraindicaciones para la administración de medicamentos anticolinérgicos. La fluoxetina, el sertraline, el bupropión y la trazodona casi no producen efectos anticolinérgicos.

Efecto sedante Cuando tiene que evitarse la sedación, los antidepresivos cíclicos, desipramina y nortriptilina, o los compuestos atípicos, fluoxetina o bupropión, son las mejores elecciones. En los pacientes con insomnio severo en el periodo de latencia del sueño, puede ser una buena elección la administración de un sedante a la hora de acostarse. Durante mucho tiempo el antidepresivo sedante amitriptilina ha sido bien aceptado por los médicos; sin embargo, debido a que se encuentra entre los antidepresivos más anticolinérgicos, no debe ser el fármaco de primera elección. De los medicamentos con mayor efecto sedante, la doxepina tiene menos actividad anticolinérgica. La trazodona es muy sedante y casi no produce efectos anticolinérgicos, aunque persisten ciertas dudas acerca de su eficacia. Por otra parte, la combinación de una benzodiacepina con un antidepresivo puede ser eficaz, aunque es importante subrayar que esta combinación debe ser temporal, por lo general, no mayor de dos semanas.

Hipotensión postural Los antidepresivos cíclicos, los inhibidores de la MAO y la trazodona producen hipotensión postural. Se han publicado varios informes de que el antidepresivo tricíclico con menor probabilidad de ocasionar hipotensión postural es la nortriptilina, aunque esta información ha sido puesta en duda. La fluoxetina, el sertraline y el bupropión no parecen causar hipotensión postural; sin embargo, en raras ocasiones estos medicamentos pueden ocasionar mareo.

Efectos cardiacos colaterales Todos los antidepresivos cíclicos producen efectos similares a la quinidina sobre la conducción cardiaca. Por consiguiente, en los pacientes con retardo importante en la conducción cardiaca son preferibles los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y el bupropión. El tratamiento electroconvulsivo también es seguro en este grupo de enfermos.

Crisis convulsivas Los antidepresivos cíclicos disminuyen el umbral de las crisis convulsivas. La maprotilina y la clomipramina tienen mayor probabilidad de producir crisis convulsivas. Por lo tanto, las dosis de estos medicamentos deben limitarse para reducir al mínimo el riesgo de este efecto colateral. Se recomienda que la dosis de maprotilina no sea mayor de 225 mg/día.²⁸ En vista de que esta dosis máxima dificulta alcanzar concentraciones terapéuticas adecuadas del medicamento, es preferible utilizar antidepresivos diferentes a la maprotilina. La clomipramina no debe administrarse en dosis mayores de 250 mg/día. Debido a que este antidepresivo también produce efectos anticolinérgicos severos, suele reservarse para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo, para el cual es más eficaz que otros agentes cíclicos.

El bupropión también tiende a causar crisis convulsivas. Por lo tanto, la dosis del medicamento debe limitarse a 450 mg/día. Queda por establecerse si esta dosis máxima limita la utilidad terapéutica del bupropión en la práctica clínica general.

Efectos extrapiramidales La amoxapina tiene propiedades de antagonista dopaminérgico y

antidepresivas. Por lo tanto, equivale a una combinación que contenga un neuroléptico y un antidepresivo; sin embargo, el médico no tiene control sobre la cantidad relativa de cada tipo de fármaco. Además, el bloqueo de la dopamina puede simular síntomas depresivos y causar confusión en el tratamiento. Por ejemplo, la facies inexpresiva puede ser resultado de parkinsonismo producido por el medicamento, más que por depresión. Asimismo, la amoxapina puede causar acatisia que simule agitación psicomotriz. Existe por lo menos la posibilidad teórica de que el tratamiento con amoxapina a largo plazo produzca disquinesia tardía. Ya que la amoxapina no tiene ventajas sobre otros antidepresivos cíclicos, son preferibles otros compuestos.

Aumento de peso Este efecto puede ocurrir con los antidepresivos cíclicos, los inhibidores de la MAO y el litio.²⁹ Los antidepresivos que no están relacionados con aumento de peso y que incluso se asocian con pérdida de peso son los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y el bupropión.

Disfunción sexual Todos los antidepresivos han sido relacionados con disfunción sexual. Los antidepresivos tricíclicos se asocian con mayor frecuencia con impotencia. Los inhibidores de la MAO, la fluoxetina y el sertraline se asocian con más frecuencia con anorgasmia. La trazodona puede causar impotencia o, en raras ocasiones, priapismo en los varones, pero en ocasiones se ha notificado que aumenta la libido en mujeres. El bupropión puede ser el antidepresivo que cause menos disfunción sexual. En un estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, produjo una mejoría más significativa en pacientes no deprimidos con disfunción sexual que los otros agentes.³⁰

Peligro de sobredosis En casos de sobredosis, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y la trazodona son más seguros que los antidepresivos cíclicos o los inhibidores de la MAO. La sobredosis de antidepresivos cíclicos puede ser letal por su toxicidad cardíaca, tendencia a producir crisis convulsivas severas y por su efecto depresor sobre el SNC. Después de una sobredosis, los inhibidores de la MAO causan un síndrome grave caracterizado por excitación del SNC con un riesgo elevado de convulsiones seguido de depresión del SNC y colapso cardiovascular.³¹ El riesgo de suicidio no constituye una razón para prohibir el tratamiento antidepresivo, aunque requiere la supervisión cuidadosa del paciente y, en ocasiones, la hospitalización.

DEPRESION RESISTENTE AL TRATAMIENTO

Hasta el 30 por ciento de los pacientes con depresión mayor muestran resistencia al tratamiento antidepresivo. Cuando el fármaco antidepresivo inicial ha sido administrado en dosis terapéuticas máximas sin mejoría después de cuatro a seis semanas, se cambia el medicamento (ver adelante) o puede combinarse con litio. La ventaja de la adición de litio consiste en que es una medida más rápida que disminuir la dosis de un medicamento y administrar otro. La eficacia de la adición de litio para revertir la resistencia a los antidepresivos tricíclicos ha sido confirmada en estudios doble ciego controlados y con administración de placebo,³² y en la práctica clínica. Los informes de casos indican que la adición de litio también es eficaz en combinación con inhibidores de la MAO y fluoxetina. La adición de litio beneficia a cerca del 50 por ciento de pacientes a los cuales se les administra.³³ Por lo general, el litio es agregado al esquema actual de antidepresivos en dosis de 300 mg tres veces al día. No parece existir correlación entre la respuesta clínica y las concentraciones de litio séricas. Si no se presenta mejoría en dos semanas, la prueba terapéutica debe considerarse como un fracaso. Puede usarse triyodotironina para aumentar los efectos de los antidepresivos.

En un estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, se encontró que el litio y la triyodotironina fueron igualmente eficaces para aumentar los efectos de la imipramina y la desipramina, siendo ambos superiores al placebo.³⁴

Cuando la adición de litio falla o no es seleccionada, el antidepresivo primario debe cambiarse. Los pacientes que han tolerado la prueba terapéutica con un antidepresivo cíclico pero que no responden a éste, por lo general se benefician al recibir un fármaco de otra clase. Aunque algunos pacientes que no responden al tratamiento con un antidepresivo cíclico responden a un segundo compuesto cíclico, la probabilidad de respuesta es mayor si se administra un antidepresivo de otra clase. A menudo a los pacientes se les cambia de un antidepresivo cíclico a un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina. Cuando un agente de este tipo fue el primer fármaco administrado, a los pacientes se les puede cambiar a un antidepresivo cíclico. Los individuos que no responden al tratamiento con compuestos cíclicos e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina pueden responder a la administración bupropión o un inhibidor de la MAO (la fenelcina es el mejor estudiado).³⁵ En los pacientes con síntomas muy severos debe considerarse el tratamiento electroconvulsivo al inicio del tratamiento.

Ansiolíticos

BENZODIACEPINAS

Las benzodiazepinas [*ver tabla 3*] son utilizadas en la práctica clínica como ansiolíticos, sedantes, anticonvulsivos y relajantes musculares. Es posible que produzcan todos estos efectos al facilitar las acciones del ácido g-aminobutírico (GABA), que es el principal neurotransmisor inhibitorio. Las benzodiazepinas facilitan los efectos inhibitorios del GABA al fijarse a un sitio específico del receptor del GABA_A. El receptor del GABA_A es una molécula grande que contiene sitios de unión separados, no sólo para el GABA y las benzodiazepinas, sino también para los barbitúricos. Los receptores del GABA_A también parecen modular algunos de los efectos tóxicos del etanol. La fijación de las benzodiazepinas o los barbitúricos a los sitios de unión del receptor del GABA_A produce un cambio alostérico en el receptor, de manera que aumenta la afinidad para el GABA. El etanol también modifica al receptor y de esta manera aumenta la afinidad para el GABA; sin embargo, esto ocurre no por fijarse al receptor, sino al alterar el estado de la membrana. Actuando sobre un sólo receptor por mecanismos diferentes, las benzodiazepinas, los barbitúricos y el etanol pueden producir efectos sinérgicos aumentando la inhibición modulada por el receptor del GABA_A en el sistema nervioso. Esta propiedad explica el sinergismo de estas sustancias y, asimismo, el peligro de una sobredosis combinada, que puede producir depresión notable y potencialmente mortal del SNC; también es la base de la tolerancia cruzada de estas sustancias. Esta tolerancia cruzada es utilizada en los protocolos de desintoxicación; las benzodiazepinas son los fármacos de primera elección en la desintoxicación del alcohol.

Tabla 3 Benzodiacepinas			
Fármacos	Dosis equivalente (mg)	Velocidad del inicio de acción después de la dosis oral	Vida media (hr)*
Alprazolam	0.5	Intermedia	6-20
Clorodiacepóxido	10.0	Intermedia	30-100
Clonacepam	0.25	Intermedia	18-50
Cloracepato	7.5	Rápida	30-100
Diacepam	5.0	Rápida	30-100
Estazolam	2.0	Intermedia	10-24
Fluracepam	30.0	Rápida o Intermedia	50-160
Halacepam	20.0	Intermedia a lenta	30-100
Loracepam	1.0	Intermedia	10-20
Midazolam		Intermedia	2-3
Oxacepam	15.0	Intermedia a lenta	8-12
Pracepam	10.0	Lenta	30-100
Quacepam	15.0	Rápida a intermedia	50-160
Temacepan	30.0	Intermedia	8-20
Triazolam	0.25	Intermedia	1.5-5.0

Comparado con los barbitúricos y otros sedantes más antiguos, las benzodiacepinas tienen menor tendencia a producir tolerancia y abuso, y mayor margen de seguridad en casos de sobredosis. Desde la aparición de las benzodiacepinas ha disminuido de manera notable el uso de somníferos para suicidarse. Comparadas con los barbitúricos, las benzodiacepinas tienen también menos interacciones farmacológicas graves. Los barbitúricos pueden estimular la producción de enzimas microsomales hepáticas, no así las benzodiacepinas. En vista de las ventajas de las benzodiacepinas, en pocas ocasiones está justificado el uso de la mayoría de los compuestos más antiguos (v.gr., secobarbital, pentobarbital, meprobamato, glutetimida o etclorovinol) como ansiolíticos o sedantes.

La eficacia de la benzodiacepinas, combinado con la alta frecuencia de ansiedad e insomnio en la práctica clínica, ha dado como resultado su prescripción generalizada. Aunque la preocupación acerca del abuso y la dependencia ha ocasionado la disminución importante en el número de prescripciones durante la última década, las benzodiacepinas permanecen entre los fármacos más ampliamente prescritos en los Estados Unidos. A pesar de las impresiones que pudo haber originado la prensa no especializada, parece que pocos pacientes que reciben benzodiacepinas por indicaciones válidas abusan o se vuelven adictos a ellas. Las

benzodiacepinas causan mucho menos adicción que los opiáceos, la cocaína, las anfetaminas o los barbitúricos. La mayoría de los individuos que abusan en el consumo de benzodiacepinas también abusan de otras drogas y pueden consumir el equivalente a cientos de miligramos de diacepam diariamente. Este tipo de conducta adictiva debe distinguirse de otras formas de tolerancia y dependencia.

La tolerancia es un estado de adaptación que se desarrolla con la administración repetida de una droga y se manifiesta por alteraciones físicas o psicológicas al suspender la administración de la misma. De acuerdo a opiniones anteriores, la tolerancia se consideraba como prueba suficiente de adicción. Sin embargo, investigaciones recientes han puesto en duda esta opinión. Muchos fármacos sin potencial de abuso, como la clonidina y los antidepresivos tricíclicos, producen síntomas físicos severos al suspender su administración. Por otra parte, algunos pacientes con abuso compulsivo severo de una sustancia presentan sólo algunas o ninguna manifestaciones del síndrome de supresión con la suspensión (v.gr., consumidores compulsivos de marihuana). La adicción se comprende mejor como un proceso biológico, psicológico y conductual que se caracteriza por el consumo compulsivo de una sustancia a pesar de sus consecuencias adversas, independientemente de que pueda demostrarse tolerancia o síndrome de supresión.

Incluso las dosis terapéuticas de benzodiacepinas pueden producir dependencia, como lo demuestra la aparición de síntomas físicos y psicológicos después de la disminución de la dosis o la suspensión del fármaco. Los síntomas de dependencia pueden aparecer después de más de seis meses del consumo de las benzodiacepinas de baja potencia que se prescriben con frecuencia y quizá después de sólo algunas semanas de la administración de las benzodiacepinas de alta potencia más recientes (v.gr., alprazolam). Sin embargo, es erróneo considerar la dependencia *per se* como prueba de adicción en ausencia de conductas inapropiadas de búsqueda de drogas, consumo compulsivo por razones no médicas y aumentos no supervisados en la dosis. Cuando las benzodiacepinas son prescritas por razones médicas válidas a pacientes sin antecedentes de abuso de sustancias, el riesgo de que desarrollen conductas adictivas verdaderas como resultado de la administración de benzodiacepinas es muy pequeño.³⁶ Sin embargo, es importante enfatizar que la prescripción de benzodiacepinas a pacientes con indicaciones poco claras o a individuos con abuso de sustancias puede ocasionar problemas importantes. Las consecuencias potenciales de la dependencia, incluyendo el desarrollo de síntomas de rebote o supresión después de la suspensión de la droga, pueden reducirse al mínimo o evitarse durante el uso terapéutico si se prescriben, cuando sea posible (ver adelante), benzodiacepinas de baja potencia y si las dosis son disminuidas en forma gradual en lugar de suspenderlas de inmediato.

Selección de benzodiacepinas

Todas las benzodiacepinas actuales parecen tener el mismo mecanismo de acción. Los principales factores para seleccionar una benzodiacepina en un paciente en determinada situación clínica son su potencia (i.e., la dosis necesaria para lograr el máximo efecto terapéutico) y sus propiedades farmacocinéticas. La potencia de las benzodiacepinas es muy diferente. Los fármacos menos potentes, como el oxacepam, pueden ser prescritos en dosis que son 50 veces más altas que las dosis de las benzodiacepinas más potentes, como el triazolam, para lograr un efecto terapéutico equivalente. Este rango de potencia tiene importancia clínica. Hasta ahora, sólo algunas benzodiacepinas de alta potencia, como el alprazolam, el clonacepam y, tal vez, el lorazepam, han demostrado ser eficaces en el tratamiento del trastorno de pánico. Otras benzodiacepinas de

alta potencia, como el triazolam y el midazolam, tiene una vida media corta, por lo cual no pueden utilizarse en el tratamiento de padecimientos que requieren concentraciones constantes del medicamento. La principal desventaja de los fármacos de alta potencia parece ser el riesgo elevado de dependencia. Por consiguiente, para el tratamiento de los padecimientos que no requieren benzodiacepinas de alta potencia, como el trastorno de ansiedad generalizado o el insomnio, se prefiere utilizar compuestos de menor potencia.

Otros factores que son importantes en la selección de una benzodiacepina para una situación clínica determinada incluyen las formas de presentación del medicamento, la velocidad de inicio del efecto, la duración de la acción y la tendencia del medicamento para acumularse en el organismo. La velocidad de inicio de acción de las benzodiacepinas por vía oral [ver tabla 3] puede ser un factor importante para seleccionar qué medicamento utilizar. La absorción rápida es muy importante en casos de urgencia en que es necesaria la sedación y no es posible la administración parenteral. Por ejemplo, en estos casos, los compuestos que se absorben con rapidez, como el diacepam, tienen una ventaja importante sobre los compuestos que se absorben con lentitud como el oxacepam. Por otra parte, existen casos en que es preferible la absorción lenta. Por ejemplo, algunos individuos pueden experimentar el inicio súbito de la acción y las concentraciones máximas altas de los compuestos de absorción rápida como una excitación subjetivamente deseable o como una aterradora pérdida del control.

La vía del metabolismo es otro factor clínico importante. Con excepción del loracepam, el oxacepam y el temacepam, las benzodiacepinas utilizadas con frecuencia son metabolizadas por las enzimas microsomales hepáticas, formando metabolitos desmetilados, hidroxilados y otros productos oxidados que tienen actividad farmacológica. Estos metabolitos activos son, a su vez, inactivados por conjugación con el ácido glucurónico. Algunos metabolitos activos de las benzodiacepinas, sobre todo el desmetildiacepam (metabolito del diacepam, el clordiacepoxido, el cloracepato, el halacepam y el pracepam) y el desalqui-fluracepam (metabolito del fluracepam y el quacepam), tienen una vida media muy prolongada. Con las dosis repetidas, estos metabolitos pueden representar la mayor parte del compuesto con actividad farmacológica en la sangre. En los ancianos, las dosis repetidas de benzodiacepinas que producen estos metabolitos pueden ocasionar concentraciones muy altas del compuesto activo y causar estados confusionales, síndromes depresivos o estupor. Excepto en los pacientes con cirrosis, los metabolitos activos del alprazolam, el triazolam y el midazolam son de poca importancia clínica, incluso en los ancianos.

El loracepam, el oxacepam y el temacepam son metabolizados sólo por glucoronidación y no producen metabolitos activos. El envejecimiento y las enfermedades hepáticas afectan la glucuronidación en menor grado que las vías metabólicas oxidativas; por lo tanto, cuando tienen que utilizarse dosis repetidas de benzodiacepinas en los ancianos, debe seleccionarse uno de estos tres fármacos.

Prescripción de benzodiacepinas

Antes de comenzar el tratamiento con benzodiacepinas, a los pacientes se les debe informar sobre la posible sedación y advertir que no conduzcan u operen maquinaria peligrosa hasta que se determine que la dosis que están ingiriendo no afecta su desempeño. La sedación que pudiera alterar el desempeño suele desaparecer en término de dos semanas. Las benzodiacepinas deben tomarse antes de los alimentos y no coincidir con la administración de antiácidos, ya que los alimentos y los antiácidos disminuyen la absorción de estos

medicamentos. No son necesarias pruebas de laboratorio específicas antes de comenzar la administración de benzodiazepinas. El antecedente de abuso de alcohol o de otras sustancias es una contraindicación relativa para el uso de benzodiazepinas; debe haber una razón muy importante para indicar estos medicamentos en pacientes con este antecedente, y cuando se administran se requiere una supervisión cuidadosa. Un fármaco alternativo en el alcohólico desintoxicado con trastorno de ansiedad generalizado es la buspirona. Los individuos que aún continúan ingiriendo bebidas alcohólicas no deben recibir tratamiento farmacológico para la ansiedad hasta que sean desintoxicados.

Cuando se utilizan benzodiazepinas en el tratamiento de la ansiedad situacional y del trastorno de ansiedad generalizado, deben administrarse dosis bajas al principio (v.gr., 2 a 5 mg de diazepam tres veces al día) para evitar la sobredosificación. La dosis puede aumentarse poco a poco hasta que ocurra el efecto terapéutico. En el tratamiento a corto plazo de la ansiedad situacional o en el tratamiento prolongado del trastorno de ansiedad generalizado casi nunca se requiere una dosis diaria total mayor de 30 mg de diazepam o su equivalente.

En el tratamiento del trastorno de pánico el alprazolam (benzodiazepina de corta duración) tiene el historial más importante de eficacia, aunque el clonazepam (compuesto de acción prolongada) está siendo utilizado cada vez más. El alprazolam suele ser eficaz en el tratamiento del trastorno de pánico en dosis de 2 a 6 mg/día; la dosis puede variar de 1.5 a 10 mg/día. En vista de que el alprazolam tiene una vida media corta, suele administrarse en tres o cuatro dosis divididas. A pesar de su eficacia, la vida media corta del alprazolam puede ocasionar ansiedad de rebote entre la administración de las dosis en algunos pacientes. Aún cuando se administran dosis frecuentes durante el día, estos pacientes pueden presentar angustia cuando los efectos de la última dosis desaparecen. Además, así como ocurre con los compuestos de alta potencia con vida media corta, puede resultar difícil suspender la administración de alprazolam por los síntomas de rebote y de supresión. Cuando los pacientes sufren ansiedad de rebote severa entre la administración de las dosis o dificultad para suspender el alprazolam,³⁷ puede ser favorable cambiarlo por un compuesto con vida media prolongada, como el clonazepam.³⁸ Este fármaco suele administrarse en dosis de 1.5 a 4.0 mg/día en dos dosis divididas; la dosis puede variar de 0.5 a 6.0 mg/día.

Para estimular el sueño las benzodiazepinas pueden administrarse en una sola dosis a la hora de acostarse. En adultos sanos las dosis promedio típicas son: flurazepam, 30 mg; temazepam, 30 mg; diazepam, 5 mg; quazepam, 15 mg; lorazepam, 1 mg; y triazolam, 0.25 mg. En los ancianos se deben administrar dosis menores y evitar fármacos de acción prolongada. La eficacia de las benzodiazepinas a largo plazo en el tratamiento del insomnio crónico no ha sido demostrada del todo.

Efectos colaterales de las benzodiazepinas

La fatiga y la somnolencia son los efectos colaterales más frecuentes del tratamiento con benzodiazepinas. Los pacientes que sufren sedación presentan mejoría con la disminución temporal de la dosis; sin embargo, muchos pacientes desarrollan tolerancia a los efectos sedantes después de algunos días a una semana. A los pacientes que toman compuestos de corta duración, como el alprazolam, se les debe preguntar acerca de la aparición de ansiedad de rebote entre las dosis. Las benzodiazepinas no afectan la presión arterial, el pulso o el ritmo cardíaco. Probablemente no deben indicarse en pacientes con mala oxigenación y disminución del estímulo respiratorio. Puede haber disminución de la coordinación motora y deterioro de la función

cognoscitiva, sobre todo cuando se utilizan fármacos con vida media prolongada o cuando se administran al mismo tiempo depresores del SNC o alcohol. Estos efectos colaterales también dependen de la sensibilidad del individuo tratado y por lo general se agravan con el envejecimiento. La administración a corto plazo de benzodiacepinas puede producir amnesia anterógrada transitoria, sobre todo con la ingestión simultánea de alcohol. Este efecto parece ser más notable con los agentes de potencia alta y corta duración,³⁹ y se han informado casos de amnesia severa en viajeros que han ingerido triazolam combinado con alcohol para dormir en los viajes aéreos a través de regiones con horarios diferentes.

Suspensión de las benzodiacepinas

La aparición de síntomas después de la suspensión del tratamiento con benzodiacepinas puede representar una recurrencia del trastorno original o reflejar tolerancia al medicamento. Las manifestaciones de tolerancia han sido divididas en forma un poco arbitraria en síntomas de rebote (reaparición temporal y notable de los síntomas originales) y síntomas de supresión (recurrencia de los síntomas originales y aparición de nuevas manifestaciones, como taquicardia e hipertensión arterial). Estos síndromes se traslapan mucho y con frecuencia coexisten.

Típicamente los síntomas del trastorno original reaparecen con lentitud y no ceden con el tiempo; además, son indistinguibles de los síntomas que estaban presentes antes del tratamiento. El tratamiento de las recurrencias consiste en reanudar el tratamiento previo.

Los síntomas de rebote aparecen poco después de la suspensión del fármaco y se caracterizan por la reaparición temporal pero severa de los síntomas originales, como ansiedad o insomnio. La actitud ante los síntomas de rebote es esperar a que desaparezcan, si son leves, o reanudar el tratamiento y disminuir la dosis de benzodiacepinas con más lentitud. Con los compuestos de alta potencia con vida media corta, como el alprazolam y el triazolam, los síntomas de rebote pueden presentarse incluso durante el tratamiento de mantenimiento cuando las concentraciones sanguíneas alcanzan su nivel más bajo entre las dosis.

Los síntomas de supresión tienen un periodo de aparición que refleja la vida media del fármaco suspendido. Por lo general los síntomas de supresión aparecen en término de uno a dos días en el caso de fármacos de corta duración y en dos a cinco días en el caso de fármacos de acción prolongada, aunque pueden presentarse incluso hasta siete a 10 días después de la suspensión. Los síntomas de supresión suelen alcanzar su máxima intensidad varios días después del inicio y desaparecen con lentitud durante el lapso de una a tres semanas. A diferencia de los síndromes de recurrencia y rebote, el síndrome de supresión por lo general incluye síntomas que el paciente no ha manifestado. Los síntomas de supresión de benzodiacepinas incluyen ansiedad, irritabilidad, insomnio, temblor, diaforesis, anorexia, náusea, diarrea, dolor abdominal, letargo, fatiga, taquicardia, hipertensión arterial sistólica, delirio y crisis convulsivas.

Los problemas con los síndromes de rebote y supresión pueden reducirse al mínimo si se utilizan, cuando sea posible, benzodiacepinas de acción prolongada y baja potencia, como en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizado. En los pacientes en que existe contraindicación relativa para la administración de compuestos de acción prolongada, como en los ancianos o en los individuos que sufren sedación excesiva con dosis repetidas, la administración de compuestos de corta duración y baja potencia puede ser una alternativa

aceptable. Por ejemplo, el temacepam puede ser útil en estos pacientes para el tratamiento del insomnio.

En octubre de 1991 se retiró el triazolam del mercado en Inglaterra por sus efectos adversos, como amnesia y síntomas de rebote. Aunque la Comunidad de Estados Europeos no apoyó esta prohibición, en Argentina, Finlandia, Jamaica y Noruega se actuó de la misma manera, y Francia y Canadá prohibieron las tabletas de 0.25 mg, pero permitieron que se siguieran vendiendo las de 0.125 mg. En mayo de 1991, un comité de orientación de la *Food and Drug Administration* de los EUA concluyó que el triazolam era seguro y eficaz cuando se usaba en la forma indicada, pero sugirió que las etiquetas incluyeran una advertencia en relación a posible ansiedad al día siguiente y enfatizaran que debe emplearse la dosis mínima posible. Este último aspecto tiene gran importancia, en especial para ancianos, que manifiestan mayor sedación y deterioro psicomotor que las personas más jóvenes que reciben la misma dosis.⁴⁰

BUSPIRONA

La bupiriona, que es una azaspirodecanediona (ansiolítico no benzodiacepínico), ha sido aprobada para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Sin embargo, no es eficaz en el trastorno de pánico. La bupiriona es un agonista parcial de los receptores de serotonina (5-HT_{1A}). Se piensa que la serotonina actúa como un neurotransmisor ansiogénico en el hipocampo y en otras estructuras límbicas. En vista de que los receptores 5-HT_{1A} son autorreceptores, su activación por la bupiriona disminuye el intercambio de serotonina, este efecto explica las propiedades ansiolíticas de la bupiriona. El fármaco no produce efectos directos sobre los receptores del GABA. Por lo tanto, no tiene reactividad farmacológica cruzada con las benzodiacepinas y los barbitúricos y no puede utilizarse en la desintoxicación por benzodiacepinas o alcohol. La bupiriona carece de las propiedades sedantes, anticonvulsivas y relajantes de las benzodiacepinas.

La absorción gastrointestinal de la bupiriona es del 100 por ciento; sin embargo, sufre metabolismo extenso de primer paso en el hígado, de manera que sólo el cuatro por ciento puede ser biodisponible. La bupiriona es metabolizada por el hígado; la vida media del compuesto original es de dos a 11 horas.

En algunos estudios, pero no en todos, la bupiriona ha resultado tan eficaz como las benzodiacepinas en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizado. Parece que en los pacientes con trastorno de ansiedad generalizado que han estado tomando benzodiacepinas cuatro semanas antes de la administración de bupiriona, los beneficios pueden ser menores con este fármaco. A diferencia de las benzodiacepinas, la bupiriona es eficaz sólo cuando se administra en forma regular. Los efectos iniciales del fármaco se manifiestan en una a dos semanas y pueden pasar cuatro a seis semanas antes de lograrse la máxima eficacia. Esta aparición lenta de su eficacia debe ser explicada con claridad a los pacientes, que están acostumbrados a tener alivio inmediato de los síntomas con las benzodiacepinas. La bupiriona no es útil en casos de urgencia o cuando se requiere aparición inmediata del efecto ansiolítico. La dosis inicial de la bupiriona es de 5 mg tres veces al día; la dosis ideal posterior es de 30 mg/día dividida en tres dosis. En algunos pacientes se requieren dosis hasta de 60 mg/día.

La bupiriona no produce sedación, pero puede causar inquietud. No afecta la actividad psicomotora. Se ha informado de cefalea, trastornos gastrointestinales, mareo y parestesias, aunque no son frecuentes. La

experiencia en casos de sobredosis ha sido poca, pero parece que la buspirona no es muy tóxica.

Hasta ahora parece que la buspirona no produce dependencia y el riesgo de abuso es pequeño o no existe. Estas ventajas importantes sobre las benzodiazepinas serán evaluadas mejor después de que el medicamento haya sido utilizado en forma más extensa en la práctica clínica. Por desgracia, la eficacia de la buspirona en la clínica ha sido un poco desalentadora. Queda por determinar si esto es resultado de las expectativas inadecuadas por parte de los médicos y los pacientes, que están acostumbrados a los efectos inmediatos de las benzodiazepinas, o de las limitaciones reales de su eficacia.

Litio

El litio es el fármaco de elección en el tratamiento de la manía aguda y en la profilaxia contra las recurrencias de manía y depresión en los pacientes con trastorno bipolar. Se ha encontrado que el litio produce muchos efectos neurobiológicos, aunque no es seguro cuales de estos efectos están relacionados con su mecanismo de acción terapéutico en el trastorno bipolar. Actualmente está bajo investigación la capacidad del fármaco para inhibir un sistema de mensajeros secundarios que transforma señales de muchos receptores de neurotransmisores. El sistema consiste en la hidrólisis de un fosfolípido de la membrana, el bisfosfato de fosfatidilinositol (PIP_2), para producir dos mensajeros secundarios, el diacilglicerol y el trifosfato de inositol (IP_3). Este último mensajero actúa liberando el calcio de los depósitos intracelulares. Los iones de calcio, a su vez, afectan una gran cantidad de procesos celulares. El litio inhibe a las enzimas que separan los grupos fosfato de los fosfatos de inositol, bloqueando de esta manera la capacidad de las neuronas para sintetizar de nuevo PIP_2 después de que es hidrolizado en respuesta a la unión del neurotransmisor. A diferencia de otros órganos, el cerebro puede regenerar su propio inositol libre, ya que el inositol no puede cruzar la barrera hematoencefálica. Con las descargas repetidas, las neuronas que han estado expuestas al litio tienen concentraciones relativamente bajas de PIP_2 , disminuyendo la transmisión de señales. Este modelo es interesante en vista de que el efecto ocurre con concentraciones terapéuticas de litio y porque el efecto es más evidente en neuronas hiperactivas que están produciendo grandes cantidades de PIP_2 .⁴¹ En concentraciones más altas, el litio inhibe a la adenilciclase. Esto puede explicar sus propiedades tirotóxicas y su antagonismo sobre la acción de la hormona antidiurética en el riñón. Los receptores para la hormona estimulante de tiroides (TSH) y para la hormona antidiurética (HAD) están relacionados con la adenilciclase.

El litio está distribuido en toda el agua del organismo, aunque las concentraciones dentro de las neuronas son un poco menores que las concentraciones en el LCR. El medicamento se excreta casi por completo a través del riñón. El litio, al igual que el sodio, es filtrado por los glomérulos y reabsorbido por los túbulos proximales; sin embargo, a diferencia del sodio, el litio no es reabsorbido en los túbulos distales. Por lo tanto, su excreción no es facilitada por los diuréticos, como las tiazidas, que actúan en los túbulos distales. De hecho, en vista de que la reabsorción proximal de litio y sodio es competitiva, la disminución de sodio (que puede ocurrir con la administración de diuréticos), su restricción o su pérdida, aumentan la reabsorción de litio por los túbulos proximales y de este modo aumentan la concentración de litio sérico.

Antes de comenzar la administración de litio debe realizarse un examen médico. Es importante evaluar las concentraciones de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN), creatinina y la función tiroidea, incluyendo la medición de la concentración de TSH. En los pacientes mayores de 40 años o con enfermedades cardíacas debe tomarse un electrocardiograma. Aparece aplanamiento o inversión de la onda T en algunos pocos pacientes que toman litio, pero no hay efectos clínicos relacionados. Estos cambios desaparecen en dos semanas después de suspender la administración del medicamento.⁴² Son raros los trastornos de la conducción de importancia clínica producidos por el litio, aunque se han publicado casos de disfunción del nodo sinusal o bloqueo sinoauricular.^{43, 44} Es probable que los pacientes con disfunción del nodo sinusal previa (síndrome del seno enfermo), deban ser tratados con litio sólo si tienen marcapaso.

En vista de que la disminución de sodio puede causar elevación de las concentraciones de litio y síntomas tóxicos, se debe informar a los pacientes que mantengan constante la ingestión de sal. Las dietas para reducción de peso y la administración de diuréticos requieren supervisión médica cuidadosa. Además, debe advertirse a los pacientes que no tomen antiinflamatorios no esteroideos prescritos por el médico o autorrecetados sin la determinación de las concentraciones de litio. Estos fármacos pueden producir elevaciones importantes de las concentraciones de litio por alterar el flujo sanguíneo renal.

El carbonato de litio está disponible en tabletas o cápsulas que contienen 300 mg, u 8.12 mEq, de litio. El litio es bien absorbido. En los adultos con función renal normal la dosis inicial es de 300 mg tres veces al día; sin embargo, en ancianos y en individuos con enfermedad renal deben utilizarse dosis de sólo 150 mg/día. La administración del medicamento con los alimentos puede reducir al mínimo la náusea, que es un efecto colateral común de la elevación en las concentraciones de litio.

El uso seguro y eficaz del litio sólo puede evaluarse al medir las concentraciones séricas. En vista de que las concentraciones séricas de litio varían ampliamente, deben medirse 12 horas después de la última dosis oral, por lo general en la mañana antes de la primera dosis del día. Debido a que la vida media del litio es de cerca de 24 horas y el tiempo para alcanzar el estado de equilibrio para cualquier fármaco es de cuatro a cinco vidas medias, las concentraciones séricas no deben medirse antes de cinco días después de un cambio en la dosis, a menos que se sospeche toxicidad. En los ancianos y en los individuos con enfermedad renal, la vida media, y por ende el tiempo para el estado de equilibrio, es prolongada, a menudo de siete días o más. Al principio del tratamiento es útil medir las concentraciones séricas cada cinco días y utilizarlas como base para ajustar la dosis hasta el rango terapéutico. En la manía aguda el rango terapéutico es de 1.0 a 1.2 mEq/L, con dosis orales promedio de 900 a 1,800 mg/día. La concentración sanguínea óptima para la profilaxia a largo plazo no ha sido establecida por completo. Aunque muchos médicos recomiendan concentraciones en el rango de 0.4 a 0.6 mEq/L para reducir al mínimo los efectos colaterales, los datos indican que en los pacientes que responden al tratamiento con litio, las concentraciones de 0.8 a 1.0 mEq/L son más eficaces.⁴⁵

Si se sospecha toxicidad, debe suspenderse la administración de litio y medirse de inmediato la concentración sérica tomando en cuenta el tiempo que ha transcurrido desde la última dosis. El diagnóstico de toxicidad se basa en las manifestaciones clínicas; por lo general los síntomas correlacionan solo en forma vaga con las concentraciones séricas del fármaco. La intoxicación severa por litio es una urgencia médica. Los pacientes con concentraciones séricas de 2 mEq/L por lo general tienen síntomas tóxicos graves; las concentraciones de 4 mEq/L o mayores pueden producir deterioro neurológico permanente o muerte. Los pacientes con

concentraciones séricas altas deben ser tratados en forma intensiva, con diálisis si es necesario.

En la manía aguda suelen requerirse cuando menos 14 días de tratamiento antes de que haya mejoría. Por lo tanto, cuando los síntomas maníacos son severos, el litio suele utilizarse en combinación con un agente antipsicótico en dosis terapéuticas, como el haloperidol en dosis de 10 mg/día o la dosis equivalente de otro fármaco antipsicótico [ver tabla 4]. Una vez que los síntomas agudos disminuyen y se alcanzan las concentraciones terapéuticas de litio, se reduce gradualmente la dosis del antipsicótico y enseguida se suspende.

Tabla 4 Antipsicóticos						
Grupo y fármaco		Efecto sedante	Efecto anticolinérgico	Grado de hipotensión	Efecto extrapiramidal ortostática	Dosis equivalente (mg)
Alifático	Cloropromacina	Alto	Moderado	Alto	Bajo	100
	Triflupromacina	Alto	Moderado	Alto	Moderado	30
Piperidinas	Mesoridacina	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	50
	Tioridacina	Alto	Alto	Alto	Bajo	95
Piperacinas	Acetofenacina	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	15
	Flufenacina	Moderado	Bajo	Bajo	Alto	2
	Perfenacina	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	8
	Trifluoperacina	Moderado	Bajo	Bajo	Alto	5
Alifático	Cloroprotixeno	Alto	Alto	Alto	Bajo	75
Piperacinas	Tiotixeno	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	5
Dibenzodicepinas	Loxapina	Moderado	Moderado	Moderado	Alto	10
	Clozapina	Alto	Alto	Alto	Muy bajo	100
Butirofenonas	Droperidol	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	1
	Haloperidol	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	2
Indolonas	Molindona	Moderado	Moderado	Bajo	Alto	10
Difenilbutilpiperidinas	Pimocida	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	1

La aceptación aumenta al administrar el medicamento dos veces al día después de alcanzarse concentraciones terapéuticas estables. Ha habido preocupación acerca de los efectos sobre la función renal de

las dosis administradas una o dos veces al día en vista de que este esquema produce concentraciones altas de litio. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que las dosis en intervalos menos frecuentes, que incluso producen concentraciones máximas más altas, parecen ser seguras.⁴⁶⁻⁴⁹ Los pacientes que presentan efectos colaterales severos relacionados con las concentraciones altas requieren dosis más pequeñas en intervalos más frecuentes. Una vez que el esquema ha sido establecido, las concentraciones de litio deben medirse cada tres a seis meses o con más frecuencia si aparecen síntomas de toxicidad. Además, es importante medir el BUN, la creatinina y evaluar la función tiroidea (sobre todo la TSH) cada seis meses. Cuando aumenta la concentración de creatinina sérica u ocurre intoxicación por litio sin causa aparente debe realizarse un examen de orina y otras pruebas más complejas de la función renal.

EFFECTOS COLATERALES DEL LITIO

El riñón es el sitio donde ocurren los efectos colaterales más comunes e importantes del litio. Contrario a lo que se pensaba, el tratamiento con litio a largo plazo no se asocia con riesgo de insuficiencia renal.^{48,50} Los efectos colaterales renales más frecuentes del litio son polidipsia y poliuria;⁵¹ cerca del 20 por ciento de los pacientes excretan más de 3 L de orina al día. Estos síntomas pueden responder a la disminución de la dosis de litio. Si esto no resulta de utilidad o no es deseable, puede administrarse un diurético para disminuir la diuresis. Las tiacidas (v.gr., hidroclorotiacida en dosis de 50 mg/día) suelen utilizarse para este propósito. Las tiacidas aumentan las concentraciones de litio hasta en 50 por ciento. Por lo tanto, cuando se administran estos fármacos, debe disminuirse la dosis oral de litio a la mitad y posteriormente ajustarse utilizando las concentraciones séricas como guía. El uso de tiacidas requiere la medición del potasio y, a menudo, suplementos de potasio, que para muchos pacientes resultan desagradables. Como alternativa a las tiacidas se ha encontrado que el amiloride (diurético conservador de potasio) disminuye de manera considerable el volumen de orina sin afectar las concentraciones séricas de litio o potasio, siempre y cuando la función renal sea normal.^{52,53} La dosis inicial de amiloride es de 5 mg dos veces al día, que puede aumentarse hasta 10 mg dos veces al día. Después de comenzar la administración de amiloride es prudente medir las concentraciones de litio y potasio cada siete días durante varias semanas.

Son efectos colaterales renales poco frecuentes la nefritis intersticial y el síndrome nefrótico; en ambos casos es necesario suspender la administración de litio. En ocasiones existe edema en las extremidades inferiores, que puede ser tratado con un diurético, siempre que las concentraciones de litio sean vigiladas con cuidado (ver antes).

Cerca del cinco por ciento de los pacientes desarrollan bocio o hipotiroidismo, estas complicaciones son más frecuentes en las mujeres. Los pacientes con anticuerpos antitiroideos antes del inicio del tratamiento tienen un riesgo mayor de desarrollar hipotiroidismo. Ambos padecimientos suelen ser tratados con levotiroxina sin interrumpir el tratamiento con litio.

Las principales reacciones dermatológicas de importancia clínica son el acné y la psoriasis.⁵⁴ El acné producido por litio puede causar problemas importantes de aceptación del tratamiento entre los adolescentes; el padecimiento suele responder al tratamiento dermatológico. El litio puede causar exacerbaciones de la psoriasis o psoriasis de reciente aparición. La psoriasis producida por litio puede ser muy resistente al tratamiento, pero suele mejorar con la suspensión del fármaco.

Otros efectos colaterales del litio incluyen aumento de peso²⁸ y efectos neuropsiquiátricos. Los pacientes que toman litio pueden manifestar embotamiento de sus emociones, disminución general de su actividad mental o pérdida de creatividad. También pueden sufrir trastornos de la memoria y lentitud de pensamiento. Ha sido difícil determinar si estas complicaciones son atribuibles al litio, a la pérdida de hipomanías que eran agradables para el paciente, a depresión leve o a otras causas.^{55,56} El temblor de intención es un efecto colateral común. En raras ocasiones el litio causa efectos extrapiramidales. En los ancianos el litio puede ocasionar confusión, sobre todo cuando se administra en combinación con otros fármacos psicotrópicos. Las concentraciones sanguíneas tóxicas de litio pueden producir ataxia, somnolencia, excitabilidad, disartria, visión borrosa, acúfenos y delirio.

TRASTORNO BIPOLAR RESISTENTE AL TRATAMIENTO

Cerca del 30 por ciento de los pacientes con trastorno bipolar no toleran o no responden al tratamiento con litio. Dos anticonvulsivos, la carbamacepina y el ácido valproico, parecen prometedores en el tratamiento de estos individuos. Cualquiera de los dos anticonvulsivos pueden utilizarse solos o en combinación con litio. La carbamacepina ha sido mejor estudiada, aunque son necesarios estudios adicionales de los dos fármacos. La carbamacepina parece ser eficaz en el tratamiento de la manía aguda,⁵⁷ aunque su valor en la profilaxia a largo plazo es menos claro.⁵⁸⁻⁶⁰ La carbamacepina puede ser muy útil en el tratamiento de los cicladores rápidos, que presentan tres o más ciclos de manía y depresión cada año; estos pacientes a menudo son refractarios al tratamiento con litio.

La dosis inicial de carbamacepina es de 200 mg dos veces al día, que puede aumentarse en no más de 200 mg/día hasta que se alcancen concentraciones terapéuticas. Las circunstancias clínicas determinan el grado en que debe aumentarse la dosis. En pacientes hospitalizados con manía aguda, la dosis puede aumentarse en 200 mg/día hasta una dosis total de 800 a 1,000/día, con incrementos más graduales posteriormente. En los pacientes ambulatorios con enfermedades subagudas, los ajustes en las dosis deben ser más lentos, quizá de 200 mg/semana. Los aumentos rápidos pueden producir náusea y vómito, o síntomas de toxicidad neurológica leve, como somnolencia, mareo, ataxia, falta de destreza o diplopia. Cuando ocurren estos efectos colaterales, la dosis puede disminuirse temporalmente y, una vez que han desaparecido, aumentarse de nuevo más lentamente.

Contrario a los informes iniciales, las concentraciones sanguíneas terapéuticas de carbamacepinas para el tratamiento del trastorno bipolar no han sido establecidas. Hasta ahora la dosis oral eficaz para cada paciente debe determinarse empíricamente, utilizando los efectos terapéuticos logrados y la aparición de efectos colaterales para guiar el tratamiento. En la manía aguda la dosis eficaz promedio es de 1,000 mg/día, con un rango de 200 a 1,800 mg/día. Después de establecer la dosis terapéutica los pacientes deben ser observados cuidadosamente, ya que después de varias semanas la carbamacepina puede estimular su propio metabolismo, por lo que es necesario aumentar la dosis.

Los efectos colaterales idiosincráticos importantes incluyen leucopenia, anemia aplásica y hepatitis. Aunque estos efectos son raros, pueden ser letales. Por lo tanto, es necesario realizar una citología hemática completa de referencia, pruebas de función hepática y vigilancia regular.⁶¹ Para el control óptimo las pruebas de

función hepática deben efectuarse cada mes y las citologías hemáticas completas cada dos semanas en los primeros tres meses de tratamiento.

Fármacos antipsicóticos

Los fármacos antipsicóticos [*ver tabla 4*] son un grupo de compuestos con características químicas diversas que son útiles en el tratamiento de la esquizofrenia, la manía, la depresión con síntomas psicóticos, algunas psicosis orgánicas, incluyendo aquellas inducidas por psicoestimulantes, y varios trastornos psicóticos. Además, se utilizan en el tratamiento del síndrome de Tourette, en algunos trastornos del movimiento y como antieméticos. Su uso es complicado por la asociación con efectos colaterales severos, incluyendo distonías, parkinsonismo y acatisia, que puede manifestarse como una necesidad muy desagradable por moverse. Con el uso a largo plazo los antipsicóticos pueden producir disquinesia tardía, síndrome caracterizado por movimientos involuntarios anormales potencialmente permanentes.

El mecanismo terapéutico de los medicamentos antipsicóticos se conoce solo en parte. Se piensa que la principal acción de estos fármacos en el sistema nervioso central consiste en bloquear los receptores dopaminérgicos. Los medicamentos antipsicóticos típicos (i.e., haloperidol y agentes parecidos) son todos antagonistas potentes de los receptores de dopamina D_2 . Sin embargo, recientemente se han descubierto por clonación molecular dos nuevos receptores de dopamina semejantes al D_2 . Estos receptores han sido denominados D_3 y D_4 , pero quizá sea necesario un cambio de nomenclatura. La clozapina, un medicamento antipsicótico atípico, es un antagonista del receptor de dopamina D_2 relativamente débil, lo que explica que no provoque efectos extrapiramidales importantes, pero tiene gran afinidad por el receptor de dopamina D_4 .⁶² Combinado con la evidencia cada vez mayor de que la clozapina tiene una eficacia clínica única contra la esquizofrenia, esta observación ha puesto en duda la idea de que el antagonismo al receptor D_2 tenga un papel indispensable en la acción de los antipsicóticos, y ha aumentado el interés por el receptor D_4 . Sin embargo, es necesario considerar que la clozapina interactúa con muchos otros receptores de neurotransmisores, incluyendo los receptores de dopamina D_1 y D_3 , los receptores 5-HT_{1C} y 5HT₂, los receptores colinérgicos muscarínicos y los receptores adrenérgicos α_1 . Debido a sus múltiples interacciones es difícil determinar qué efecto del fármaco es responsable de sus propiedades clínicas.

Independientemente de cuales receptores dopaminérgicos participen en la acción de los medicamentos antipsicóticos, debe reconocerse que todos los antipsicóticos, incluyendo la clozapina, tienen un efecto clínico máximo que tarda en aparecer varias semanas. Por lo tanto, es necesario distinguir entre los efectos agudos de antagonismo del receptor y los efectos crónicos. A pesar de su importancia terapéutica, se desconocen cuales son los efectos neurobiológicos tardíos de los medicamentos antipsicóticos.

Se cree que los efectos terapéuticos de los medicamentos antipsicóticos se ejercen a través de las proyecciones mesolímbicas y mesocorticales dopaminérgicas del cerebro. El bloqueo de los receptores de dopamina y de otro tipo en el cerebro causa otros efectos clínicos útiles de los antipsicóticos (por ejemplo, el bloqueo de dopamina en la zona quimioceptora de la médula hace que estos medicamentos sean antieméticos potentes), pero también provoca efectos colaterales serios. El bloqueo de los receptores D_2 en el cuerpo estriado es

responsable de los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos típicos. Los efectos hipotalámicos provocan aumento de peso y, en ocasiones, alteraciones en la termorregulación. El bloqueo de los receptores dopaminérgicos D₂ en la hipófisis interfiere con la inhibición dopaminérgica normal de la secreción de prolactina, aumentando las concentraciones de esta última hormona.

Los antipsicóticos de baja potencia son potentes antagonistas de los receptores muscarínicos y de los receptores adrenérgicos alfa₁, produciendo efectos anticolinérgicos e hipotensión postural. La sedación parece ser resultado del antagonismo de varios receptores de neurotransmisores, incluyendo receptores adrenérgicos alfa₁, muscarínicos y H₁ de histamina. Por su gran afinidad a estos receptores, los antipsicóticos de baja potencia, incluyendo la clorpromacina y la tioridacina, tienen un efecto sedante muy importante. Una propiedad adicional de muchos antipsicóticos es el bloqueo de algunos canales de calcio en neuronas, músculo cardíaco y músculo liso. La tioridacina y la pimocida son potentes bloqueadores de los canales de calcio, lo cual puede explicar su toxicidad cardíaca, incluyendo la prolongación del intervalo QT y el riesgo elevado de taquicardia ventricular helicoidal torsades de *pointes*. Se ha planteado la hipótesis de que las propiedades antagonistas del calcio de la tioridacina también pueden ser responsables de la eyaculación retrógrada, que es otro efecto colateral del fármaco.

PRESCRIPCION DE ANTIPSICOTICOS

Los fármacos antipsicóticos utilizados tienen la misma eficacia, con la posible excepción de la clozapina, que puede ser más eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia. Sin embargo, estos fármacos tienen diferencias importantes en la potencia (i.e., la dosis necesaria para lograr el máximo efecto terapéutico). Una generalización importante acerca de los antipsicóticos es que aquéllos con baja potencia tienden a producir mayor efecto sedante y anticolinérgico y a causar más hipotensión postural que los antipsicóticos de potencia alta [*ver tabla 4*]. Estos últimos tienden a ocasionar más efectos extrapiramidales.

La absorción de los antipsicóticos administrados por vía oral es un poco variable, aunque los efectos clínicos por lo general aparecen en término de 30 a 60 minutos; la administración intramuscular suele producir efectos clínicos en término de 10 minutos. El metabolismo se lleva a cabo casi por completo en el hígado, en gran parte por oxidación, de manera que estos compuestos muy liposolubles son convertidos en metabolitos hidrosolubles polares para su excreción renal. Los fármacos antipsicóticos tienen muchos metabolitos activos, solamente de la clorpromacina se han identificado casi 160 metabolitos, lo cual ha hecho difícil correlacionar las concentraciones sanguíneas con los efectos terapéuticos. La mayoría de los antipsicóticos tienen vidas medias prolongadas.

Los antipsicóticos son la base del tratamiento de las psicosis agudas, sean estas resultado de exacerbaciones agudas de la esquizofrenia, de manía aguda o de otro trastorno psiquiátrico mayor. Antes de comenzar el tratamiento en pacientes con psicosis aguda es importante excluir la presencia de enfermedades orgánicas agudas o intoxicación por fármacos como causa del síndrome por medio de una historia clínica tan completa como sea posible, registro de los signos vitales, exploración física y solicitud de los exámenes de laboratorio pertinentes.

La dosis óptima en el tratamiento de la manía aguda o de las exacerbaciones agudas de la esquizofrenia ha sido motivo de controversia. Los estudios acerca de la manía aguda indican que la gran mayoría de los pacientes mejoran con dosis equivalentes a menos de 10 mg/día de haloperidol. En vista de que la frecuencia y la gravedad de los efectos extrapiramidales están relacionados con la dosis, es razonable no exceder el equivalente de 8 a 10 mg/día de haloperidol en el tratamiento a corto plazo de la manía aguda. En las exacerbaciones agudas de la esquizofrenia parece que los efectos colaterales comienzan a superar los beneficios cuando las dosis son mayores al equivalente de 15 mg/día de haloperidol.^{63,64} En los pacientes con psicosis agudas con manía o esquizofrenia que continúan con agitación psicomotriz a pesar de la administración de antipsicóticos, es preferible el uso a corto plazo de una benzodiacepina (v.gr., loracepam, en dosis de 1 a 2 mg por vía oral o intramuscular cada una o dos horas, según sea necesario) que aumentar la dosis del fármaco antipsicótico. Las benzodiacepinas casi no producen efectos colaterales importantes cuando se utilizan con cuidado durante un tiempo limitado. Deben administrarse fármacos anticolinérgicos (v.gr., benzotropina, en dosis de 2 mg dos o tres veces al día) como profilaxia contra las distonías, sobre todo en hombres jóvenes.⁶⁵

Las dosis adecuadas de fármacos antipsicóticos deben producir mejoría en término de cuatro a seis semanas. La mejoría es evaluada por medio de algunos de los siguientes síntomas: hiperactividad, combatividad, ideas delirantes, alucinaciones, hostilidad, negativismo, insomnio y pobre autoestima. El aumento de la comprensión y la mejoría del juicio no son criterios seguros para propósitos de evaluación, aunque pueden ocurrir estos cambios. Por desgracia, el rango terapéutico de las concentraciones séricas del fármaco no está definido. Es importante recordar que un número considerable de pacientes con esquizofrenia no mejoran con los fármacos antipsicóticos comunes. En estos pacientes las dosis muy altas pueden producir efectos colaterales más severos sin beneficios terapéuticos. Los individuos esquizofrénicos que no han respondido al tratamiento con dos fármacos antipsicóticos convencionales probablemente deban recibir una prueba terapéutica con clozapina.

Muchos estudios han mostrado que el tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos a largo plazo aumenta el tiempo entre las exacerbaciones de los síntomas. La frecuencia de recurrencias en los pacientes esquizofrénicos con dosis de mantenimiento de antipsicóticos es de 10 a 15 por ciento a los seis meses y cerca de 25 por ciento a los 12 meses. La frecuencia de recurrencias en pacientes no tratados puede ser hasta de 50 por ciento a los seis meses y de 65 a 80 por ciento a los 12 meses. Las dosis de mantenimiento a largo plazo son mucho menores que las que se requieren en el tratamiento de los episodios de psicosis aguda. Suelen ser adecuadas dosis de 2 a 4 mg/día de haloperidol o la dosis equivalente de otro antipsicótico. Las dosis mayores no parecen producir una disminución adicional en la frecuencia de recurrencias.⁶⁶

A pesar de su eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia, el tratamiento con antipsicóticos a largo plazo aumenta el riesgo de disquinesia tardía, que es un efecto colateral de difícil tratamiento y a menudo irreversible. Los ancianos y las mujeres de todas las edades parecen ser más propensos a sufrir disquinesia tardía, y los estudios epidemiológicos indican que ésta ocurre hasta en el 20 por ciento de todos los pacientes que toman antipsicóticos durante más de un año. Por lo tanto, es recomendable utilizar las dosis eficaces más bajas posibles de antipsicóticos en la fase aguda y en la fase crónica de la esquizofrenia.

Cuando los pacientes con esquizofrenia u otras psicosis crónicas presentan recurrencias por no seguir el

tratamiento, debe considerarse el uso de antipsicóticos de acción prolongada, como el decanoato de flufenacina o el decanoato de haloperidol. En primer lugar debe determinarse si la falta de aceptación responderá a medidas psicosociales antes de administrar neurolépticos de acción prolongada.

Los pacientes con esquizofrenia que no responden al tratamiento con antipsicóticos convencionales pueden mejorar con la clozapina.⁶⁷ Posiblemente la clozapina es el único antipsicótico que tiene mayor eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia crónica, casi no produce efectos extrapiramidales y no parece causar disquinesia tardía. Sin embargo, la administración de clozapina requiere la determinación semanal de la cuenta de leucocitos, ya que el fármaco puede producir agranulocitosis.

Se recomienda que la dosis inicial de clozapina sea de 25 mg dos veces al día, que puede aumentarse gradualmente hasta 300 mg/día durante el curso de varias semanas. Cuando la respuesta es inadecuada el médico puede aumentar la dosis a un máximo de 600 mg/día en dosis divididas. Además de agranulocitosis, la clozapina puede causar taquicardia, hipotensión postural, sialorrea, sedación, constipación, aumento de peso y crisis convulsivas. En dosis de 600 mg/día, el riesgo de crisis convulsivas puede ser hasta de dos a cuatro por ciento.

EFFECTOS COLATERALES DE LOS ANTIPSICOTICOS

Es muy probable que ocurra distonía aguda en las primeras semanas de tratamiento con antipsicóticos. Esta es más común en hombres jóvenes y en pacientes que toman antipsicóticos de alta potencia. Puede haber rigidez muscular aguda y calambres, a menudo en los músculos del cuello, la lengua, la cara y el tórax posterior. También pueden ocurrir opistótonos y crisis oculógiras. La distonía aguda a menudo responde de manera notable a la administración parenteral de benzotropina (en dosis de 1 a 2 mg) o difenhidramina (en dosis de 25 a 50 mg). Después de la resolución de la distonía, las recurrencias suelen prevenirse con la administración de benzotropina en dosis de 2 mg dos veces al día por vía oral durante dos semanas u otros fármacos antiparkinsónicos.

Las manifestaciones de parkinsonismo producidas por antipsicóticos incluyen temblor, facies inexpresiva y rigidez. Este padecimiento es más frecuente en pacientes que toman antipsicóticos de alta potencia y en ancianos. Debe prescribirse una dosis fija de un fármaco antiparkinsónico y disminuirse la dosis del neuroléptico al nivel más bajo eficaz. En algunos pacientes el cambio a un antipsicótico de baja potencia puede aliviar el parkinsonismo; la tioridacina puede ser muy útil en estos casos.

Los pacientes con acatisia producida por antipsicóticos a menudo presentan gran inquietud. La acatisia puede confundirse con el trastorno psicótico primario. La aparición de gran inquietud después del inicio del tratamiento con fármacos antipsicóticos siempre debe originar la sospecha de que existe acatisia. Este trastorno es más frecuente en pacientes que toman antipsicóticos de alta potencia. El tratamiento de la acatisia puede resultar difícil, aunque ha sido satisfactorio con la administración de bloqueadores beta adrenérgicos, benzodiacepinas y anticolinérgicos.⁶⁸

El efecto colateral cardiovascular más frecuente de los agentes antipsicóticos es la hipotensión postural. Este efecto colateral es causado por los agentes de baja potencia, como la clorpromacina o la tioridacina. Los

antipsicóticos por lo general no son arritmogénicos cuando se utilizan en dosis convencionales, con excepción de la tioridacina y la pimocida. En raras ocasiones estos fármacos prolongan el intervalo QT y por lo tanto predisponen al desarrollo de taquicardia ventricular helicoidal.⁶⁹ También se ha notificado este tipo de taquicardia con el uso de dosis altas de haloperidol por vía intravenosa en pacientes graves.⁷⁰

Los datos existentes acerca del efecto de los agentes antipsicóticos sobre el umbral de las crisis convulsivas son insuficientes, aunque parece que los agentes de alta potencia, como el haloperidol, suelen ser seguros a este respecto.

Todos los agentes antipsicóticos pueden producir síndrome neuroléptico maligno, reacción idiosincrásica poco frecuente que no parece estar relacionada con la dosis. El síndrome se caracteriza por rigidez, fiebre, delirio e inestabilidad autonómica severa.⁷¹ No existen alteraciones de laboratorio patognomónicas, pero la rigidez puede ser bastante severa para producir necrosis muscular con elevación notable de las enzimas del músculo. Puede ocurrir insuficiencia renal por mioglobinuria y deshidratación. Como parte del tratamiento se requiere la suspensión del medicamento y cuidados de sostén intensivos. La bromocriptina (agonista dopaminérgico) y el dantrolene (relajante muscular de acción directa) han resultado útiles en el tratamiento del síndrome neuroléptico maligno.⁷² Los pacientes que reanudan el tratamiento con antipsicóticos después de recuperarse de este síndrome tienen una incidencia alta de recurrencia del mismo. Los factores de riesgo para esta complicación parecen incluir deshidratación y enfermedades intercurrentes.

La disquinesia tardía puede desarrollarse en el 20 por ciento de los pacientes que reciben fármacos antipsicóticos durante más de un año. Todos los antipsicóticos con excepción de la clozapina han sido asociados con este trastorno. Las mujeres y los pacientes de edad avanzada tienen un riesgo elevado. La disquinesia tardía es un síndrome caracterizado por movimientos involuntarios anormales que pueden afectar la lengua, los músculos del cuello y la cara, las extremidades superiores e inferiores, los músculos del tronco y en ocasiones, grupos musculares que intervienen en la respiración y la deglución. La disquinesia tardía desaparece sólo en raras ocasiones y no tiene tratamiento. Por consiguiente, la prescripción de antipsicóticos a largo plazo debe basarse en indicaciones bien justificadas, como la esquizofrenia crónica.

Bibliografía

1. Practice guideline for major depressive disorder in adults. Am J Psychiatry 150(4 suppl):1, 1993
2. Depression in primary care: detection and diagnosis, Vol 1. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health service, Agency for Health Care Policy and Research, Rockville, Maryland, 1993
3. Depression in primary care: treatment of major depression, Vo1 2. U.S. Department of Health and Human services, Public Health service, Agency for Health Care Policy and Research, Rockville, Maryland, 1993

4. Watson CP, Evans RJ, Reed K, et al: Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology* 32:671, 1982
5. Kvinesdal B, Molin J, Froland A, et al: Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy. *JAMA* 251:1727, 1984
6. Jenike MA, Baer L, Summergrad P, et al: Obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled trial of clomipramine in 27 patients. *Am J Psychiatry* 146:1328, 1989.
7. Jenike MA, Buttolph L, Baer L, et al: Open trial of fluoxetine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 146:909, 1989
8. Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa: a multicenter, placebo-controlled, double-blind trial. Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative study Group. *Arch Gen Psychiatry* 49:139, 1992
9. Baldessarini RJ: *Chemotherapy in Psychiatry: Principles and Practice*, rev ed. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1985
10. Tricyclic antidepressants: blood level measurements and clinical outcome: an AP A Task Force report. Task Force on the Use of Laboratory Tests in Psychiatry. *Am J Psychiatry* 142:155, 1985
11. Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS, et al: The pharmacological treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 142:430, 1985
12. Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, et al: Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 49:769, 1992
13. Dilsaver SC, Greden JF: Antidepressant withdrawal syndromes: evidence for supersensitivity of cholinergic system as an etiologic factor (letter). *J Clin Psychopharmacol* 3:330, 1983
14. Roose SP, Glassman AH: Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants in depressed patients with and without heart disease. *J Clin Psychiatry* 7:1, 1989

15. Glassman AH, Bigger JT Jr: Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants: a review. *Arch Gen Psychiatry* 38:815, 1981
16. Jenike MA: *Geriatric Psychiatry and Psychopharmacology: A Clinical Approach*. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1989
17. Hellerstein DJ, Yanowitch P, Rosenthal J, et al: A randomized double-blind study of fluoxetine versus placebo in the treatment of dysthymia. *Am J Psychiatry* 150:1169, 1993
18. Teicher MH, Glod C, Cole JO: Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 147:207, 1990
19. Reimherr FW, Chouinard G, Cohn CK, et al: Antidepressant efficacy of sertraline: a double-blind, placebo- and amitriptyline-controlled, multicenter comparison study in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 51(suppl B):18, 1990
20. Golden RN, Rudorfer MV, Sherer MA, et al: Bupropion in depression: I. Biochemical effects and clinical response. *Arch Gen Psychiatry* 45:139, 1988
21. Vitullo RN, Wharton JM, Allen NB, et al: Trazodone-related exercise-induced nonsustained ventricular tachycardia. *Chest* 98:247, 1990
22. Shulman KI, Walker SE, MacKenzie S, et al: Dietary restriction, tyramine, and the use of monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 9:397, 1989
23. Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, et al: Phenelzine versus imipramine in the treatment of probable atypical depression: defining syndrome boundaries of selective MAOI responders. *Am J Psychiatry* 145:306, 1988
24. Kayser A, Robinson DS, Yingling K, et al: The influence of panic attacks on response to phenelzine and amitriptyline in depressed outpatients. *J Clin Psychopharmacol* 8:246, 1988

25. Rabkin JG, Quitkin FM, Harrison W, et al: Adverse reactions to monoamine oxidase inhibitors: I. A comparative study. *J Clin Psychopharmacol* 4:270, 1984
26. Rabkin JG, Quitkin FM, McGrath P, et al: Adverse reactions to monoamine oxidase inhibitors: II. Treatment correlates and clinical management. *J Clin Psychopharmacol* 5:2, 1985
27. Max MB, Lynch SA, Muir J, et al: Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 326:1250, 1992
28. Dessain EC, Schatzberg AF, Woods BT, et al: Maprotiline treatment in depression: a perspective on seizures. *Arch Gen Psychiatry* 43:86, 1986
29. Garland EJ, Remick RA, Zis AP: Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 8:323, 1988
30. Gardner EA, Johnston JA: Bupropion-an antidepressant without sexual pathophysiological action. *J Clin Psychopharmacol* 5:24, 1985
31. Hyman SE: Acute drug overdoses. *Manual of Psychiatric Emergencies*, 2nd ed. Hyman SE, Ed. Little, Brown & Co, Inc, Boston, 1988, p255
32. De Montigny C, Coumoyer G, Morissette R, et al: Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression: correlations with the neurobiologic actions of tricyclic antidepressant drugs and lithium ion on the serotonin system. *Arch Gen Psychiatry* 40:1327, 1983
33. Price LH, Charney DS, Heninger GR: Variability of response to lithium augmentation in refractory depression. *Am J Psychiatry* 143:1387, 1986
34. Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, et al: A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 50:387, 1993
35. McGrath PJ, Stewart JW, Nunes EV, et al: A double-blind crossover trial of imipramine and phenelzine for outpatients with treatment-refractory depression. *Am J Psychiatry* 150:118, 1993

36. American Psychiatric Association: Benzodiazepine Dependence, Toxicity, and Abuse. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1990
37. Fyer AJ, Liebowitz MR, Gorman JM, et al: Discontinuation of alprazolam treatment in panic patients. *Am J Psychiatry* 144:303, 1987
38. Herman JB, Rosenbaum JF, Brotman AW: The alprazolam to clonazepam switch for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 7:175, 1987
39. Scharf MB, Khosla N, Brocker N, et al: Differential amnestic properties of short- and long-acting benzodiazepines. *J Clin Psychiatry* 45:51, 1984
40. Greenblatt DJ, Harmatz Js, Shapiro L, et al: Sensitivity to triazolam in the elderly. *N Engl J Med* 324:1691, 1991
41. Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR: Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell*59:411, 1989
42. Mitchell JE, MacKenzie TB: Cardiac effects of lithium therapy in man: a review. *J Clin Psychiatry* 43:47, 1982
43. Wellens HJ, Cats VM, Duren DR: symptomatic sinus node abnormalities following lithium carbonate therapy. *Am J Med* 59:285, 1975
44. Wilson JR, Kraus ES, Bailas MM, et al: Reversible sinus node abnormalities due to lithium carbonate therapy. *N Engl J Med* 294:1223, 1976
45. Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, et al: Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med* 321:1489, 1989
46. Bendz H: Kidney function in lithium-treated patients: a literature survey. *Acta Psychiatr Scand* 68:303, 1983

47. Hetmar O, Brun C, Clemmesen L, et al: Lithium: long-term effects on the kidney: II. Structural changes. *J Psychiatr Res* 21:279, 1987
48. Hetmar O, Clemmesen L, Ladefoged J, et al: Lithium: long-term effects on the kidney: III. Prospective study. *Acta Psychiatr Scand* 75:251, 1987
49. Plenge P, Møllerup ET, Bolwig ET, et al: Lithium treatment: does the kidney prefer one daily dose instead of two? *Acta Psychiatr Scand* 66:121, 1982
50. De Paulo JR Jr, Correa EI, Sapir DG: Renal function and lithium: a longitudinal study. *Am J Psychiatry* 143:892, 1986
51. De Paulo JR Jr, Correa EI, Sapir DG: The pattern of polyuria in relation to duration of lithium treatment. *Biol Psychiatry* 19:1345, 1984
52. Battle DC, von Rott AB, Gaviria M, et al: Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *N Engl J Med* 312:408, 1985
53. Kosten TR, Forrest JN: Treatment of severe lithium-induced polyuria with amiloride. *Am J Psychiatry* 143:1563, 1986
54. Deandrea D, Walker N, Mehlmauer M, et al: Dermatological reactions to lithium: a critical review of the literature. *J Clin Psychopharmacol* 2:199, 1982
55. Engelsmann F, Katz J, Ghadirian AM, et al: Lithium and memory: a long-term follow-up study. *J Clin Psychopharmacol* 8:207, 1988
56. Joffe RT, MacDonald C, Kutcher SP: Lack of differential cognitive effects of lithium and carbamazepine in bipolar affective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 8:425, 1988
57. Ballenger JC, Post RM: Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry* 137:782, 1980
58. Placidi GF, Lenzi A, Lazzerini F, et al: The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry* 47:490, 1986

59. Luszkat RM, Murphy DP, Nunn CMH: Carbamazepine vs lithium in the treatment and prophylaxis of mania. Br J Psychiatry 153:198, 1988
60. Frankenburg FR, Tohen M, Cohen BM, et al: Long-term response to carbamazepine: a retrospective study. J Clin Psychopharmacol 8:130, 1988
61. Hart RG, Easton JD: Carbamazepine and hematological monitoring. Ann Neurol 11:309, 1982
62. Van Tol HH, Bunzow JR, Guan HC, et al: Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. Nature 350:610, 1991
63. Levinson DF, Simpson GM, Singh H, et al: Fluphenazine dose, clinical response, and extrapyramidal symptoms during acute treatment. Arch Gen Psychiatry 47:761, 1990
64. Van Putten T, Marder SR, Mintz J. A controlled dose comparison of haloperidol in newly admitted schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 47:754, 1990
65. Arana GW, Goff DC, Baldessarini RJ. et al: Efficacy of anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced acute dystonia. Am J Psychiatry 145:993, 1988
66. Baldessarini RJ. Davis JM: What is the best maintenance dose of neuroleptics in schizophrenia? Psychiatry Res 3:115, 1980
67. Kane J. Honigfeld G, Singer J. et al: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 45:789, 1988
68. Fleischacker WW, Roth SD, Kane JM: The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia. J Clin Psychopharmacol 10:12, 1990
69. Wilson WH, Weiler SJ: Case report of phenothiazine-induced torsade de pointes. Am J Psychiatry 141:1265, 1984

70. Wilt JL, Minnema AM, Johnson RF, et al: Torsade de pointes associated with the use of intravenous haloperidol. *Ann Intern Med* 119:391, 1993
71. Guze BH, Baxter LR Jr: Neuroleptic malignant syndrome. *N Engl J Med* 313:163, 1985
72. Rosenberg MR, Green M: Neuroleptic malignant syndrome: review of response to therapy. *Arch Intern Med* 149:1927, 1989