

# CAPITULO I: PRINCIPIOS GENERALES CON EL USO DE PSICOFARMACOS

## I.1 INTRODUCCIÓN:

Cuando el médico se dispone a recetar un psicofármaco a un paciente que presenta un componente emotivo importante en su cuadro clínico, con alguna frecuencia le surge algunas dudas en cuanto a la elección del medicamento y la dosis a la cual prescribirlo.

En el presente trabajo, trataré de hacer algunos lineamientos generales para que puedan servir de orientación a aquellos colegas que deseen aclararse por sí mismos esas dudas.

## I.2 DEFINICION DE PSICOFÁRMACO:

Los psicofármacos, sustancias psicotrópicas o psicoactivas son medicamentos que actúan primariamente a nivel del sistema nervioso central induciendo cambios en los procesos de pensamiento, percepción, afecto, estado de vigilia y comportamiento tanto normales como patológicos. Por lo tanto, en el momento actual, estas sustancias no son específicas por las alteraciones normales del aparato psíquico, hecho que amerita hacer un balance entre lo malo que se desea modificar y lo bueno que simultáneamente se alterará.

Existen otras sustancias que sin ser primariamente psicofármacos pueden modificar en forma secundaria el funcionamiento psíquico, tal es el caso de la digital, algunos antibióticos y hormonas.

## I.3 LO PRIMERO QUE HAY QUE HACER:

Antes de pensar en recetar un psicofármaco debemos tener un diagnóstico presuntivo.

Para lograr establecerlo se debe hacer una buena historia clínica incluyendo aspectos psicológicos y psicofarmacológicos, tanto en el paciente como en sus familiares.

Los factores hereditarios juegan un papel importante tanto en el cuadro psicopatológico como en la respuesta a psicofármacos.

El desarrollo de la personalidad del sujeto, puede darnos alguna información importante en cuanto a los mecanismos de defensa que utiliza y el grado de perturbación que tiene en el momento de la entrevista.

La historia clínica debe ser complementada con un examen físico completo y un buen examen neurológico. Todo esto lleva la finalidad de detectar padecimientos orgánicos que se nos presentan con un disfraz de enfermedad mental, siendo las manifestaciones psíquicas secundarias a un cambio en la estructura o la bioquímica del cerebro. Si estos padecimientos son tratados con psicofármacos, los resultados no serán óptimos y estaremos perdiendo el tiempo para instaurar una terapéutica específica que será la única que vendrá a resolverle las molestias al paciente.

## I.4 DIAGNOSTICO PRESUNTIVO EN PSICOFARMACOLOGIA:

El diagnóstico presuntivo tiene gran importancia para recetar el medicamento más adecuado.

Si el paciente tiene un diagnóstico presuntivo que implica cambios en el afecto, entonces tenemos que buscar medicamentos que vayan a tener acción más específica sobre el afecto, por ejemplo: los antidepressivos o el carbonato de litio. Si por el contrario, predominan los elementos ansiosos lo más recomendable sería usar ansiolíticos. Si éste implica que hay elementos psicóticos, lo más adecuado es el uso de antipsicóticos. Si sugiere que existe un trastorno disrítmico del cerebro, el uso de anticonvulsivos va a ser lo primero a que se debe recurrir antes de usar otros psicofármacos.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**I.5 TRATAMIENTO SINTOMATICO UNICAMENTE:**

Las sustancias psicotrópicas únicamente brindan alivio sintomático al igual que los antigripales, es decir, que no "curan" en el sentido médico de la palabra, ya que cuando los niveles sanguíneos caen por debajo de cifras efectivas, las molestias pueden reaparecer. Esto es importante, ya que debemos tener siempre presentes otras formas de tratamiento concomitante como psicoterapia individual, de grupo o de familia, modificaciones ambientales, tratamiento social, técnicas de modificación del comportamiento, otros tratamientos biológicos como electroshock, consejo religioso, o legal, etc.

En otras palabras, el psicofármaco no va a modificar el proceso básico del trastorno mental y es por eso, que algunos pacientes que tienen enfermedades de larga evolución, se descompensarán nuevamente cuando suspenden el tratamiento en forma voluntaria. Por eso es que no se debe dejar recaer sobre estos medicamentos el peso completo de la mejoría del paciente. Debemos pensar en última instancia, que una persona más tranquila o menos deprimida, podrá afrontar mejor los problemas existenciales y esto le permitirá sentirse mejor.

**I.6 NO POSEEN EFECTO MAGICO:**

Los efectos de un medicamento están en relación directa con los mecanismos de acción y la dosis a la cual se den, pero debemos cuidarnos de no sustituir con un psicofármaco otras necesidades básicas del organismo. Por ejemplo, una paciente desnutrida que se deprime, lo más lógico es enfocar primero su problema nutricional y luego se verá si amerita o no un antidepresivo. Un niño que tiene un retardo mental nunca mejorará su coeficiente de inteligencia con estas sustancias. Tampoco mejorará el cansancio de un hombre sobretrabajado, ya que lo más importante es que disminuya su intensidad de trabajo.

Una higiene mental adecuada siempre será mejor que un fármaco en los pacientes que no tienen una enfermedad mental seria; y aún en éstos son un complemento importante del tratamiento.

**I.7 TRATAMIENTO INDIVIDUAL:**

Todas las personas, sufran de enfermedad o sean sanos, responden en forma diferente a los psicofármacos al igual que otros fármacos en general.

Aquí se cumple nuevamente aquel principio de la medicina que dice que debemos de tratar a personas que tienen una enfermedad; y no a una enfermedad aislada. Es decir; no vamos a tratar a un deprimido, sino a la señora fulana de tal, que tiene una depresión.

En esta respuesta individual intervienen factores genéticos que han sido determinados por nuestros antecesores, que definirán el grado en que metabolizan los medicamentos y el tipo de respuesta a los mismos. El estudio de estos factores está adquiriendo mucho auge en la actualidad en lo que se ha llamado la farmacogenética.

Por otra parte existen factores constitucionales adquiridos como la estatura, el peso y la cantidad de tejido grasoso que hacen que los efectos sean diferentes.

Además, en el caso de los psicofármacos, ciertos hábitos de un sujeto van a modificar la respuesta. Por ejemplo, un individuo que consume bebidas alcohólicas con regularidad, va a ser más resistente a los efectos de los medicamentos sedantes, ya que se desarrolla tolerancia cruzada. Una dieta mal balanceada puede predisponer a que se presenten reacciones adversas más severas como estreñimiento crónico.

No debemos perder de vista otros tratamientos que el paciente recibe concomitantemente para enfermedades somáticas, ya que se pueden presentar interacciones que pueden dar resultados impredecibles.

Estados fisiológicos especiales como el embarazo y la convalecencia, hacen que se modifique también la respuesta y que se tengan que observar medidas especiales.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

La edad también es un factor importante, ya que los niños toleran en general menos psicofármacos y deben recibirlos durante un tiempo menor que en el caso de adultos. Los pacientes seniles, por presentar con frecuencia alteraciones metabólicas en el cerebro, tienden a dar más reacciones adversas y manejan mejor dosis pequeñas.

La intensidad del trastorno emocional también va a contribuir a variar la respuesta. Cuando un sujeto está sumamente ansioso va a necesitar dosis tres o cuatro veces mayores de tranquilizantes que cuando está calmado, por lo tanto debemos tener presente que existen tratamientos de inicio y tratamientos de mantenimiento con dosis mucho menores en el segundo caso. Si dejamos al sujeto con dosis iniciales lo más seguro es que se irá sobredosificando progresivamente conforme se vaya tranquilizando.

### **I.8 NO USAR POLIFARMACIA:**

Por polifarmacia se entiende el uso simultáneo de varios fármacos y en el caso específico de psicofarmacología, consiste en la mezcla de ansiolíticos, antipsicóticos, hipnóticos o antidepresivos como tratamiento diario a un paciente con trastornos psíquicos.

Esta forma de tratamiento ha sido muy utilizada en épocas anteriores y aún en la actualidad. Los psiquiatras no nos hemos excluido, tanto en nuestro país como en todo el mundo.

Esta tendencia se originó en la creencia de que dos sustancias con buen efecto terapéutico eran más eficaces que una sola y si en lugar de dos, se utilizaban cuatro, el efecto era mucho mayor. Lo incorrecto de esta creencia se basa en que: a) no se toman en cuenta que existan asociaciones antagónicas, sinérgicas y tóxicas que pueden ser evitables, ya que sus efectos son difíciles de cuantificar y b) la potencialización de reacciones adversas que sube en forma geométrica, ya que además de la posibilidad de una reacción propia de un medicamento, se le suma la interacción con la otra sustancia pudiendo aparecer efectos secundarios mucho más intensos y con mayor frecuencia.

Además, si un paciente que está en polifarmacia, desarrolla una reacción adversa, nunca se sabrá con exactitud cuál fue el o los productos responsables, teniendo que suspender a veces toda la medicación con el consiguiente riesgo de una exacerbación de los síntomas.

Amerita reflexionar lo que puede pensar o sentir una persona cuando tiene que ingerir gran cantidad de pastillas de diferentes tamaños y colores. Podría pensar que está muy enfermo, o que se puede intoxicar o que tal vez, su médico no está seguro de lo que le sucede y entonces le mandó un "tiro de escopeta" para tratar varias enfermedades simultáneamente. Estas dudas en el paciente, conducen a que modifique por sí mismo la dosis o suspenda todo el tratamiento habiendo fracasado el médico, sin percatarse, en su función de aliviar a los dolientes.

### **I.9 SIEMPRE TOMAR EN CUENTA FACTORES PLACEBO:**

Por factores placebo, se entienden factores inespecíficos que rodean a la situación terapéutica y que va a afectar positiva o negativamente la respuesta al psicofármaco, sin tomar en cuenta el tipo o la dosis del mismo.

Estos efectos pueden ser responsables hasta del 40% de la mejoría en sujetos neuróticos y del 20% en psicóticos.

De estas circunstancias la más importante es la relación médico-paciente. Si el paciente percibe a su médico comprensivo y sensible, con actitud de escucha atenta, si siente que le ha entendido su enfermedad, entonces la respuesta al medicamento, sea cual sea la sustancia activa, será buena. Si por el contrario, siente que el médico no lo ha entendido ni escuchado, la misma medicación no va a producir mejoría alguna o inclusive puede empeorar su cuadro.

Es importante también lo que el paciente espera del tratamiento, si tiene conciencia de lo que le ocurre, si tiene buena motivación para el mismo, si no tiene ganancias secundarias importantes con su

enfermedad y si no es fácilmente influenciable por las opiniones que la gente tiene de los medicamentos que está tomando ya que habrán personas que tengan buenas opiniones pero habrá otras que no (Moizszowics, 1988).

Pacientes que han estado utilizando gran cantidad de psicofármacos con poca o nula respuesta positiva, en general tienden a responder mal al tratamiento debido a que su problemática incluye una actitud negativa hacia la medicación que no se va a poder corregir y que va a incidir en una mala respuesta. Estos sujetos tienen en general, un mal pronóstico.

Las expectativas que tiene la familia del paciente también influyen en la respuesta, sobretodo cuando son difíciles de satisfacer. La colaboración de la familia es imprescindible cuando el paciente no cumple con las indicaciones o cuando su enfermedad no le permite entenderlas, como es el caso del paciente demenciado.

Otras circunstancias son un consultorio apropiado, sin mucho ruido, que brinde la confidencialidad requerida para poder hablar de cosas que pueden originar un sentimiento de vergüenza, con la tranquilidad de que nadie lo está escuchando. La decoración y orden del mismo, habla de la personalidad del médico.

La técnica con que se entrevista al paciente es importante. Un médico muy precisado en terminar, no le da tiempo al paciente para que pueda estructurar y verbalizar adecuadamente sus ideas. Las preguntas cerradas, que se pueden contestar con un si o un no, impiden obtener información que podría ser interesante; en cambio las abiertas, dejan margen para que el paciente deje volar su imaginación y puedan aflorar preocupaciones que estaban inconscientes

El aspecto físico de la medicación sigue siendo primordial. Una cápsula demasiado grande puede hacer sentir al sujeto que no la podrá deglutir. Hay personas que le ponen más énfasis al color que al nombre de la misma y cuando le caen bien refieren que las pastillas amarillas fueron las mejores que han tomado. Cuando la misma medicación viene empacada con un color diferente, es difícil convencerlo de que se trata del mismo remedio. Además, cuando el color se ha desvanecido de una parte de la píldora, da la sensación de que no está en condiciones de ser ingerida ya que puede ocasionar una intoxicación.

El envase en el cual se le entreguen las medicinas es importante. Un frasquito bien presentado da seguridad de que su contenido es de buena calidad. Si el empaque es una bolsita de plástico, podría pensarse que no le ofrece buena protección y esto infunde desconfianza.

El prospecto que se incluye en el empaque del medicamento juega también un papel importante. Cuando contiene muchos efectos secundarios, el paciente puede creer que varios de ellos le pueden suceder y prefiere no tomar la medicación que podría ser de mucho beneficio.

Hasta la seguridad del médico mismo en el manejo de los psicotrópicos se ha visto que influye en la respuesta. Cuando el médico conoce bien las indicaciones, contraindicaciones y efectos secundarios la respuesta tiende a ser mejor.

Debido a esto, es que se han tomado varias medidas en investigación clínica, para filtrar, hasta donde sea posible, el efecto placebo y dejar únicamente la respuesta pura al medicamento. Dentro de ellos cabe mencionar los estudios doble ciego en donde ni el paciente ni el investigador que valora al paciente saben qué tipo de medicación están recibiendo. Los estudios con control de placebo de características similares a la sustancia activa también cumplen con este objetivo.

El médico que maneje bien estos factores, estará sumando a los efectos terapéuticos del medicamento, aspectos que favorecerán una buena respuesta clínica, que es en primera instancia lo que se desea.

#### **I.10 USAR LA MENOR DOSIS EFECTIVA:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Debido a la gran cantidad de reacciones adversas que pueden dar los psicofármacos y a que la mayoría de éstas están en relación directa con la dosis a la que se administran, lo más aconsejable es usar las menores cantidades con las que el paciente se sienta libre de síntomas.

Para lograr esto es conveniente iniciar los tratamientos con dosis bajas e ir las incrementando progresivamente, hasta lograr la mejoría deseada. Si se comienza por dar dosis altas desde el principio, no se sabrá si el paciente podría sentirse igual de bien con una dosis menor; consumiendo mayor cantidad de medicamento, lo que va a repercutir en un mayor gasto económico o de tiempo institucional al tener que administrar más pastillas o más veces al día, una misma medicina.

Este procedimiento de empezar con dosis bajas no se debe seguir cuando el paciente se considera una emergencia y haya que se debe usar un tratamiento más enérgico.

### **I.11 INSTRUIR AL PACIENTE:**

El paciente es una parte importante en el proceso de tratamiento. Antiguamente adoptaba un papel pasivo ante su propio tratamiento. En la actualidad toma decisiones que pueden anular todo el esfuerzo que hace el médico para tratarlo. Por ello resulta muy necesario darle la información necesaria para que se convierta en un colaborador del tratamiento. Se le debe explicar los motivos por los que se le receta un tratamiento, qué se puede esperar de ellos, qué objetivos no se pueden alcanzar con su uso, cuáles son las probables reacciones adversas que puede presentar y cómo manejarlas, que precauciones se deben observar, que podría suceder si no se toma la medicación. Un paciente bien informado es un aliado del médico.

### **I.12 BIBLIOGRAFIA:**

- APPLETON, W. S. Y DAVIS, J. M.: "**Psicofarmacología Clínica Práctica**", Salvat Editores, Barcelona, España, páginas 27-84, 1985.
- FABRE, J.: "**Terapéutica Médica**", Editorial El Ateneo, Buenos Aires, Argentina, páginas 10-12, 1982.
- GHODSE, H. y KHAN, I.: "**Psychoactive Drugs: Improving Prescribing Practices**", Organización Mundial de la Salud, Suiza, páginas 22-42, 1988.
- GOODMAN, A. Y GILMAN, L.S.: "**The Pharmacological Basis of Therapeutics**", Sétima Edición, Macmillan Publishing Co., New York, E.U.A., páginas. 1-65, 1985
- KLINE, N.S.: "**Psychiatric Treatment in Medical Practice**", W.B. Saunders Company, Philadelphia, E.U.A., páginas. 21-42, 1962.

## CAPÍTULO II: GENERALIDADES DE NEUROFISIOLOGÍA Y NEUROBIOQUÍMICA

### II.1 INTRODUCCIÓN:

Para poder entender la forma en que los psicofármacos ejercen su acción debemos comprender primero cómo funcionan las neuronas, que son las unidades fundamentales que constituyen el cerebro. A través de modificaciones en las características neurofisiológicas de estas células se logran cambios en el funcionamiento global del mismo que van a producir la mejoría observada en los pacientes así como entender algunas de las reacciones secundarias.

En los últimos veinte años, los avances en la investigación del cerebro se han sucedido a un ritmo tan rápido y creciente y han alcanzado un punto en el que la neurociencia puede considerarse justificadamente, como el fundamento biomédico de la psiquiatría.

El crecimiento logarítmico de nuestra comprensión de la organización y el funcionamiento del cerebro ha hecho posible empezar a analizar la conducta a nivel de sistemas celulares y moleculares.

Diversas técnicas como la resonancia magnética, la espectroscopia y la tomografía por emisión de positrones permiten en la actualidad, caracterizar las alteraciones estructurales, metabólicas y fisiológicas del cerebro de los enfermos psiquiátricos (DSM IV Tratado de Psiquiatría, página 3).

### II.2 LA NEURONA:

La neurona está constituida por un cuerpo celular que contiene el núcleo del cual salen varias extensiones cortas llamadas dendritas que se ramifican extensamente y que sirven para transmitir información al cuerpo celular, proveniente de otras neuronas.

El axón es una prolongación única que posteriormente se divide y está especializado para enviar información a otras células. Los puntos de contacto entre las neuronas se llaman sinapsis.

En el cuerpo neuronal o pericarion existe una estructura llamada retículo endoplásmico rugoso que contiene las enzimas y los elementos necesarios para la síntesis de neurotransmisores que posteriormente son trasladados a través de microtúbulos a las vesículas sinápticas a través del axón y es ahí en donde ejercen sus acciones fisiológicas. También existen en el cuerpo los ribosomas libres que es donde se sintetizan las proteínas necesarias para mantener la arquitectura de la célula. Además poseen múltiples mitocondrias que son los organelos especializados en la desaminación oxidativa que es importante en los procesos de inactivación de los neurotransmisores que se recaptan.

La propiedad fundamental que le permite a las neuronas procesar la información y las señales, es la naturaleza excitable de su membrana. Esta propiedad deriva de la naturaleza especializada de la membrana: mantiene un gradiente de voltaje entre el interior y el líquido exterior y deja pasar de modo selectivo, el flujo de iones a ambos lados. Dos tipos de proteínas son los principales responsables de regular la distribución de iones y el voltaje a ambos lados de ésta y son: las bombas de iones y los canales de iones dependientes del voltaje.

Las bombas necesarias para establecer el gradiente fisiológico a ambos lados de la membrana, son una bomba dependiente de energía (ATP) que extrae dos iones  $\text{Na}^+$  fuera de la célula por cada ión de  $\text{K}^+$  que entra y bombas que extraen iones de  $\text{Ca}^{++}$  de la célula.

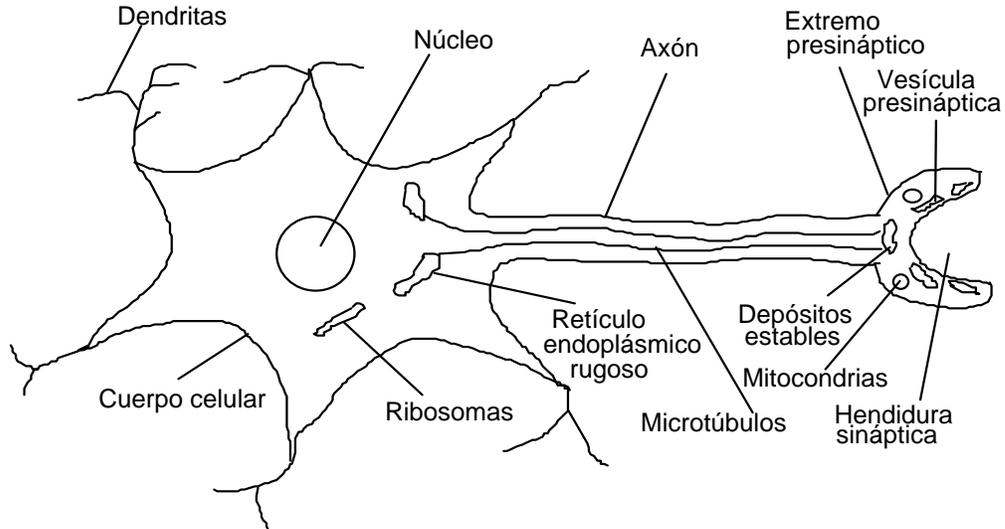
En situación de reposo hay concentraciones relativamente altas de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  fuera de la célula y concentraciones relativamente altas de  $\text{K}^+$  dentro. La fuente principal de carga eléctrica negativa dentro de la célula proviene de aminoácidos cargados negativamente.

El potencial de acción representa la extensión de la despolarización por la apertura vectorial de los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes del voltaje. Debido a que cada canal de  $\text{Na}^+$  que se abre en sucesión proporciona la carga positiva que hace que el siguiente segmento del axón alcance el umbral de apertura

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

de estos canales, el potencial de acción es autorregenerador y una vez que ha empezado, se propaga a lo largo del axón sin detenerse. Al llegar al terminal presináptico, el potencial de acción provoca la apertura de los canales de  $\text{Ca}^{++}$  dependientes del voltaje de aquella zona, denominados canales de  $\text{Ca}^{++}$  de tipo N. La entrada de estos iones inicia una serie de procesos bioquímicos complejos que causan la fusión de las vesículas que contienen neurotransmisores con la membrana presináptica y por lo tanto liberan su contenido en la hendidura sináptica permitiendo la transmisión del impulso.

Los receptores de neurotransmisores que permiten la entrada de cationes como el  $\text{Na}^+$  y el  $\text{Ca}^{++}$  son excitadores y los que permiten el ingreso de aniones como el  $\text{Cl}^-$  o la salida de cationes como el  $\text{K}^+$  son inhibidores.

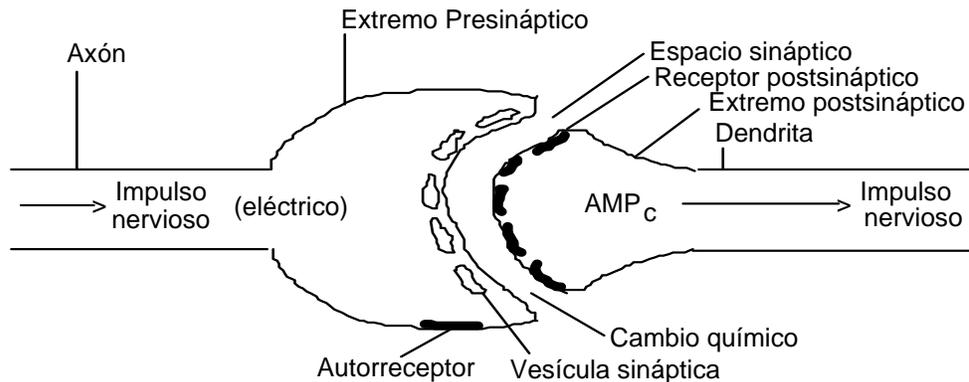


Capítulo II, Figura # 1: Partes de la neurona.

### II.3 LA SINAPSIS:

Los sitios de unión entre una neurona y la siguiente se denominan sinapsis. Las que se encuentran en las dendritas o el cuerpo neuronal se especializan en llevar información hacia la célula y las que se encuentran al final de las ramificaciones de los axones se especializan en transmitir información a las otras células. De tal forma, se establecen múltiples redes de procesamiento de información que se organizan en unidades funcionales como el sistema límbico. Además se forman lo que se ha dado en llamar circuitos reverberantes en donde un impulso continúa circulando a través del sistema después de que ha desaparecido el estímulo inicial. Esto es la base de algunas ideas obsesivas y el pensamiento ruminativo de algunos deprimidos y ansiosos, los que al llegar la noche no pueden deshacerse de ellos y les ocasiona insomnio y pesadillas.

En la sinapsis se observan los siguientes elementos anatómicos:



Capítulo II, Figura # 2: Partes de la sinapsis.

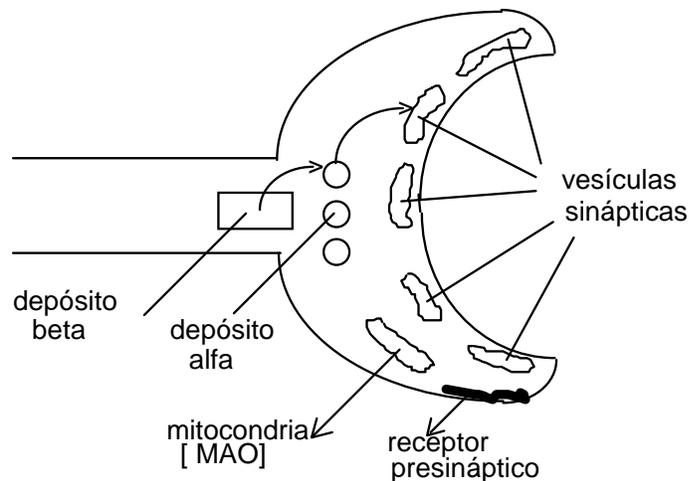
### II.3.1 Extremo presináptico:

Es una dilatación de la dendrita o el axón, en donde se encuentran unas pequeñas bolsitas que están cerca de la membrana y que se denominan vesículas sinápticas.

En ellas se encuentran las sustancias que se encargan de transmitir el impulso a través de la sinapsis y se llaman neurotransmisores (NT). Estas vesículas son abastecidas en estos NT a partir de unos depósitos estables en donde se almacenan después de haberse sintetizado en la célula. Estos depósitos son de dos tipos: a) los depósitos alfa que pueden ser depletados por algunas sustancias como la reserpina y la tetrabenacina. b) los depósitos beta que no pueden ser depletados por ningún medio y su presencia es esencial para la vida.

Además se encuentran mitocondrias que contienen la enzima MAO que se encarga de producir la fosforilación oxidativa de los NT, produciendo compuestos inactivos.

Existen también unos sitios especializados en recibir información de los NT que se denominan receptores presinápticos o autorreceptores que son de tipo adrenérgico alfa 2 y que al ser estimulados van a producir una disminución en los procesos de síntesis de NT, evitando un exceso en su producción favoreciendo la economía de estas sustancias.

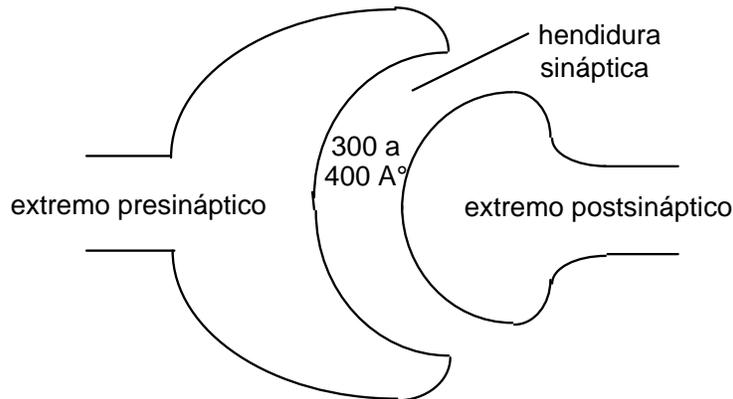


Capítulo II, Figura # 3 : Partes del extremo presináptico.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

### II.3.2 Hendidura sináptica:

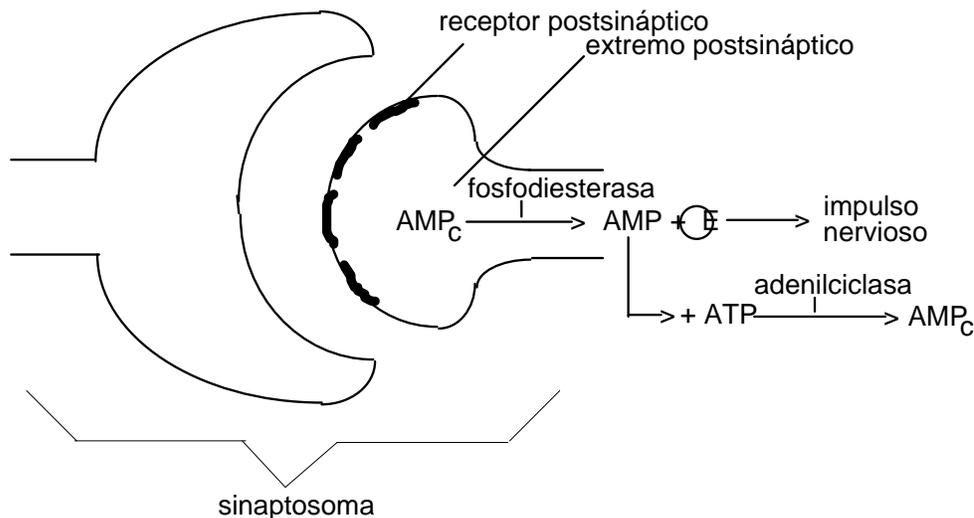
Se llama también espacio intersináptico que es una separación entre las dos células que mide 300-400 Å. En este espacio se liberan los NT de las vesículas sinápticas cuando llega el impulso nervioso procedente del cuerpo celular a través del axón.



Capítulo II, Figura # 4: Hendidura sináptica.

### II.3.3 Extremo postsináptico:

Es una porción de la membrana celular de la neurona distal, especializada en recibir la información química procedente de los NT mediante unas estructuras específicas para cada NT que se denominan receptores postsinápticos. Al complejo formado por el extremo presináptico, la hendidura sináptica y el extremo postsináptico se le llama sinaptosoma y puede ser aislado mediante técnicas de ultracentrifugación a partir de extractos de tejido cerebral.



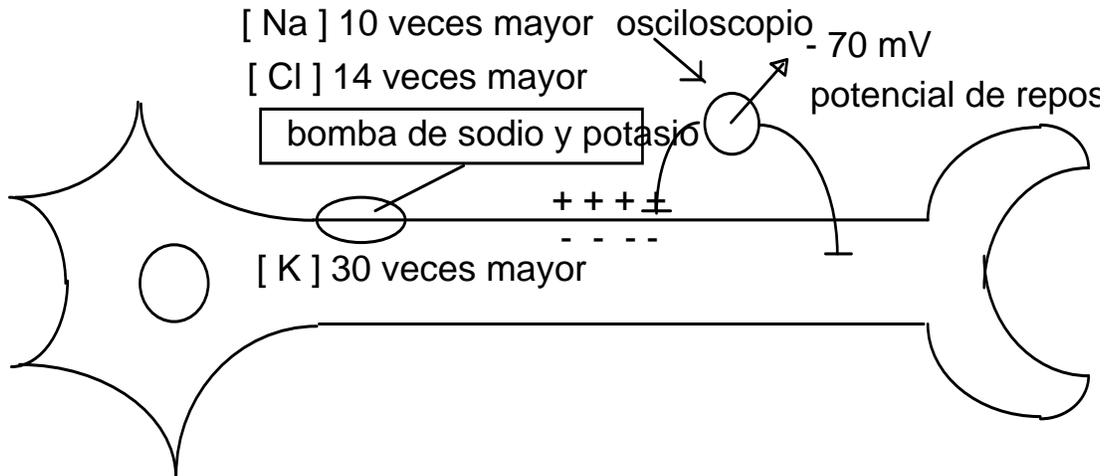
Capítulo II, Figura # 5: Extremo postsináptico.

## II.4 FISIOLÓGÍA DEL IMPULSO NERVIOSO:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

El axón es un elemento anatómico encargado de transmitir información de la neurona central a las distales. En este sentido se comporta como un cable eléctrico capaz de conducir pequeñas cantidades de corriente eléctrica.

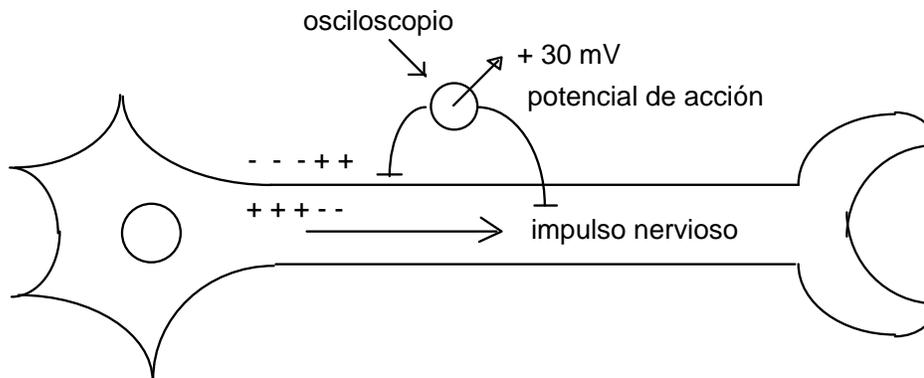
Estando la neurona en reposo, si colocamos un microelectrodo en la parte exterior de la membrana axoplásmica y otro en la parte interior y conectamos a un aparato para medir el voltaje, registraremos una diferencia de potencial de  $-70\text{ mV}$ , negativa en el interior de la célula. Esto se ha llamado el potencial de reposo (PR). Este potencial de reposo se produce debido a una diferente concentración de iones cargados eléctricamente dentro y fuera de la célula. La concentración de iones sodio (Na) en el exterior es 10 a 14 veces mayor que en el interior, mientras que la del potasio (K) es 30 veces mayor en el interior. Para lograr esta diferente concentración iónica a ambos lados de la membrana, se requiere de la presencia de un mecanismo activo, que consume energía que obtiene del ATP y que se ha denominado la bomba de sodio y potasio.



Capítulo II, Figura # 6: La neurona en reposo.

Cuando se produce un estímulo en la neurona lo suficientemente activo como para llegar al umbral de excitación, se produce un cambio súbito en la polaridad de la membrana, registrándose un potencial de  $+30\text{ mV}$  en el exterior de la célula.

Esto es lo que se conoce con el nombre de potencial de acción (PA) y se debe a un cambio en la permeabilidad que permite la entrada de sodio y la salida de potasio.



Capítulo II, Figura # 7: La neurona despolarizada.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Esta despolarización o impulso nervioso hacia el extremo presináptico en donde produce la liberación NT. A este proceso eléctrico centrífugo se le ha denominado **conducción**.

Esta despolarización es una simple suma de despolarizaciones producidas por cada sinapsis individual y sigue la ley del todo o nada de tal manera que si no se logra el umbral no se produce la despolarización. Estos procesos eléctricos son los que constituyen la base para que se registre el electroencefalograma (EEG).

El cambio de potencial de reposo a actividad se registra en un osciloscopio como una espiga hacia arriba en donde se han ubicado arbitrariamente las cargas positivas.

En este cambio de potencial, los iones cargados negativamente o aniones como el cloruro no tienen un papel importante.

Al llegar la despolarización al extremo presináptico no es capaz de pasar a través de la hendidura sináptica y estimular a los receptores postsinápticos como se creía anteriormente. Lo que sucede es que produce la liberación del NT que es el encargado de transmitir el impulso en una forma química que se ha denominado **transmisión** de donde proviene el nombre de neurotransmisores o mediadores que se le dan a estas sustancias.

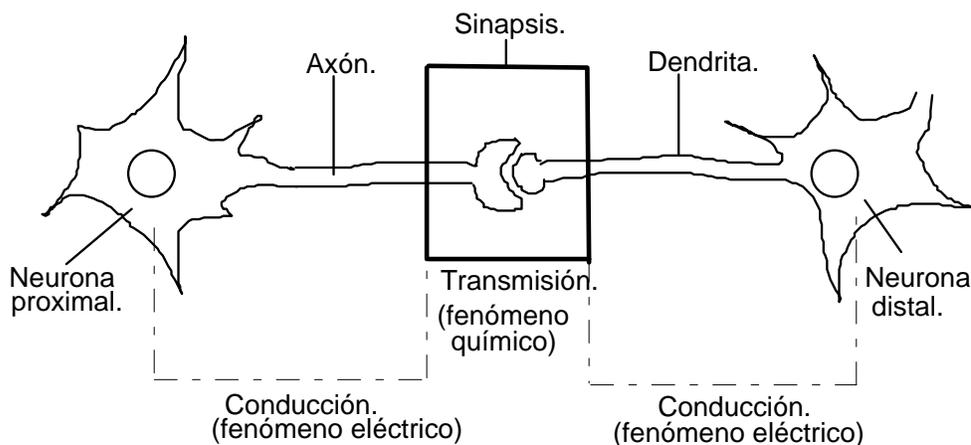
Cuando llega la despolarización al extremo presináptico se aproximan unas pocas vesículas sinápticas y por un proceso de exocitosis liberan una pequeña cantidad de NT el que a su vez, actúa como un estímulo para que otras vesículas realicen el mismo procedimiento.

Una vez que el NT ha estimulado el receptor postsináptico sigue dos vías:

a) la recaptación mediante la cual un 80% pasa nuevamente al interior del extremo presináptico en donde se vuelve a almacenar en las vesículas sinápticas destruyéndose en su trayecto intracelular una pequeña parte por la enzima mono-amino-oxidasa (MAO),

b) pasando al espacio intersticial en donde sufre la acción de una enzima extracelular denominada catecol-orto-metil-transferasa (COMT) produciendo productos inactivos.

Al estimularse el receptor postsináptico tiene que producirse un cambio nuevamente de químico (transmisión) a eléctrico (conducción), lo que se logra a través de un compuesto rico en energía que se denomina adenina monofostato cíclico (AMPC) que al abrir su estructura cíclica a lineal produce la liberación de una pequeña cantidad de energía (E) que se emplea en el proceso de despolarización de la neurona distal propagándose el impulso de esta manera. A este potencial que genera la despolarización se le denomina potencial excitatorio postsináptico (EPSP). En algunas sinapsis, este proceso no ocurre y en lugar de disminuir la negatividad en el interior de la célula más bien se hace más negativa, lo que recibe el nombre de hiperpolarización lo que conduce a una detención del paso del estímulo nervioso. A este potencial más negativo se le denomina potencial inhibitorio postsináptico (IPSP).



Capítulo II, Figura # 8: Fisiología del impulso nervioso.

Los neurotransmisores son las sustancias que transmiten el impulso nervioso del extremo presináptico al extremo postsináptico. Se les llama también mediadores o transmisores neurohumorales. Estas sustancias se encuentran tanto dentro del sistema nervioso central (SNC) como en el sistema nervioso periférico (SNP).

Estas sustancias no atraviesan la barrera hematoencefálica por lo que deben ser sintetizadas a nivel neuronal a partir de aminoácidos esenciales.

Para clasificar a una sustancia como neurotransmisor, debe cumplir con los siguientes requisitos: a) deben conocerse sus precursores, b) deben encontrarse las enzimas encargadas de la síntesis, c) deben demostrarse los sitios de almacenamiento, d) deben encontrarse en la hendidura sináptica, e) deben conocerse las enzimas encargadas de su destrucción.

Tomando en cuenta estos criterios, existen pocas sustancias a las que se les pueda dar el nombre de neurotransmisores. Existen algunos neurotransmisores que poseen un radical amina en su cadena lateral y por eso se han llamado aminas biógenas. Dentro de las aminas biógenas existen dos grupos: a) catecolaminas, que incluyen además un grupo catecol y cuyos representantes son: la dopamina (D), la norepinefrina (NE) o noradrenalina y la epinefrina o adrenalina (E), b) indolaminas que incluyen además un grupo indólico y el representante de este grupo es la serotonina (5HT o SE).

Además de las aminas biógenas se encuentran: la acetilcolina (Ach), el ácido gamma aminobutírico (GABA).

Algunos de estos NT tienen una mayor importancia en el SNC como la NE y la SE y el GABA. Mientras que otros tienen una mayor importancia en la periferia como Ach y E.

Los neuromoduladores son sustancias de mayor peso molecular que son capaces de modificar en forma evidente y predecible el funcionamiento de las sinapsis pero que no se encuentran en las células nerviosas. Pueden tener uno o más lugares específicos de acción. Su acción es similar a modificaciones en las cantidades de NT pero a diferencia de éstos, tienen lugar más lentamente. Su estudio se originó en los péptidos opioides cuando se encontró que existían receptores específicos para estas sustancias en el SNC y se estudiaron estructuras peptídicas, endorfinas (endomorfina), que tenían la propiedad de aliviar los dolores y eran producidas por el organismo. Con el desarrollo de técnicas de cuantificación más finas, se han ido investigando varias sustancias que se conocen con el nombre de neuropeptidos como por ejemplo: la sustancia P, la bradiquinina, la colecistoquinina 8 (CCK-8), la neurotensina, las prostaglandinas, las encefalinas, la dinorfina, etc. Estos NM no se encuentran localizados en tractos o vías como sucede con los NT. Sin embargo se conocen algunas vías metabólicas, las enzimas que participan y los productos finales a que dan origen.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

## II.5 OTROS FACTORES QUE MODIFICAN LA FUNCIÓN SINÁPTICA:

Además de lo que mencioné anteriormente existen otros factores que modifican el funcionamiento de las sinapsis y estos son:

### II.5.1 Iones:

El ión calcio (Ca) tiene una gran influencia en los procesos sinápticos. Una deficiencia de ión calcio puede producir una irritabilidad en el SNC que puede conducir a la aparición de las manifestaciones de la tetania. Para que el calcio pueda actuar necesita ser transportado por la calcitonina a la cual se liga en forma reversible. Lo mismo ocurre con el ión magnesio (Mg) que tiene una función inhibitoria. Cuando bajan las cantidades en el organismo como ocurre en algunos alcohólicos crónicos, se produce irritabilidad.

### II.5.2 Vitaminas:

Algunas vitaminas son necesarias para el buen funcionamiento sináptico ya que tienen funciones importantes como coenzimas. Dentro de este grupo es muy importante la tiamina o vitamina B-1 y la piridoxina o vitamina B-6. La tiamina es necesaria para ciertos procesos energéticos y la piridoxina para los procesos de mielinización. También el ácido nicotínico cumple un papel importante. Cuando estas vitaminas faltan, aparecen síntomas psiquiátricos y neurológicos que son bien conocidos (pelagra).

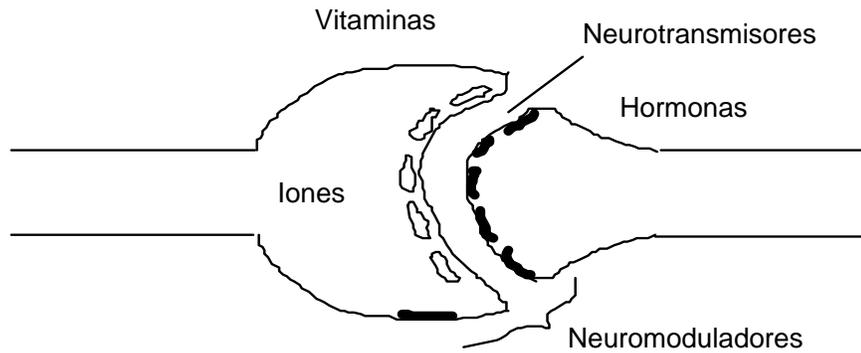
### II.5.3 Hormonas:

Algunas hormonas se han encontrado en el SNC y en un principio se creyó que estaban de paso únicamente y que no cumplían con ninguna función. Últimamente se ha visto que tienen función de neuromoduladores. Dentro de éstas están las siguientes: somatostatina, oxitocina, hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), hormona estimulante de las melanocitos (MSH), hormona de crecimiento (GH), vasopresina, hormona liberadora de tirotropina (TRH). La magnitud de sus funciones está actualmente en vías de investigación y todavía es prematuro pretender conocerlas.

### II.5.4 Neuromoduladores:

Se han denominado también neuropéptidos y están constituidos por cadenas de dos o más amino ácidos unidos por cadenas peptídicas. Modulan la actividad sináptica en forma lenta pero sostenida. Por definición, si tienen una cadena mayor de 90 amino ácidos, se les considera proteínas.

Dentro de los péptidos más conocidos están los siguientes: somatostatina (SRIF), hormona liberadora de tirotropina (TRH), neurotensina, colecistoquinina 8 (CCK8), vasopresina y oxitocina. Los representantes de este grupo que a nivel del sistema endócrino actúan como hormonas, en el sistema nervioso central tienen otras acciones, muchas de las cuales no son bien comprendidas (Kaplan, 1995, página 42). Se han asociado con funciones complejas como por ejemplo: termorregulación, consumo de agua y alimentos, vida sexual, sueño, actividad locomotriz, memoria, aprendizaje y respuestas al estrés y al dolor. Estos péptidos se combinan con los receptores postsinápticos o con células blanco (target cels), para iniciar una cascada de eventos intracelulares que conducen a una respuesta química o eléctrica (Meltzer, 1987, página 373). La oxitocina y la vasopresina son capaces de modificar la excitabilidad de la membrana en neuronas que se encuentran en el sistema límbico, hipotálamo, tronco cerebral y médula espinal.



Capítulo II, Figura # 9: Factores que intervienen en el proceso de neurotransmisión.

## II.6 NEUROTRANSMISORES:

Los neurotransmisores son las sustancias encargadas de convertir un impulso eléctrico que llega al extremo presináptico, en uno químico para poder atravesar la hendidura sináptica. Al otro lado de esta hendidura, estimulan al receptor específico postsináptico, para que de nuevo se cambie el impulso de un cambio químico a uno eléctrico y de esta forma pueda viajar a lo largo de la neurona distal. Son moléculas de bajo peso que contienen un radical amino en su estructura por lo que también se han llamado aminas biógenas. No pueden administrarse por vía endovenosa porque no atraviesan la barrera hematoencefálica y necesariamente tienen que sintetizarse en el núcleo de las neuronas, en donde existe una estructura llamada retículo endoplásmico rugoso que contiene las enzimas y los elementos necesarios para la síntesis de estas sustancias que posteriormente son trasladados a través de microtúbulos a las vesículas sinápticas a través del axón y es ahí en donde ejercen sus acciones fisiológicas.

Para favorecer un buen funcionamiento a nivel sináptico, los neurotransmisores deben almacenarse en los depósitos estables, de donde son abastecidas las vesículas presinápticas asegurando un suministro constante.

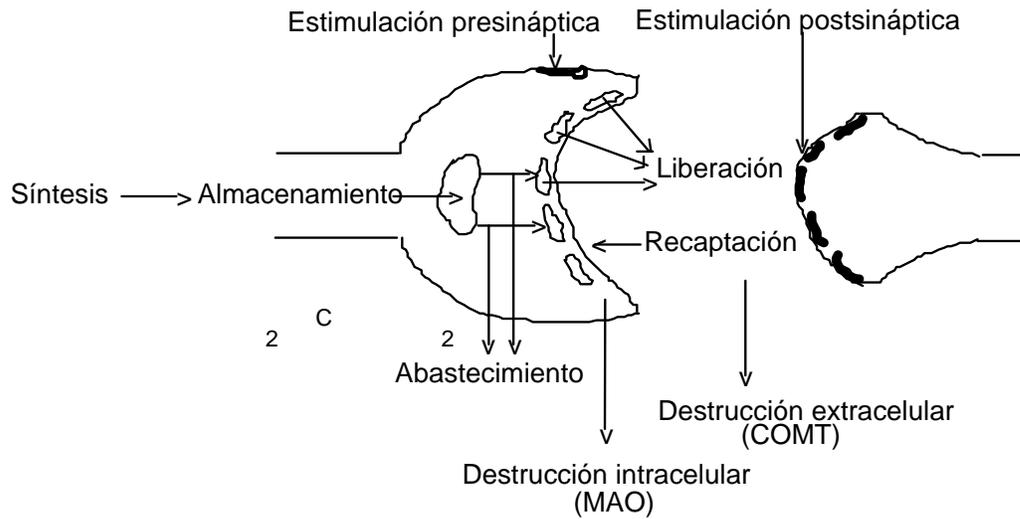
Cuando llega un impulso nervioso al extremo presináptico, deben liberarse de las vesículas presinápticas para caer en la hendidura sináptica. Una vez ahí, estimulan a los receptores postsinápticos generando un nuevo impulso en la neurona siguiente.

Después de estimular al receptor postsináptico, un 90 % del neurotransmisor es recaptado para ahorrarlo y poder reutilizarlo nuevamente.

El que no se recapta sufre la acción de la enzima extracelular catecol-orto-metiltansferasa (COMT) para dar metabolitos inactivos.

La que se recapta es almacenada nuevamente en las vesículas y en su camino a ellas, una pequeña cantidad sufre la acción de una enzima intraneuronal que es la mono-amino-oxidasa (MAO) que la inactiva, lográndose de esta forma mantener un equilibrio homeostático mediante varios mecanismos.

Los pasos que siguen los neurotransmisores se pueden esquematizar de la siguiente manera:

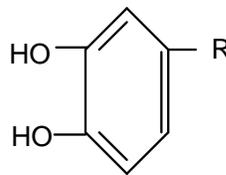


Capítulo II, Figura # 10: Fases por las que pasan los neurotransmisores.

II.6.1 Catecolaminas:

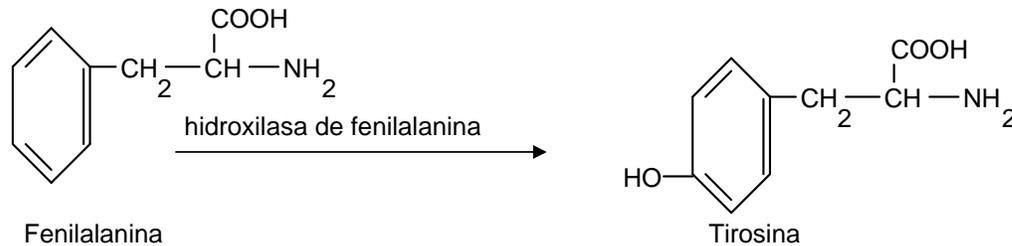
Las catecolaminas comprenden el grupo más importante de neurotransmisores.

Tienen en su estructura molecular el núcleo catecol que es la característica general de ellos y es el siguiente:



Capítulo II, Figura # 11: Estructura del núcleo catecol.

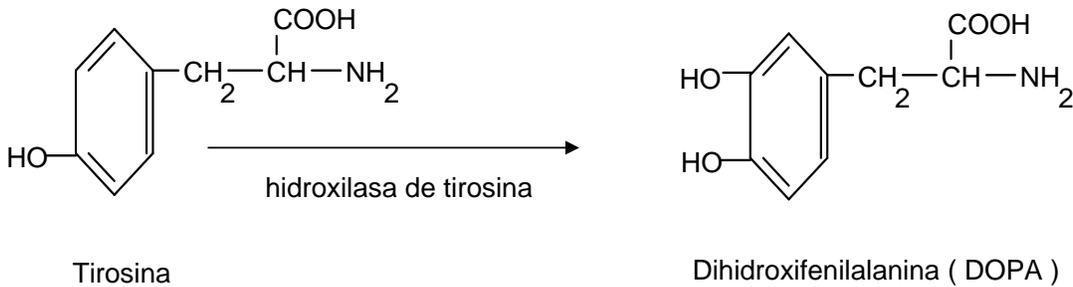
El aminoácido esencial del cual parte la síntesis de catecolaminas es la fenilalanina que debe de ingerirse en la dieta y que en presencia de una hidroxilasa de fenilalanina pasa a tirosina, proceso que se puede esquematizar de la siguiente forma:



Capítulo II, Figura # 12: Síntesis de tirosina

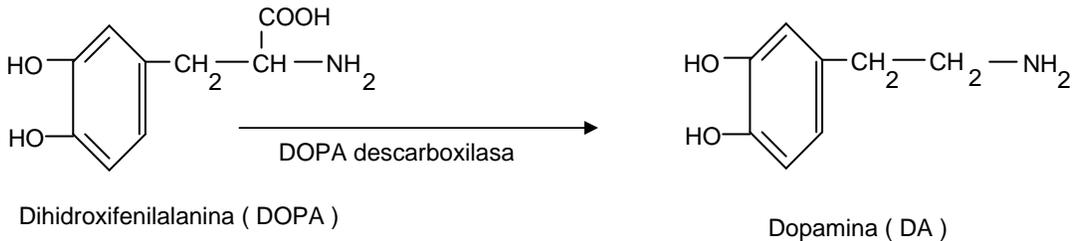
La tirosina, a su vez sufre la acción de una hidroxilasa de tirosina para producir dihidroxi-fenil-

alanina (DOPA).



Capítulo II, Figura # 13: Síntesis de DOPA.

La DOPA en presencia de DOPA descarboxilasa produce dopamina (D) que es la primera sustancia activa como neurotransmisor (NT) de esta serie. Se puede esquematizar este proceso de la siguiente forma:



Capítulo II, Figura # 14: Síntesis de dopamina.

#### II.6.1.1 Dopamina:

Es un neurotransmisor activador. Cuando el NT es la D se habla de neuronas o tractos dopaminérgicos. Las células que lo contienen se encuentran localizadas fundamentalmente en la sustancia nigra y envían sus axones al núcleo caudado y al putamen del cuerpo estriado y constituyen las neuronas que se destruyen en la Enfermedad de Parkinson. Otras vías dopaminérgicas tienen sus cuerpos en el tegmentum ventral con terminales en el sistema límbico. Las funciones de estas vías se comprenden poco pero se cree que están asociadas con la vida emocional. El bloqueo de los receptores del cuerpo estriado por los antipsicóticos produce extrapiramidismo pero disminuyen las alucinaciones y las ideas delirantes. Las células dopaminérgicas del núcleo arcuato que tienen terminales en la eminencia mediana regula la liberación de las hormonas hipotalámicas (Kaplan, 1985, página 47). Se considera que la D es necesaria para la producción del factor inhibitorio de la liberación de prolactina (PIRF) y su bloqueo por los antipsicóticos produce hiperprolactinemia que es la causa del síndrome galactorrea amenorrea, que producen estos medicamentos. También se ha encontrado que las sustancias agonistas de la D favorecen el proceso de aprendizaje y memoria (Kaplan, 1985, página 195). También se ha propuesto que un aumento de la actividad dopaminérgica en algunas áreas del sistema nervioso central puede estar relacionada con la anorexia nerviosa, pérdida de peso, hiperactividad, disminución de la libido y el temor mórbido de ser obeso (Kaplan, 1985, página 1144).

La cocaína y la marihuana son liberadores de D y producen por este mecanismo euforia, alteraciones de la conciencia, alucinaciones e ideas delirantes.

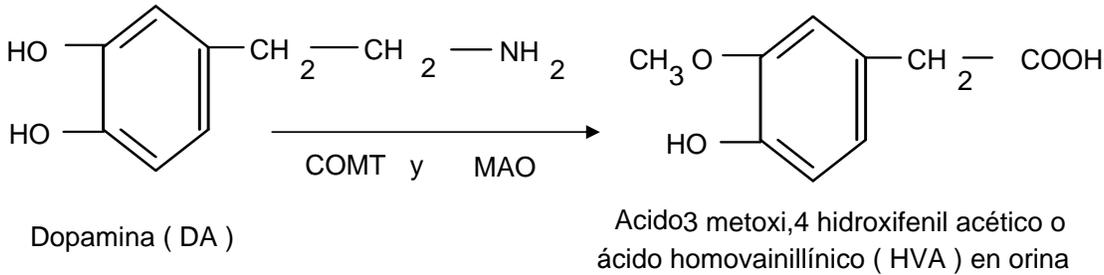
La dopamina prefrontal, al estar inhibida por la serotonina, está relacionada con la anhedonia, los trastornos cognitivos y motores que se observan en la depresión (Sadock y Sadock, página 1322).

Por otra parte, se ha visto que una deficiencia de este neurotransmisor o una sensibilidad disminuida de su receptor pueden causar depresión. Existen antidepresivos que específicamente bloquean la

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

recaptación de D como la anfebutamona (Wellbutrin®) y alivian los síntomas depresivos.

Una vez que la dopamina ha ejercido su función, sufre la acción de las enzimas COMT y MAO para convertirse en el ácido 3 metoxi, 4 hidroxifenil acético o ácido homovainillínico (HMA) que se elimina en orina. Se esquematiza de esta forma:



Capítulo II, Figura # 15: Catabolismo de dopamina.

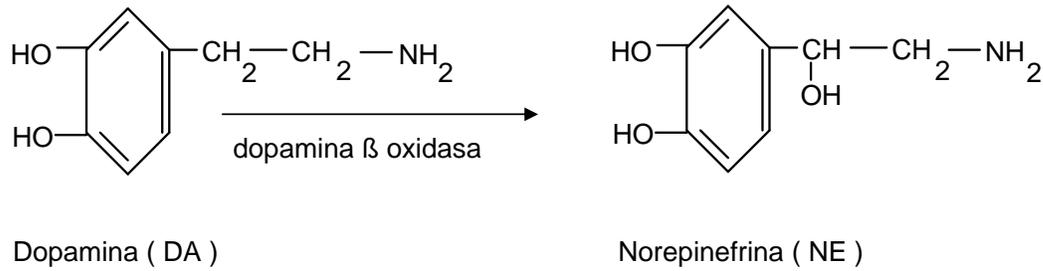
Existen fármacos que son capaces de modificar las distintas fases de la vía metabólica de la dopamina; se pueden esquematizar de la siguiente forma:

MECANISMO	FARMACO	EFEECTO
Síntesis	L-DOPA	Aumenta la síntesis.
	α-Metilparatirosina	Inhibe la tirosina hidroxilasa.
	Carbidopa	Inhibe DOPA-des-carboxilasa
Almacenamiento	Reserpina	Interfiere almacenamiento dopaminérgico.
	Tetrabenacina e IMAO	Aumentan el almacenamiento
Liberación	Anfetamina Fenmetracina Tiramina	Aumentan la liberación
	Antagonistas del calcio	Disminuyen la liberación
Receptores	Dopamina Apomorfina	Activan los receptores (agonistas)
	Clorpromazina Haloperidol Otros antipsicóticos	Bloquean los receptores dopaminérgicos
Post receptor	Cafeína Teofilina Aminofilina	Inhibidores de la fosfodiesterasa
Inhibición de la recaptación	Anfetamina Benzotropina Anfebutamona	Inhiben la recaptación
Inhibición del metabolismo	Moclobemide	Inhiben la MAO

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

**Capítulo II, Tabla # 1 : Fármacos que modifican la transmisión dopaminérgica:**

La D en presencia de D-beta-oxidasa produce norepinefrina (NE) que es el segundo NT de esta serie, lo que se puede esquematizar de esta forma:

**Capítulo II, Figura # 16: Síntesis de norepinefrina.****II.6.1.2 Norepinefrina:**

Cuando el NT es la norepinefrina se habla de neuronas o tractos noradrenérgicos. La norepinefrina del sistema nervioso central está alojada en dos tractos. La vía ventral tiene cuerpos celulares en varias regiones del tronco cerebral y axones que ascienden, dando terminales en el hipotálamo y el sistema límbico. Se ha postulado que estas vías están relacionadas con los centros del placer del hipotálamo lateral y se relacionan con estados afectivos como euforia y depresión. Los cuerpos celulares de las vías dorsales están agrupados formando el locus coeruleus con terminales en la corteza cerebral y el hipocampo. Otros axones descienden hasta llegar a las células de Purkinje del cerebelo (Kaplan, 1985, página 47).

La norepinefrina que existe en el sistema reticular activador ascendente está relacionada con el estado de vigilia. Al disminuir su actividad se presenta somnolencia.

Un aumento de actividad en la norepinefrina del locus coeruleus, se ha relacionado con la sensación de ansiedad.

Existen distintos fármacos que son capaces de modificar las distintas fases de la vía metabólica de la norepinefrina; se pueden esquematizar de la siguiente forma:

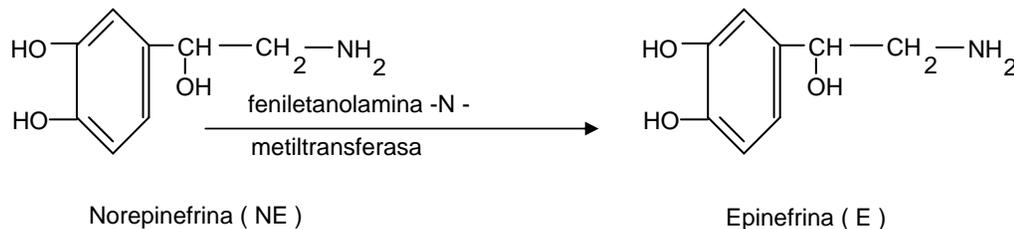
MECANISMO	FÁRMACO	EFEECTO
Síntesis	$\alpha$ -Metildopa	Síntesis de falso transmisor.
	$\alpha$ - Metilparatirosina Disulfiram	Inhibición tirosina-hidroxilasa.
Almacenamiento	Reserpina	Interferencia de la noradrenalina
	Tetrabenacina IMAO	Incrementan el almacenamiento
Liberación	Anfetamina Tiramina	Aumento de la liberación de noradrenalina
	Guanetidina Betanidina Bretilio	Disminución de la liberación de noradrenalina

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

MECANISMO	FÁRMACO	EFEECTO
Receptores	Noradrenalina Fenilefrina	Activación de los adrenerreceptores $\alpha$ ,
	Clonidina Fentolamina Prazosin	Bloqueo de los adrenerreceptores $\alpha$
	Noradrenalina Adrenalina Salbutamol	Activación de los adrenerreceptores $\beta$
	Isoprenalina Propranolol Alprenolol	Bloqueo de los adrenerreceptores $\beta$
Pos receptor	Cafeína Teofilina Aminofilina	Inhibición de la fosfodiesterasa
Inhibición de la recaptación	Cocaína Imipramina Amitriptilina	Inhibición de la recaptación de noradrenalina
Inhibición del metabolismo	Iproniazida Nialamida Tranilcipromina Fenelzina	IMAO

Capítulo II, Tabla # 2: Fármacos que modifican la transmisión noradrenérgica:

La NE en presencia de feniletanolamina-N-metiltransferasa pasa a epinefrina (E) que es un NT muy importante en el sistema nervioso periférico y es producida en grandes cantidades en la médula suprarrenal. Sus funciones en el sistema nervioso central son poco significativas.

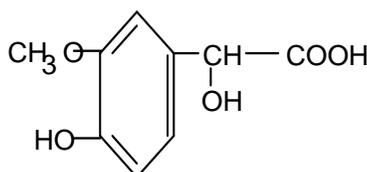
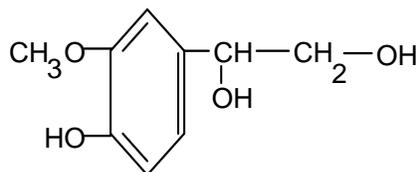


Capítulo II, Figura # 17: Síntesis de epinefrina.

La NE puede seguir las siguientes vías:

- Aparecer libre en la orina en pequeñas cantidades.
- Sufrir la acción de la COMT para dar normetanefrina que también se encuentra en la orina y es una sustancia inactiva como neurotransmisor.
- Sufrir la acción de la MAO y la COMT para dar dos metabolitos que son el 3 metoxi, 4hidroxifenilglicol (MHPG) y el ácido vainillino mandélico (VMA).

Dr. Carlos E. Zoch Zannini



3 metoxi, 4 hidroxifenilglicol, [MHPG]  
en orina y líquido cefalorraquídeo.

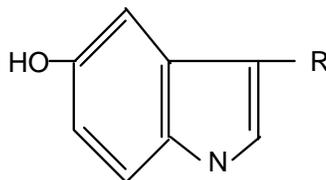
Acido 3 metoxi, 4 hidroximandélico,  
ácido vainillinomandélico, (VMA) en orin

**Capítulo II, Figura # 18: Metabolitos de la norepinefrina.**

**II.6.2 Indolaminas:**

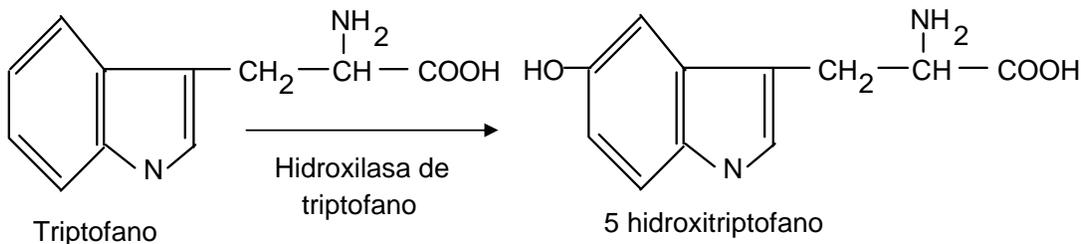
Las indolaminas constituyen otro grupo de sustancias que tienen una importante función como neurotransmisores.

Tienen en su molécula el núcleo indol que es el siguiente:



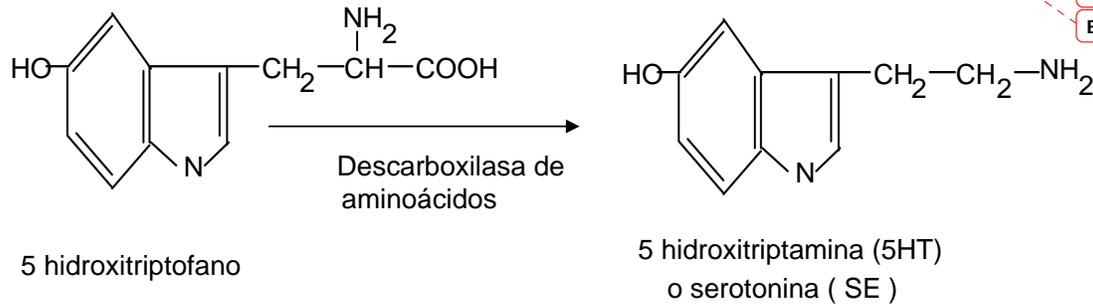
**Capítulo II, Figura #13: Núcleo indólico.**

Las indolaminas inician su vía metabólica con el triptofano que es un aminoácido esencial, el cual, en presencia de hidroxilasa de triptofano da 5-hidroxitriptofano, que se puede esquematizar de la siguiente forma:



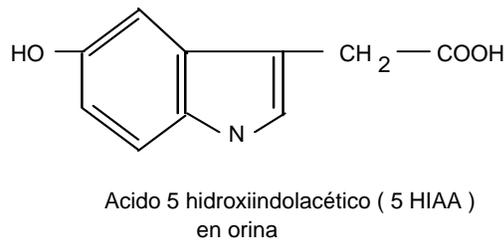
**Capítulo II, Figura #20: Síntesis de hidroxitriptofano.**

El 5 hidroxitriptofano presencia de una descarboxilasa de aminoácidos produce 5-hidroxitriptamina (5HT) o serotonina (SE) que es el único NT activo de esta serie. Este proceso se puede esquematizar de la siguiente forma:



Capítulo II, Figura #14: Síntesis de serotonina.

Una vez que ha estimulado al receptor postsináptico, sufre la acción de la MAO para dar un metabolito urinario que se conoce con el nombre de ácido 5-hidroxiindolacético (5HIAA) cuya cuantificación refleja indirectamente el grado de metabolismo de la SE en el SNC. Su fórmula estructural es la siguiente:



Capítulo II, Figura #15: Metabolito de serotonina.

### II.6.2.1 Serotonina:

La serotonina es un neurotransmisor con funciones activadoras e inhibitoras dependiendo de las regiones en donde se encuentre. En los polos frontales su acción es inhibitora de la dopamina, lo que se correlaciona con los síntomas negativos de la esquizofrenia. Fue descubierta en el cerebro en 1953 y se vio que juega un papel importante en el control del nivel de actividad (arousal) cerebral y en el ciclo sueño vigilia y en 1954 Woolley postuló que podría tener un papel importante en la esquizofrenia, lo que se corroboró a mediados de la década de los 70s.

La serotonina se almacena en grandes cantidades en las plaquetas por lo que algunos investigadores han tratado de buscar alguna correlación entre los niveles de serotonina en sangre y la esquizofrenia. Los resultados han sido variados. Sin embargo, los esquizofrénicos que tienen agrandamiento ventricular en el cerebro tienen niveles de serotonina significativamente más elevados que los esquizofrénicos con ventrículos normales o controles no esquizofrénicos. Los esquizofrénicos crónicos que tienen tomografías normales tienen niveles normales de serotonina.

Los pacientes que tienen tomografías anormales del cerebro tienden a presentar niveles elevados de serotonina en las plaquetas lo que se asocia a un pronóstico desfavorable, lo que indujo a pensar que el exceso de esta sustancia podría tener algún papel en los síntomas de la esquizofrenia.

Se ha visto desde hace algún tiempo que hay algunas vías serotoninérgicas que llegan hasta las vías dopaminérgicas nigro-estriatales y que poseen una acción inhibitora sobre éstas y que la clozapina al bloquearlas, produce menos extrapiramidalismo.

Otra demostración de que la clozapina tiene una acción importante sobre la serotonina endógena viene del hecho de que la m-clorofenilpiperazina, que es un agonista parcial de la serotonina produce un aumento de los síntomas de la esquizofrenia en pacientes que no han sido medicados pero no modifican

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

a sujetos sanos. Además de esto produce una elevación en la prolactina, el cortisol y la hormona de crecimiento tanto en pacientes como en voluntarios sanos. La clozapina evita las alteraciones endocrinológicas y del comportamiento que induce esta sustancia en los esquizofrénicos.

Por otra parte, la ritanserina, que es un antagonista selectivo de los receptores 5HT<sub>2a</sub> y cuando éste se agrega a un paciente que está recibiendo los neurolépticos clásicos, mejoran los síntomas de extrapiramidalismo.

Con el transcurrir del tiempo, se vio que los primeros antipsicóticos que sólo tenían una acción bloqueadora de los receptores de la dopamina podían mejorar únicamente los síntomas positivos de la esquizofrenia (alucinaciones, ideas delirantes y trastornos del comportamiento) dejando sin modificar los síntomas negativos (anhedonia, alogia, aislamiento social, aplanamiento afectivo).

También se ha relacionado la serotonina con los síntomas obsesivos en el sentido de que éstos se presentan cuando baja la disponibilidad de esta sustancia. Las sustancias capaces de elevar la serotonina como la carbamacepina (Tegretol®), alivian los síntomas de este trastorno.

Existen distintos fármacos que son capaces de modificar las distintas fases de la vía metabólica de la serotonina; se pueden esquematizar de la siguiente forma:

MECANISMO	FÁRMACO	EFEECTO
Síntesis	L-Triptofano	Aumento de la síntesis
	p- Clorfenilalanina	Inhibe la triptofano-hidroxilasa.
Almacenamiento	Reserpina	Depleción de serotonina
	Tetrabenacina	Aumentan el almacenamiento
	IMAO	Disminuye el almacenamiento
Liberación	Anfetaminas Fenfluramina	Aumentan la liberación de serotonina
Receptores	Serotonina LSD DMT	Activación de los receptores serotoninérgicos
	Ciproheptadina Metisergida	Bloquean los receptores serotoninérgicos
Inhibición de la recaptación	Antidepresivos tricíclicos Antidepresivos ISRS Fenfluramina	Inhibición de la recaptación de serotonina
Inhibición del catabolismo	Iproniazida Fenelzina Tranilcipromina	Aumenta la disponibilidad de la reserpina en las vesículas sinápticas por efecto IMAO

Capítulo II, Tabla # 3: Fármacos que modifican la transmisión serotoninérgica.

### II.6.3 Ácido gamma-aminobutírico (GABA):

El ácido gamma-amino-butírico se sintetiza en la neurona a partir del ácido glutámico que en presencia de la enzima glutámico descarboxilasa (GAD) produce directamente el GABA el cual, para ser

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

liberado en la hendidura sináptica requiere de la presencia de iones calcio. Una vez que ha actuado sufre la acción de la GABA transaminasa (GABA-T) para producir semialdehído succínico que entra a formar parte del ciclo de Krebs de los carbohidratos. También puede formarse ácido gamma hidroxibutírico (GABOB). El GABA es un neurotransmisor de tipo inhibitorio.



### Capítulo II, Figura #16: Síntesis de GABA.

El ácido gamma aminobutírico sufre la acción de la enzima GABA  $\alpha$  oxoglutarato transaminasa (GABA-T) para producir semialdehído succínico que a su vez, mediante la acción de la enzima dehidrogenasa del semialdehído succínico (SSADH) produce ácido succínico que ingresa al ciclo de Krebs.

Existen distintos fármacos que son capaces de modificar las distintas fases de la vía metabólica del GABA; se pueden esquematizar de la siguiente forma:

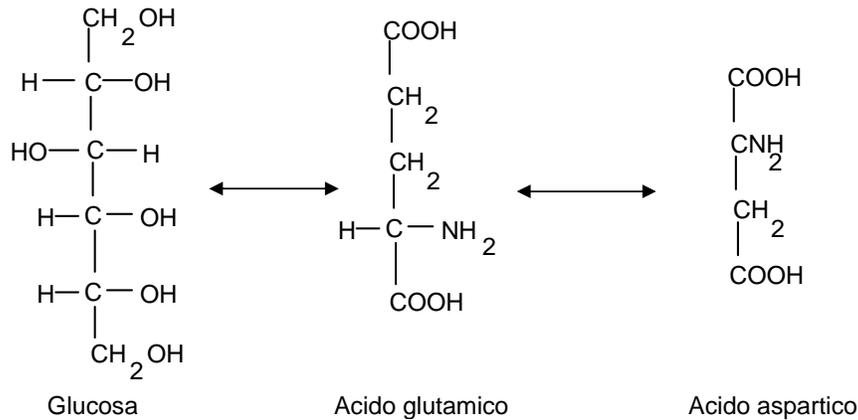
MECANISMO	FÁRMACO	EFFECTO
Síntesis	Alilglicina Ácido 3-mercaptopropiónico	Inhibe la síntesis GABA.
Liberación	Toxina tetánica	Inhibe la liberación
Receptores	GABA Muscimol Benzodiazepinas Barbitúricos Bicuculina Picrotoxina	Aumentan la actividad de los receptores GABA  Bloqueo de los receptores GABA
Inhibición de la recaptación	B-Alanina	Inhibe la recaptación GABA
Inhibición del metabolismo	Valproato sódico Sulfato de etanolamina	Inhiben la GABA-T

### Capítulo II, Tabla # 4: Fármacos que modifican la transmisión gabaérgica.

#### II.6.4 Glutamato:

Es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central de los mamíferos (Sadock y Sadock, página 51). Las neuronas que utilizan este neurotransmisor se denominan glutamatérgicas. El hipocampo contiene la mayor prevalencia de estas neuronas en donde tienen un papel muy importante en la formación de la memoria.

El ácido glutámico se puede formar a partir de los aminoácidos arginina, ornitina, y prolina. A su vez el ácido glutámico promueve la formación del GABA (Stauton et al, página 1236).



El glutamato puede ser metabolizado únicamente en forma intracelular. Se considera que una alteración en el metabolismo del glutamato es la causa de muerte celular en condiciones que causan déficit del suministro de oxígeno o glucosa al cerebro como en los casos de un accidente cerebrovascular o un trauma craneal. También está relacionado con la muerte celular en enfermedades degenerativas crónicas como en la demencia por SIDA, la Enfermedad de Parkinson, la Enfermedad de Huntington y la de Alzheimer. En la epilepsia también se ha visto una excesiva actividad de los receptores glutamatérgicos. Dentro de los factores causales de la esquizofrenia se ha mencionado también una alteración en el metabolismo del glutamato que se visto correlacionado por el hecho de que la fenciclidina, un antagonista no competitivo del receptor N metil D aspartato (NMDA) que comparte con el glutamato, produce cambios clínico similares a los de esquizofrenia por lo que podría pensarse que en esta enfermedad existe una menor actividad del glutamato. En el paciente alcohólico crónico, los déficits cognitivos están relacionados con una inhibición del receptor del glutamato.

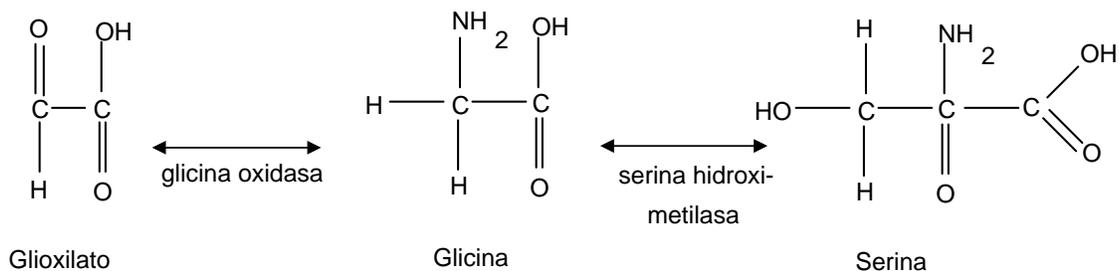
Los receptores al glutamato se encuentran extensamente distribuidos por el sistema nervioso central tanto en la neurona como en las células gliales. Se han denominado receptores de amino ácidos excitatorios y se han podido identificar cinco clases de ellos: el N metil D aspartato (NMDA), kainato, el ácido  $\alpha$ -amino-3 hidroxi-5-metilisoxazole-4-propiónico (AMPA), el L-2-amino-4-fosfonobutirato (L-AP4) y el ácido trans-l-aminociclopentano-1,3-dicarboxílico (ACPD).

### II.6.5 Glicina:

La glicina es un aminoácido esencial que se ha encontrado en cantidades relativamente grandes en la médula espinal y a ese nivel está más concentrada en la sustancia gris que en la blanca.

Su acción como neurotransmisor de tipo inhibitorio ha sido confirmado mediante estudios iontoforéticos (Cooper, página 193, 1977).

La vía metabólica de la glicina se puede representar de la siguiente forma:



Capítulo II, Figura #17: Metabolismo de la glicina.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

### II.6.6 Acetilcolina:

La actividad de la acetilcolina ha sido conocida desde principios de siglo y desde 1920 se le ha asignado un papel importante como neurotransmisor tanto a nivel neuromuscular como en los ganglios autonómicos y en las terminaciones nerviosas post-ganglionares parasimpáticas. En el sistema nervioso central se han encontrado tractos colinérgicos en el hipocampo, el sistema reticular ascendente y las fibras aferentes primarias de los sistemas auditivo y visual.

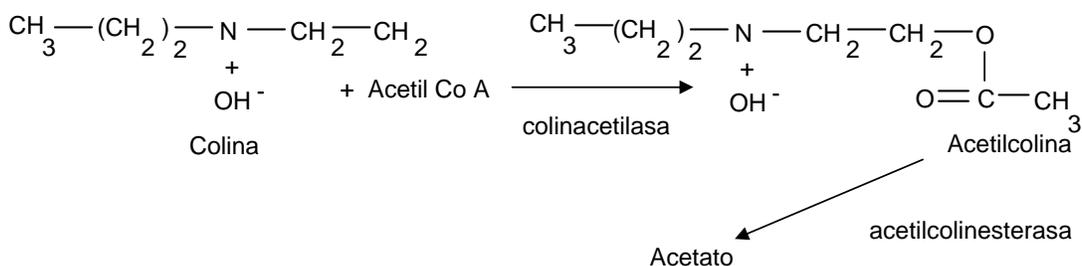
Puede actuar como transmisor sensorial en los receptores térmicos y en las terminaciones de las fibras del gusto

También posee un efecto sobre las membranas neuronales que todavía no está bien conocido.

Existen varios medicamentos que actúan sobre la acetilcolina periférica pero no tienen ninguna función sobre el SNC debido a que no atraviesan la barrera hematoencefálica.

La acetilcolina tiene importancia en los procesos relacionados con el dolor (Cooper, página 69, 1977), con la memoria y el aprendizaje (Moizeszowics, página 22, 1988). A nivel periférico tiene dos acciones a) acción nicotínica, estimulante de los ganglios autónomos y el músculo estriado y b) acción muscarínica, estimulante de las secreciones glandulares y el músculo liso.

El metabolismo de la acetilcolina se puede esquematzar de la siguiente manera:



Capítulo II, Figura #18: Síntesis de acetilcolina.

### II.6.7 Histamina:

La presencia de la histamina en el SNC se conoce desde hace mucho tiempo; sin embargo su papel como neurotransmisor ha sido poco esclarecido debido a que se le ha dedicado poca investigación (Lipton, página 319, 1978). Se le ha considerado un autacoide (hormona local) o un verdadero neurotransmisor. Debe ser sintetizada en las neuronas.

El hipotálamo es la estructura que tiene mayor concentración de histamina pero también se encuentra en los núcleos del rafe, los ganglios basales, la sustancia nigra, el tálamo, la sustancia gris periventricular y la glándula pineal.

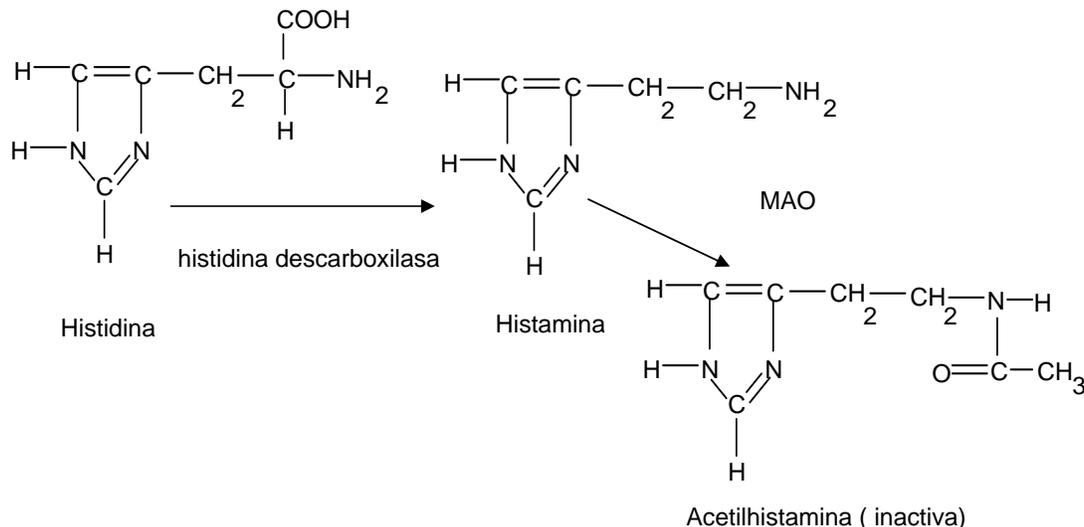
Se consideró que esta sustancia podía ser importante en psiquiatría, cuando se observó que los pacientes esquizofrénicos tenían una relativamente baja incidencia de alergias y que cuando se presentaba una crisis, desaparecía el asma. Esto puede estar relacionado con el hecho de que existen reportes de que algunos esquizofrénicos tienen altos niveles de histamina en sangre circulante lo que los haría más resistentes a sus efectos.

Los psicofármacos que poseen un efecto antihistamínico tienden a producir aumento de peso.

También se ha notado que existe un ritmo circadiano en la producción de la misma, siendo mayor a las 11 PM y menor a las 11 AM, todo lo contrario a la producción de cortisol.

El metabolismo de la histamina se puede representar de la siguiente manera:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**



Capítulo II, Figura #19: Síntesis de histamina.

## II.7 RECEPTORES:

Los receptores para los neurotransmisores son proteínas localizadas en la parte exterior de la membrana neuronal que detectan la presencia de estas sustancias en la cercanía e inician una respuesta hacia ellos. De tal forma que el neurotransmisor y el receptor constituyen una unidad funcional.

Para que una estructura sea considerada como receptor, debe tener las siguientes características:

- Saturabilidad: los ligandos radiactivos deben tener un nivel de saturación a concentraciones crecientes, demostrando que los receptores son limitados en número.
- Tienen que localizarse en ciertas regiones que es donde se encuentran los neurotransmisores específicos.
- Las sustancias que son agonistas y antagonistas deben tener especificidad farmacológica hacia ellos.

Los receptores pueden ser de dos tipos según estén ubicados:

### II.7.1 Receptores postsinápticos:

Se encuentran en el extremos postsinápticos y se encargan de transmitir el impulso de una neurona a la siguiente. Los receptores a las monoaminas no abren directamente canales iónicos sino que actúan a través de proteínas asociadas a las membranas y transductoras de estímulos denominadas proteínas G (DSM IV Tratado de Psiquiatría, página 13). Los receptores ligados a proteínas G participan en un proceso constante de modulación de la respuesta de circuitos neuronales.

Los receptores unidos a proteínas G que se han analizado estructuralmente hasta la fecha, en estudios de clonación molecular, presentan una estructura molecular común, que cruza la membrana siete veces. El terreno de fijación del ligando parece estar en un bolsillo producido por estos territorios transmembrana en la membrana. El acoplamiento a los mecanismos intracelulares de estimulación tiene lugar en el lado citoplasmático de la membrana. Las proteínas G, así denominadas porque se unen a nucleótidos de guanina, se asocian en el interior de la membrana. La unión del ligando al receptor, origina

un cambio en la conformación de éste que produce una activación de las proteínas G. Éstas a su vez, transducen la estimulación mediada por el receptor, en efectos intracelulares.

Las proteínas G están constituidas por tres subunidades que reciben los nombres de  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . Con pocas excepciones, las subunidades  $\alpha$  son las que causan específicamente, la activación de las proteínas G. En estado inactivo, las subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  se hallan unidas y una molécula de guanosindifosfato (GDP) está unida a la subunidad  $\alpha$ . Cuando la molécula de GDP se activa por un receptor, se reemplaza por una de guanosinotriposfato que luego se disocia en subunidades  $\alpha$  y  $\gamma$ . Esta subunidad activa permanece asociada a la membrana donde puede producir la apertura o el cierre de canales iónicos dependientes del voltaje o la activación o inhibición de enzimas que producen segundos mensajeros intracelulares (AMP<sub>c</sub>).

La acción particular depende de qué tipo de subunidad  $\alpha$  es activada por un receptor determinado. Por ejemplo, los receptores  $\beta$  adrenérgicos y dopaminérgicos D<sub>1</sub> activan una proteína denominada G<sub>s</sub>. La proteína G entera se denomina por su subunidad  $\alpha$ . Esta subunidad  $\alpha$  activa puede estimular ciertos canales de calcio dependientes del voltaje (los canales tipo L son los bloqueados por los fármacos tipo verapamilo) y activar la adenilatociclasa, una enzima que cataliza la producción de segundo mensajero, el AMP cíclico. La subunidad  $\alpha$  activa presenta una actividad GTPasa intrínseca que conduce a la hidrólisis de GTP a GDP. Cuando esto sucede, la subunidad  $\alpha$  se reasocia con las subunidades  $\beta$  y  $\gamma$  y la acción finaliza.

Los efectos de las proteínas G sobre los canales iónicos, alteran las respuestas de las neuronas a la estimulación subsiguiente por neurotransmisores excitadores o inhibidores como el glutamato y el GABA.

Además de sus efectos sobre los canales iónicos, las proteínas G regulan enzimas que producen segundos mensajeros. Como ya se ha descrito, los receptores ligados a G<sub>s</sub> activan la adenilatociclasa para aumentar la producción de AMP cíclica. Otra proteína G, designada como G<sub>q</sub>, activa la enzima fosfolipasa C que hidroliza ciertos fosfolípidos de membrana para generar dos segundos mensajeros, diacilglicerol e inositoltrifosfato (IP<sub>3</sub>). Otras vías importantes de segundos mensajeros parecen involucrar a los metabolitos del ácido araquidónico y el óxido nítrico.

Mediante la activación de la fosforilación de proteínas, los receptores ligados a proteínas G regulan diversas funciones de la célula y mediante la regulación de la expresión genética pueden incluso, regular los constituyentes de la célula. La fosforilación puede, por ejemplo, inactivar receptores o aumentar o disminuir la posibilidad de apertura de canales iónicos dependientes del voltaje, puede alterar el modo en que las neuronas procesan la información y puede modificar significativamente la conducta de los circuitos cerebrales.

De esto se deduce que el cerebro modifica constantemente el modo como las neuronas procesan la información. Tal plasticidad de funcionamiento es necesaria para procesos como el aprendizaje y la memoria pero está implicado en el origen de los estados psicopatológicos como en la depresión.

### II.7.2 Receptores presinápticos:

Se encuentran ubicados en el extremo presináptico. Se denominan también auto receptores que se encargan de regular la síntesis de los neurotransmisores en el cuerpo neuronal de tal forma que entre más estimulados estén menos síntesis ocurre, lo que favorece la homeostasis del sistema.

Cuando existe poco neurotransmisor para estimularlos, el umbral de estimulación disminuye de tal forma que una pequeña cantidad del mismo los activa. Esto se denomina regulación hacia abajo. Esto constituye la base para la aparición de la disquinesia tardía en personas que están tomando neurolepticos en donde una pequeña cantidad de dopamina produce un estímulo desproporcionadamente alto que hace que se rompa el equilibrio en el sistema extrapiramidal y aparezcan los movimientos anormales que la caracterizan o el fenómeno del escape en los esquizofrénicos que están siendo tratados con antipsicóticos, que después de un tiempo de tomarlos ya no son tan efectivos como antes debido a que el bloqueo de los receptores se hace menos efectivo.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Por otra parte, al ser estimulados durante un tiempo prolongado, por ejemplo cuando se consumen drogas psicodélicas, su sensibilidad disminuye (o su umbral aumenta) para tratar de restablecer el equilibrio homeostático. Esto es lo que se conoce con el nombre de regulación hacia arriba.

Para estudiar estos receptores se utilizan técnicas de marcación con radioligandos que son sustancias radioactivas que tienen afinidad por un tipo de receptores y luego de unirse a ellos se le realizan mapeos con aparatos que permiten ubicar la cantidad de radiactividad en una determinada región del cerebro (auto radiogramas). Dependiendo de las distintas partes del cerebro en donde se encuentren, reciben diferentes nombres. Por ejemplo los receptores  $D_2$  se encuentran en la región nigroestriada mientras que los  $D_1$  se encuentran diseminados por toda la corteza y los  $D_3$  se encuentran en el sistema límbico.

En un principio se creía que cada receptor tenía un neurotransmisor específico que lo activaba pero más recientemente se ha visto que esto no es del todo cierto ya que la norepinefrina puede activar a los  $\alpha$  y  $\beta$  adrenerreceptores que producen efectos opuestos (Kaplan, 1995, página 30).

## II.8 BIBLIOGRAFIA:

- BUENO, J. A. et al: "**Psicofarmacología Clínica**", Salvat Editores S.A., Barcelona, España, página 19-50, 1985.
- COOPER, J. R. BLOOM F. E., ROTH R. H.: "**Las Bases Bioquímicas de la Neurofarmacología**", Editorial El Manual Moderno S.A., México, 1977.
- DSM IV: "Tratado de Psiquiatría", 3 edición, Editorial Masson, Barcelona, España, 2000.
- ECCLES, Sir J.: "The Synapse", **Scientific American**, enero 1965.
- FUENTENEGRO, F. y VAZQUEZ, C.: "**Psicología médica, Psicopatología y Psiquiatría**", Editorial Interamericana, México, página 3-176, 1990.
- GOODMAN, A et al: "**The Pharmacological Basis of Therapeutics**", Sétima Edición, Macmillan Publishing Co. Nueva York, Estados Unidos, páginas 66-96, 1985
- HYMAN, S.E. y NESTLER, E.J.: "**The Molecular Foundations of Psychiatry**", American Psychiatric Press, Estados Unidos, páginas 23-93, 1993.
- KAPLAN, H.I. Y SADOCK, B.J.: "**Comprehensive Textbook of Psychiatry / VI**", Sexta Edición, Williams and Wilkins Co., Baltimore, Estados Unidos, 1995.
- LIPTON, M. A., DIMASCIO, A. Y KILLAM, K.: "**Psychopharmacology: A Generation of Progress**", Raven Press, Nueva York, Estados Unidos, 1978.
- MELTZER HERBERT Y.: "PSYCHOPHARMACOLOGY: The Third Generation of Progress, Raven Press, Nueva York, Estados Unidos, 1987.
- MOIZESZOWICZ, J.: "**Psicofarmacología Psicodinámica II: Aspectos Neuroquímicos, Neuropsiquiátricos y Psicológicos**", segunda edición, Editorial Paidós, Buenos Aires, Argentina, 1988.
- RIF, S. y JAZIRI, W.A.: "Calcium Channel Blockers in Affective Illness: Role of Sodium-Calcium Exchange", **J. of Clin. Psychopharm.**, Vol. 10 (3), página 203, junio 1990.
- RUCH, T. C. et al: "**Neurophysiology**", Segunda Edición W. B. Saunders Co., Philadelphia, Estados Unidos, páginas. 1-112, 1965.
- SADOCK, B. J. y SADOCK, V.A.: "**Comprehensive Textbook of Psychiatry/ VII**", sétima edición, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Estados Unidos, 2000.
- SATUTON, E et al: "**Textbook of Biochemistry**", cuarta edición, The Macmillan Company, Londres,

1966.

STEVENS, Ch. F.: "**Neurophysiology: A Primer**", John Wiley and Sons, Nueva York, Estados Unidos, páginas. 1-46, 1966

THOMPSON, R.: "**Fundamentos de Psicología Fisiológica**", Editorial Trillas, México, páginas. 201-253, 197.

VALLEJO R., J.: "**Introducción a la Psicopatología y la Psiquiatría**", tercera edición, Salvat Editores, México, páginas 675-680, 1991.

## CAPITULO III: TEORIAS BIOLÓGICAS DE LOS TRASTORNOS MENTALES

### III.1 INTRODUCCION:

Existen en psiquiatría tres grandes tendencias para explicar los fenómenos que se presentan en las enfermedades mentales y su correspondiente forma de tratarlas:

#### III.1.1 El enfoque psicodinamista:

Trata de explicar los síntomas de los trastornos mentales en base a problemas intrapsíquicos que tiene el individuo y que se han venido produciendo desde las primeras etapas de la vida. Los síntomas aparecen cuando no pueden manejarse tendencias inaceptables al ego y pese a que éste hace uso de mecanismos de defensa como la represión, negación, sublimación, etc no logran controlar la ansiedad y ésta se hace manifiesta, así como los mecanismos de defensa hipertrofiados de que hace uso el ego en su afán de controlarla.

El tratamiento que se recomienda en este enfoque son las distintas formas de psicoterapia que van orientadas a analizar los factores inconscientes que están interviniendo en la psicopatología y buscar formas alternas para resolver los problemas.

#### III.1.2 El enfoque biológico:

Concibe a los trastornos mentales como el resultado de un mal funcionamiento anatómico o bioquímico a nivel del cerebro y que va a dar, como consecuencia, la constelación de síntomas que presentan los pacientes. El tratamiento consiste en medios biológicos, fundamentalmente los psicofármacos y el electroshock en nuestro medio. Se trata de corregir las alteraciones funcionales subyacentes sin concederle mucha importancia los factores causales que motivaron esos cambios.

#### III.1.3 El enfoque social:

Considera que estos desórdenes son el resultado de comportamientos socialmente inaceptados y que llevan al individuo a separarse de lo que se considera normal al punto de que es considerado una enfermedad. El tratamiento según este enfoque, consiste en modificar esas conductas mediante la socioterapia, la rehabilitación, la terapia recreativa, la modificación del comportamiento, etc.

En el momento actual, la mayoría de las personas que trabajan en alguna de las ramas de la salud mental, consideran que estos enfoques no son mutuamente excluyentes y que más bien tienden a complementarse, constituyendo lo que se ha denominado el enfoque ecléctico.

### III.2 PSIQUIATRIA BIOLÓGICA:

El enfoque biológico en psiquiatría ha estado siempre presente en la mente de los médicos que han tenido que tratar enfermos mentales. Así por ejemplo; en la antigua Grecia y Roma, en el siglo VI antes de Cristo, se creía que el organismo estaba compuesto por cuatro elementos físicos: aire, agua, tierra y fuego; que estaban asociados a cuatro cualidades: sequedad, humedad, frío y calor (Kaplan, página 2132). La escuela hipocrática atribuía ciertas alteraciones mentales a cambios en la composición de los cuatro componentes de que estaba constituido el organismo: la sangre, la flema, la bilis amarilla y la bilis negra (Kaplan, página 2132). Soprano de Efebo, en el año 100 de nuestra era, consideraba que algunas enfermedades tenían origen en "la retención del aliviador flujo sanguíneo de la menstruación".

En el siglo XVIII surge la escuela alemana, que tradicionalmente ha sido organicista, con autores como Griessinger, Meynert, Kahlbaum, Kraepelin, etc. (Kaplan, página 2137) que le dieron un gran empuje al aspecto biológico. Pero no fue sino a principios del siglo actual en que comenzaron a lograrse avances muy significativos en la neurología, neurofisiología, neurobioquímica y se perfeccionaron méto-

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

dos de estudio que fueron los que en definitiva le dieron una base sólida al enfoque biológico, al terminar la década de los cuarenta.

En esta época, se observó que pacientes que estaban en tratamiento con dosis elevadas de reserpina, con frecuencia se deprimían. Al estudiar esta reacción adversa se descubren los neurotransmisores y su importancia en el sistema nervioso central.

En 1952 se investiga la acción antipsicótica de la clorpromazina (Largactil) y con ella se inicia toda una etapa en el tratamiento de los enfermos mentales que se conoce como la segunda revolución en el tratamiento psiquiatría y que dio origen a la moderna ciencia de la psicofarmacología.

Esta forma de tratamiento, eficaz y seguro, restituye a la psiquiatría dentro de la medicina después de sus aventuras en terrenos filosóficos, metafísicos o existencialistas y le da a la psiquiatría biológica un auge extraordinario, haciendo que se estimule, por todos los medios posibles, la investigación metodológica y sistemática que ha hecho de esta rama, un vasto campo de conocimientos. Debido a que los psicofármacos van producir cambios a nivel bioquímico del sistema nervioso central, he creído conveniente mencionar algunas teorías biológicas de las enfermedades mentales para poder comprender mejor el papel que juegan estos medicamentos en el funcionamiento anormal del cerebro.

### III.3 TEORIAS BIOLÓGICAS DE LA ESQUIZOFRENIA:

Existen dos teorías biológicas de la esquizofrenia que tienen importancia desde el punto de vista psicofarmacológico y son:

#### III.3.1 Teoría dopaminérgica de la esquizofrenia:

Esta teoría es la que tiene mayor importancia desde el punto de vista psicofarmacológico y establece que en la esquizofrenia existe un exceso de actividad mediada por la dopamina, bien sea porque existe un exceso de este neurotransmisor o porque su receptor postsináptico es muy sensible (Salin-Pascual, página 102,1994).

En animales de experimentación se ha observado que cuando se le administran sustancias capaces de liberar dopamina (D) se presentan síntomas sugestivos de comportamiento psicótico.

En el ser humano, cuando se ingieren sustancias liberadoras de D como la amfetamina, se pueden presentar cuadros alucinatorios similares a la esquizofrenia paranoide.

Por otra parte, si a un sujeto esquizofrénico le administramos un medicamento antipsicótico que tiene poder de bloquear al receptor postsináptico de la D, su sintomatología desaparece.

Pero no solo existe un exceso de actividad dopaminérgica en algunas áreas del cerebro, sino que también existen otras, como las regiones frontales, en donde hay un déficit de ella lo que origina los síntomas negativos del padecimiento (disminución o falta de actividades normales como p.e. escasa conversación, falta de interés por todo, poca iniciativa, etc.).

#### III.3.2 Teoría del estado de sobrealerta de la esquizofrenia:

Esta teoría establece que el sujeto esquizofrénico está en un estado de mayor activación que el sujeto normal.

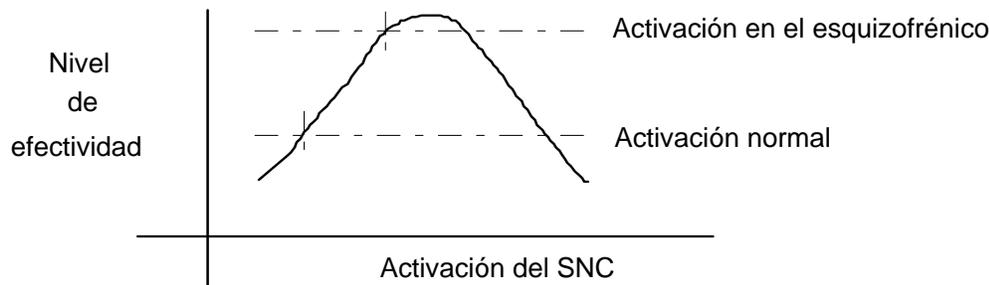
Esta teoría se basa en las observaciones clínicas de que cuando un esquizofrénico se esta descompensando comienza a presentar insomnio que, al mantenerse, hace que el cuadro se haga más florida. En algunos esquizofrénicos paranoides se presenta un estado de atención aumentando (hiperprosexia) que les permite estar atentos a varias cosas simultáneamente y a percibir ruidos muy poco intensos.

Mediante experimentos se ha visto que el tiempo de reacción a un estímulo auditivo o visual utilizando un aparato especial, es más corto en esquizofrénicos (0.13-0.15 segundos) que en sujetos normales (0.17-0.20 segundos).

El tiempo de fusión del centelleo, que consiste en observar una lámpara que está centelleando cada vez más rápido hasta que se queda encendida en forma continua; los esquizofrénicos logran verla centellear cuando los sujetos normales ya la ven fija.

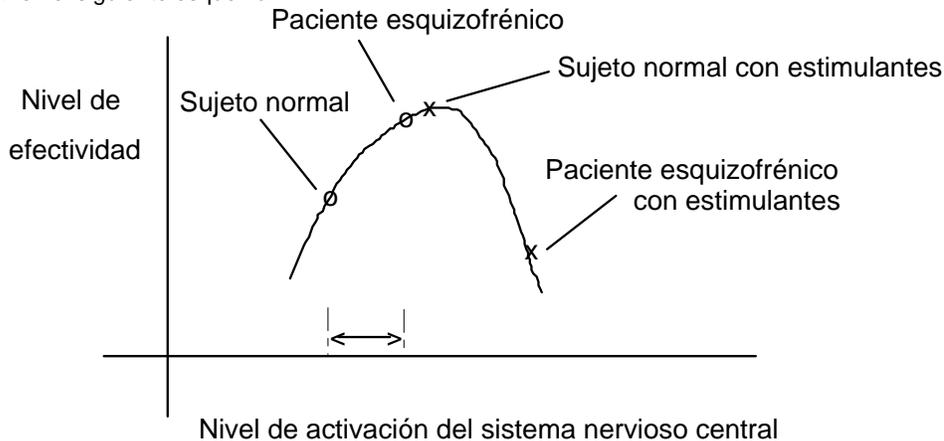
En el EEG de algunos sujetos esquizofrénicos se ha logrado apreciar lo que se denomina "ritmo en sierra" (choppy rythm) que es de bajo voltaje y alta frecuencia. Esto, que se ha comprobado mediante el uso de lecturas cuantificadas por computadoras, se considera una evidencia de un aumento en la actividad del sistema reticular activador ascendente (S.R.A.A.).

Kornetsky y Mirsky han utilizado un modelo de U invertida para ilustrar la relación entre efectividad y nivel de alerta. En sujetos normales, a los que se administran anfetaminas, van aumentando su nivel de efectividad hasta un punto en donde rápidamente decae por cometerse gran cantidad de errores. Si se presenta esquemáticamente tenemos lo siguiente:



Capítulo III, Figura # 1: Activación normal y esquizofrénica.

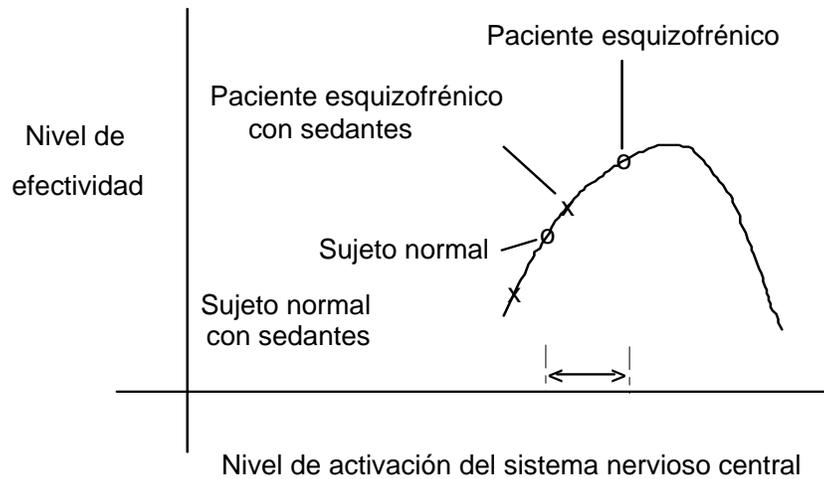
De donde se deduce de que por más que queramos seguir estimulando a un individuo, no logramos que aumente su efectividad. En el sujeto esquizofrénico, el nivel basal se encuentra más elevado por lo que se produce lo contrario que en el sujeto normal, es decir, al darle anfetaminas o cualquier otra sustancia estimulante del sistema nervioso central se va a producir una descompensación como se puede apreciar en el siguiente esquema:



Capítulo III, Figura # 2: Activación normal y esquizofrénica al administrar estimulantes.

Por otra parte, si se le administra clorpromazina (Largactil) o cualquier otro depresor del SNC a un sujeto normal, su efectividad disminuye debido a la sedación y falta de atención producida por la droga;

mientras que si se le da a un esquizofrénico, baja su nivel de sobreactivación y mejora su efectividad de acuerdo al siguiente esquema:



Capítulo III, Figura # 3: Nivel de activación en el sujeto normal y el esquizofrénico al administrar sedantes.

#### III.4 TEORIAS BIOLÓGICAS DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS:

Las teorías biológicas de los trastornos afectivos se iniciaron con la observación de que la reserpina es capaz de producir depresión. En la actualidad hay dos tendencias importantes:

##### III.4.1 Alteración de las aminas biógenas:

Las aminas biógenas son sustancias neurotransmisoras que se encuentran en la sinapsis y se encargan de transmitir un impulso nervioso de una neurona a la siguiente. Dentro de este grupo existen las catecolaminas cuyos representantes son: la dopamina (D), la noradrenalina (NE) y la adrenalina (E) y las indolaminas cuyo representante es la serotonina (SE).

Cuando existe una disminución en la cantidad de estas sustancias, como sucede en los estados depresivos, o cuando se administran medicamentos que producen su depleción como la reserpina, o medicamentos que impiden su síntesis como el alfametildopa (Aldomet) se produce todo el cuadro clínico de la depresión. Cuando se administran sustancias que impiden la recaptación de aminas biógenas a nivel proximal en la sinapsis como imipramina (Tofranil) o amitriptilina (Tryptanol) o sustancias que impiden su destrucción como los inhibidores de la mono-amino-oxidasa (IMAO), aumenta su disponibilidad en el espacio intersináptico y desaparecen los síntomas depresivos.

##### III.4.2 Alteraciones Hidroelectrolíticas:

Algunos investigadores estudiando pacientes con enfermedad bipolar de tipo cíclico, han reportado que la eliminación de sodio y agua es baja en la fase depresiva y alta en la fase maniaca de donde han concluido que existe un defecto en la bomba de sodio y potasio de estos pacientes. Es importante hacer notar que el litio modifica esta alteración, compitiendo con el sodio en el proceso de conducción neuronal que es un fenómeno eléctrico. El electroshock (TEC) produce ligera retención de sodio y agua 24 horas después de aplicado por lo que podría tener importancia en los resultados positivos de pacientes deprimidos a nivel psicótico.

#### III.5 TEORIAS BIOLÓGICAS DE LA ANSIEDAD:

Existen dos teorías fundamentales.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

### III.5.1 Teoría del déficit de GABA

Explica los síntomas de la ansiedad en base a una disminución del GABA (ácido gama-aminobutírico) que es un neurotransmisor inhibitorio del S.N.C. Al estar disminuido, aumentaría la excitabilidad y provocaría los síntomas. Los ansiolíticos se cree que actúan potenciando la acción de GABA o como falsos moduladores en los receptores específicos. Es importante mencionar que en su metabolismo es necesario la presencia del ácido glutámico (Sukrol ®) por lo que esta sustancia es ingerida por algunas personas con fines terapéuticos.

### III.5.2 Teoría de la disritmia límbica:

Esta otra teoría trata de explicar los síntomas de la ansiedad en base a una disritmia en el sistema límbico que sería corregida por los ansiolíticos. A esta conclusión se ha llegado mediante la implantación de electrodos profundos en estas áreas y por el estudio de animales de experimentación. Por las relaciones del sistema límbico con el hipotálamo, se explicarían los trastornos endocrinos (alteraciones en el ciclo ovárico, hipertiroidismo). Por las conexiones con el sistema neurovegetativo se explicarían las variaciones en la presión arterial, úlcera péptica, asma, etc.

### III.6 BIBLIOGRAFIA:

- KAPLAN, H. y SADOCK, B.: "**Comprehensive Textbook of Psychiatry / V**", Quinta Edición, Williams and Wilkins Co. Baltimore, Estados Unidos, 1989
- SALIN-PASCUAL, R. y CASTAÑEDA, C. J.: " Perfil Bioquímico del Paciente Esquizofrénico, **Psiquis (México)**, Vol. 3 (5), octubre 1994.
- MASSERMAN, J.H.: "**Current Psychiatric Therapies**", Grune and Stratton, New York, U.S.A., páginas. 89-97, 1972.
- MOIZESZOWICZ, J.: "**Psicofarmacología Psicodinámica**", Segunda Edición, Editorial Paidós, Buenos Aires, Argentina, páginas 13-65, 1988.
- SARACENO, B. ETAL: "**Uso de Psicofármacos en la Clínica**", Organización Panamericana de la Salud, cuaderno Técnico No. 32, Washington, EAU., páginas 1-2, 1990.
- SCHATZBERG, A. F. y COLE, J. O.: "**Manual of Clinical Psychopharmacology**" American Psychiatry Press, Estados Unidos, páginas 1-10, 1986.

## CAPITULO IV: CLASIFICACION DE LOS PSICOFARMACOS

### IV.1 INTRODUCCIÓN:

Existen varias clasificaciones de los psicofármacos dependiendo del marco de referencia que se utilice. Se puede usar la clasificación química que se basa en su estructura química. Desde esta perspectiva tenemos los compuestos bicíclicos, los tricíclicos, las aminas secundarias y las terciarias. Este enfoque es muy útil para los farmacólogos básicos que están diseñando nuevas moléculas y tratan de lograr obtener nuevos productos, más efectivos y con menos reacciones adversas.

Sin embargo, desde el punto de vista clínico, la clasificación que tiene más aplicación es la que divide a los psicofármacos en depresores y estimulantes del sistema nervioso central.

Una sustancia es depresora cuando disminuye o bloquea el paso de un estímulo de una neurona a la siguiente. Esto se puede lograr mediante la potencialización de neurotransmisores inhibitorios como el GABA o la glicina o bloqueando al receptor post sináptico de los neurotransmisores estimulantes como la dopamina. Al igual que los estimulantes, no existen depresores que tengan el 100 % de esta actividad ya que la mayoría de ellos poseen un pequeño efecto estimulante que bien podría ser indirecto. Estas sustancias tienden a producir ritmos lentos de alto voltaje y poca frecuencia. El fenobarbital es el prototipo de los depresores del sistema nervioso central.

Una sustancia estimulante es la que facilita o favorece el paso de un estímulo nervioso de una neurona a la siguiente. Esto se puede lograr mediante la liberación de neurotransmisores estimulantes como la norepinefrina o la dopamina o disminuyendo el umbral de excitación del receptor post sináptico. No existen estimulantes que tengan el 100 % de esta actividad ya que la mayoría de ellos poseen un pequeño efecto depresor que bien podría ser indirecto. Estas sustancias tienden a producir ondas rápidas de pequeño voltaje en el electroencefalograma. La anfetamina es el prototipo de los estimulantes.

Esta clasificación favorece la comprensión de las interacciones medicamentosas, algunas reacciones adversas y los síntomas que se presentan cuando una persona ha ingerido con fines suicidas una gran cantidad de medicamentos.

### IV.2 FASES DE LA ACCIÓN DE LOS DEPRESORES:

Cuando una persona ha ingerido una cantidad significativa de un depresor, se pueden presentar tres fases.

#### IV.2.1 Fase aguda:

Durante la fase aguda, o sea, inmediatamente después de ingerir la droga, comienzan a inhibirse las neuronas de la corteza cerebral lo que puede dar origen a una sensación de estimulación que en realidad es una desinhibición. Esto se puede apreciar con el diazepam o con el sulpiride. También se puede notar en la persona que ingiere un whisky o un ron. Esta etapa usualmente es de corta duración y da lugar a una de sedación con somnolencia, disartria, incoordinación motora, aumento en los errores en pruebas de simulador de conductores de automóviles.

Clínicamente se aprecia que la respiración se hace más lenta y superficial, los reflejos osteotendinosos se hacen menos reactivos, la presión sanguínea y el pulso tienden a disminuir, la persona se hace más indiferente al medio que la rodea y progresivamente se va instaurando el sueño. Si la dosis fue lo suficientemente grande y si no recibe ninguna ayuda, se cae en un estado de coma que puede preceder a un paro cardiorrespiratorio y muerte.

#### IV.2.2 Fase supresión o síndrome de abstinencia:

Si la dosis no fue lo suficientemente grande o el paciente es muy resistente, al metabolizarse la sustancia activa, se va a producir un síndrome de abstinencia que se asemeja a una fase aguda de ingesta de un estimulante. Se le conoce también como el efecto rebote. Aquí se puede observar que los reflejos osteotendinosos se hacen más reactivos, la presión sanguínea y el pulso tienden a elevarse, la

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

respiración se hace más frecuente. Clínicamente puede aparecer sensación de nerviosismo, temblor, insomnio, intranquilidad. Se puede llegar hasta las alucinaciones visuales que es lo que ocurre con el delirium tremens tanto alcohólico como no alcohólico. También constituye el principio de la habituación a benzodiacepinas ya que la persona siente que se ha incrementado su nerviosismo y sabe que tomándose otra pastilla se va a aliviar sólo por un momento para repetir el ciclo. En el alcohólico es cuando se presenta el deseo irresistible de volver a tomar otro trago.

#### **IV.2.3 Fase de ligera depresión:**

Al pasar el síndrome de abstinencia, pueden existir circulando metabolitos activos de la sustancia madre, lo que puede generar un nuevo periodo de depresión pero de mucho menor intensidad que el primero. Esto es importante cuando se manejan intoxicados con fines suicidas ya que debe manejarse con precaución.

### **IV.3 FASES DE LA ACCIÓN DE LOS ESTIMULANTES:**

Cuando una persona ha ingerido una cantidad significativa de un estimulante, se pueden presentar tres fases, al igual que con los depresores.

#### **IV.3.1 Fase aguda:**

Durante la fase aguda, o sea, inmediatamente después de ingerir la droga, comienza a producirse una estimulación de las neuronas de la corteza cerebral lo que puede dar origen a una sensación de euforia. Esto se puede apreciar con medicamentos como el metilfenidato o antidepresivos como la fluoxetina. También se puede notar en la persona que consume cocaína.

Clínicamente se aprecia que la respiración se hace más frecuente, los reflejos osteotendinosos se hacen más reactivos, las presión sanguínea y el pulso tienden a aumentar, la persona se hace más activa, desaparece la sensación de cansancio, disminuye el apetito, se hace más locuaz, disminuye la sensación de dolor, aparece insomnio. Si la dosis fue lo suficientemente grande y o si es una persona sensible, pueden aparecer alucinaciones visuales o en casos extremos convulsiones.

#### **IV.3.2 Fase supresión o síndrome de abstinencia:**

Si la dosis no fue lo suficientemente grande o el paciente es muy sensible, al metabolizarse la sustancia activa, se va a producir un síndrome de abstinencia que se asemeja a una fase aguda de ingesta de un depresor. Se le conoce también como el efecto rebote. Aquí se puede observar que los reflejos osteotendinosos se hacen más lentos, la presión sanguínea y el pulso tienden a disminuir y la respiración se normaliza. Clínicamente puede aparecer sensación de somnolencia, apatía, cansancio, crisis de llanto.

#### **IV.3.3 Fase de ligera estimulación:**

Al pasar el síndrome de abstinencia, pueden existir circulando metabolitos activos de la sustancia madre, lo que puede generar un nuevo periodo de estimulación pero de mucho menor intensidad que el primero.

Puede suceder que se produzca una ingesta mixta de sustancias estimulantes y depresoras en un paciente suicida. Esto puede dar lugar a una inestabilidad del sistema nervioso central en donde se puede pasar a periodos de estimulación y depresión alternantes, se poca duración asociados a cambios en el sistema neurovegetativo en donde se puede cambiar de una hipertensión arterial a una hipotensión, de una taquicardia a una bradicardia, de un cuadro psicótico a uno confusional. Esto pone en peligro la vida del paciente y requiere de cuidados intensivos en un hospital general.

A continuación mencionare la clasificación de los psicofármacos, basada en estos principios.

### **IV.4 DEPRESORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**IV.4.1 Hipnóticos:****IV.4.1.1 Hipnóticos benzodicepínicos:**

- IV.4.1.1.1 Triazolán.
- IV.4.1.1.2 Midazolán.
- IV.4.1.1.3 Flunitrazepán.
- IV.4.1.1.4 Lormetazepán.
- IV.4.1.1.5 Loprazolán.

**IV.4.1.2 Hipnóticos no benzodicepínicos:**

- IV.4.1.2.1 Hidrato de cloral.
- IV.4.1.2.2 Zolpidem.
- IV.4.1.2.3 Antipsicóticos hipnóticos.
  - IV.4.1.2.3.1 Levomepromazina.
  - IV.4.1.2.3.2 Clorpromazina.
- IV.4.1.2.4 Antihistamínicos.
  - IV.4.1.2.4.1 Prometazina.
  - IV.4.1.2.4.2 Difenhidramina.
  - IV.4.1.2.4.3 Doxilamina.
- IV.4.1.2.5 Antidepresivos sedantes.
  - IV.4.1.2.5.1 Amitriptilina.
  - IV.4.1.2.5.2 Maprotilina.
- IV.4.1.2.6 Estimulantes del sistema nervioso central.
  - IV.4.1.2.6.1 Xantinas.
  - IV.4.1.2.6.2 Metilfenidato.

**IV.4.2 Antipsicóticos:****IV.4.2.1 Fenotiazinas:**

- IV.4.2.1.1 Clorpromazina.
- IV.4.2.1.2 Levomepromazina.
- IV.4.2.1.3 Trifluoperazina.
- IV.4.2.1.4 Flufenazina, decanoato.
- IV.4.2.1.5 Perfenazina.
- IV.4.2.1.6 Tioridazina.

**IV.4.2.2 Tioxantenos:**

- IV.4.2.2.1 Tiotixeno.
- IV.4.2.2.2 Flupentixol.
- IV.4.2.2.3 Zuclopentixol.

**IV.4.2.3 Butirofenonas:**

- IV.4.2.3.1 Haloperidol.
- IV.4.2.3.2 Dehidrobenzperidol.

**IV.4.2.4 Derivados dibenzodicepínicos:**

- IV.4.2.4.1 Clozapina.
- IV.4.2.4.2 Olanzapina.

**IV.4.2.5 Derivados dibenzodicepínicos:**

- IV.4.2.5.1 Loxapina.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

**IV.4.2.5.2 Quetiapina.****IV.4.2.6 Derivados indólicos:****IV.4.2.6.1 Molindona.****IV.4.2.7 Derivados difenilbutilpiperidínicos:****IV.4.2.7.1 Pimozide.****IV.4.2.7.2 Penfluridol.****IV.4.2.7.3 Fluspirileno.****IV.4.2.8 Derivados de la benzamida:****IV.4.2.8.1 Sulpiride.****IV.4.2.8.2 Tiapride.****IV.4.2.8.3 Amisulpride.****IV.4.2.9 Derivados del benzisoxazol:****IV.4.2.9.1 Risperidona.****IV.4.2.10 Derivados benzotiazopiperacínicos:****IV.4.2.10.1 Ziprazidona.****IV.4.2.11 Derivados dihidrocarbostyrilo:****IV.4.2.11.1 Aripiprazol.****IV.4.3 Ansiolíticos:****IV.4.3.1 Derivados de la benzodicepina:****IV.4.3.1.1 Alprazolán.****IV.4.3.1.3 Bromazepán.****IV.4.3.1.4 Clobazán.****IV.4.3.1.5 Clonazepán.****IV.4.3.1.6 Diazepán.****IV.4.3.1.7 Loflazepato de etilo****IV.4.3.1.8 Lorazepán.****IV.4.3.2 Derivados del difenilmetano:****IV.4.3.2.1 Hidroxizina.****IV.4.3.3 Betabloqueadores:****IV.4.3.3.1 Atenolol.****IV.4.3.3.2 Propranolol.****IV.4.3.4 Derivados arilpiperazínicos:****IV.4.3.4.1 Buspirona.****IV.4.3.5 Antihistamínicos:****IV.4.3.5.1 Difenhidramina.**

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

**IV.4.3.5.2 Prometazina.****IV.4.3.6 Antiadrenérgicos:****IV.4.3.6.1 Clonidina.****IV.4.3.7 Antipsicóticos a dosis bajas:****IV.4.3.7.1 Levomepromazina.****IV.4.3.7.2 Perfenazina.****IV.4.3.7.3 Trifluperazina.****IV.4.3.8 Antagonistas del calcio:****IV.4.3.8.1 Nifedipina.****IV.4.3.8.2 Verapamil.****IV.4.3.8.3 Nimodipino.****IV.4.4 Anticonvulsivantes:****IV.4.4.1 Carbamacepina.****IV.4.4.2 Ácido valproico.****IV.4.4.3 Clonazepán.****IV.4.4.4 Lamotrigina.****IV.4.4.5 Gabapentina.****IV.4.4.6 Topiramato.****IV.4.4.7 Fenitoina.****IV.4.4.8 Oxcarbamacepina.****IV.4.5 Antiparkinsonianos-antihistamínicos:****IV.4.5.1 Difenhidramina.****IV.4.5.2 Prometazina.****IV.4.6 Iones con uso psiquiátrico:****IV.4.6.1 Bromuros.****IV.4.6.2 Litio, carbonato de,****IV.4.6.3 Magnesio, glutamato de.****IV.5 ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL****IV.5.1 Antidepresivos:****IV.5.1.1 Inhibidores de la recaptación de monoaminas:****IV.5.1.1.1 Inespecíficos:****IV.5.1.1.1.1 Tricíclicos:****IV.5.1.1.1.1.1 Amitriptilina.****IV.5.1.1.1.1.2 Imipramina.****IV.5.1.1.1.2 Cuatricíclicos:****IV.5.1.1.1.2.1 Mianserina.****IV.5.1.1.1.3 Heterocíclicos:****Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

- IV.5.1.1.1.3.1 Venlafaxina.
- IV.5.1.1.1.3.2 Milnacipran.

**IV.5.1.1.2 Específicos:**

**IV.5.1.1.2.1 De la recaptación de dopamina:**

- IV.5.1.1.2.1.1 Anfebutamona (bupropion).

**IV.5.1.1.2.2 De la recaptación de serotonina:**

- IV.5.1.1.2.2.1 Fluoxetina.
- IV.5.1.1.2.2.2 Clomipramina.
- IV.5.1.1.2.2.3 Paroxetina.
- IV.5.1.1.2.2.4 Sertralina.
- IV.5.1.1.2.2.5 Fluvoxamina.
- IV.5.1.1.2.2.6 Citalopram.
- IV.5.1.1.2.2.7 Trazodone.
- IV.5.1.1.2.2.8 Escitalopram.

**IV.5.1.1.2.3 De la recaptación de norepinefrina:**

- IV.5.1.1.2.3.1 Maprotilina.
- IV.5.1.1.2.3.2 Reboxetina.

**IV.5.1.2 Bloqueador de serotonina y agonista noradrenérgico:**

- IV.5.1.2.1 Mirtazapina.

**IV.5.1.3 Bloqueador de serotonina y antagonista 5 HT<sub>2A</sub>:**

- IV.5.1.3.1 Nefazodone.

**IV.5.1.4 Precursores de la síntesis de monoaminas:**

- IV.5.1.4.1 Tirosina.
- IV.5.1.4.2 Fenilalanina.
- IV.5.1.4.3 Triptofano.

**IV.5.1.5 Inhibidores de la destrucción de monoaminas:**

- IV.5.1.5.1 Moclobemide.

**IV.5.1.6 Liberadores de monoaminas:**

- IV.5.1.6.1 Metilfenidato.

**IV.5.1.7 Potencializadores del GABA.**

- IV.5.1.7.1 Alprazolán.

**IV.5.1.8 Potencializadores del receptor postsináptico:**

- IV.5.1.8.1 Hormona tiroidea.
- IV.5.1.8.2 Tianeptino.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

**IV.5.1.9 Modificadores del ambiente iónico:****IV.5.1.9.1 Carbonato de litio.****IV.5.2 Anfetaminas:****IV.5.2.1 Metilfenidato.****IV.5.3 Depresores del apetito:****IV.5.3.1 Derivados de las anfetaminas:****IV.5.3.1.1 Fenproporex.****IV.5.3.1.2 Clobenzorex.****IV.5.3.2 Mazindol.****IV.5.3.3 Sibutramina.****IV.5.3.4 Orlistat.****IV.5.4 Xantinas:****IV.5.4.1 Cafeína.****IV.5.4.2 Teobromina.****IV.5.4.3 Teofilina.****IV.5.5 Antiparkinsonianos anticolinérgicos:****IV.5.5.1 Biperidén.****IV.5.5.2 Benztropina.****IV.5.5.3 Amantadina.****IV.5.6 Estimulantes débiles del SNC:****IV.5.6.1 Aspartato.****IV.5.6.2 Norcanfán.****IV.5.6.3 Sulbutiamina.****IV.5.7 Vasodilatadores cerebrales:****IV.5.7.1 Cinaricina.****IV.5.7.2 Buflomedil.****IV.5.7.3 Pentoxifilina.****IV.5.7.4 Nicergolina.****IV.5.8 Eubióticos cerebrales:****IV.5.8.1 Piracetán.****IV.5.8.2 Piritioxina.****IV.6 BIBLIOGRAFIA:**

GOODMAN A. et al: "**The Pharmacological Basic of Therapeutics**", Sétima Edición, Mac Millan Publishing, Co., Nueva York, Estados Unidos, 1985.

KAPLAN, H. y SADOCK, B.: "**Comprehensive Textbook of Psychiatry / V**", Quinta Edición, Williams and Wilkins Co. Baltimore, Estados Unidos, páginas 1574-1576, 1989.

## CAPITULO V: HIPNOTICOS

### V.1 DEFINICION DE TERMINOS:

El término **HIPNOTICO** se refiere a toda sustancia que es capaz de producir sueño.

Antiguamente estaba asociado a una acción neurofisiológica a nivel de corteza cerebral en donde ejercen una acción depresora. Con el transcurrir del tiempo, se ha generalizado el término para abarcar otras sustancias que también producen sueño pero que su nivel de acción es subcortical como es el caso de las benzodiazepinas hipnóticas.

La hipnosis o sea el dormir, es un paso intermedio entre sedación que es la somnolencia, y el coma que es el grado máximo de depresión del SNC.

La desinhibición es un aumento en la actividad física y motora con sensación de bienestar y pérdida de la timidez que se experimenta con dosis pequeñas de un depresor del SNC y que se debe al debilitamiento del freno psíquico normal que todos poseemos.

Los narcóticos también son sustancias capaces de producir sueño asociado con analgesia y trastornos perceptivos. Estos grupos de sustancias están constituidas por los derivados del opio o sustancias similares al opio y que se asocia con significativos cambios en el comportamiento y el afecto y que tienen facilidad para producir dependencia y tolerancia.

Los estupefacientes son sustancias capaces de producir estupor que es un estado de alteración de la conciencia en la cual el individuo muestra una marcada disminución en su reactividad a los estímulos ambientales. En esta categoría se incluyen los derivados de la morfina.

### V.2 SUEÑO NORMAL:

Para poder comprender mejor el mecanismo de acción de los hipnóticos es necesario tener presente lo que sucede en el sueño normal.

El sueño es un estado normal del organismo que se produce periódicamente cada día, que es necesario para recuperar las energías que se consumen durante la vigilia y de la que se puede recuperar fácilmente ante un estímulo externo.

La persona dormida está en un estado de metabolismo mínimo que le permite optimizar los procesos que se van a requerir al día siguiente.

El estudio del sueño normal es importante porque pasamos una tercera parte de nuestras vidas durmiendo

#### V.2.1 Fases del sueño:

El estudio del sueño normal se basa en registros electroencefalográficos continuos durante toda la noche que se realizan en los laboratorios de sueño empleando cuartos a prueba de estímulos externos, utilizando computadoras para analizar el trazado y registrando varias variables simultáneamente como el tono muscular, los movimientos de los músculos extraoculares, la ingurgitación peneana y el EKG en aparatos que se denominan polisomnógrafos.

En base a estos estudios se ha visto que existen dos fases en el sueño normal:

##### V.2.1.1 Sueño profundo o no REM (MOR):

Es la fase en donde el individuo alcanza la mayor profundidad del sueño y donde le cuesta más despertarse. Se le ha llamado también sueño sincronizado.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

El trazado del EEG en el estado de vigilia se caracteriza por la presencia de ondas de 8 a 12 ciclos por segundo (cps) de bajo voltaje y de predominio posterior que se ha denominado ritmo  $\alpha$ .

Conforme el individuo se va quedando dormido va pasando por 4 fases que se pueden identificar en el análisis computarizado del trazado EEG continuo.

#### **V.2.1.1.1 Etapa I:**

Se caracteriza por una disminución del ritmo  $\alpha$  y su sustitución por ondas más lentas de 4 a 6 cps. La respiración se hace más lenta y superficial, el pulso disminuye y la presión sanguínea baja.

#### **V.2.1.1.2 Etapa II:**

Tras unos pocos minutos, el EEG se hace más lento, prácticamente desaparece el ritmo alfa y comienzan a aparecer ondas frecuentes en forma de huso de 13 a 15 cps que se denominan husos de sueño y algunas puntas de alto voltaje conocidas como complejos K. La respiración se hace más lenta, el pulso baja más y los reflejos osteotendinosos disminuyen.

#### **V.2.1.1.3 Etapa III:**

Los husos de sueño se hacen más frecuentes y aparecen ondas lentas de alto voltaje, de 0.5 a 2.5 cps que se han denominado ritmo  $\delta$ .

#### **V.2.1.1.4 Etapa IV:**

En esta etapa, todo el trazado está constituido por ondas de tipo  $\delta$ .

#### **V.2.1.2 Sueño paradójico o REM (MOR):**

Después de permanecer unos minutos en sueño de etapa IV comienza a reaparecer un trazado similar al de la etapa I asociado a movimientos oculares rápidos (REM en inglés o MOR es español), pulso y respiraciones irregulares, hipotonía muscular generalizada interrumpida por movimientos esporádicos de grupos de músculos pequeños e ingurgitación peneana. Si se despierta a la persona en este momento, refiere que estaba soñando.

Este tipo de sueño es indispensable para la vida ya que si se intenta eliminar despertando al individuo cada vez que se presenta tiende a reaparecer más rápidamente e inclusive puede presentarse en el sujeto con los ojos abiertos dando lugar a pesadillas muy reales como las que presenta el alcohólico en síndrome de abstinencia severo.

También se ha visto que si a una persona se le suprime el sueño REM durante 10 días consecutivos desarrolla un cuadro psicótico.

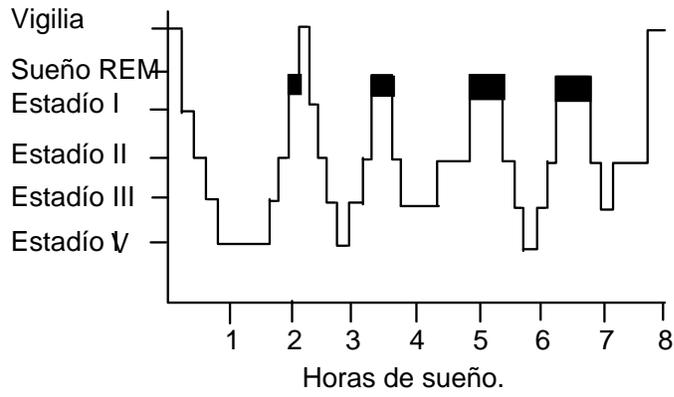
Durante el sueño REM se lleva a cabo la liberación de la hormona de crecimiento y se sintetizan algunas proteínas relacionadas con el aprendizaje y la memoria.

Los períodos de sueño REM duran aproximadamente 20 minutos y se presentan unas cinco veces en el día. En el niño, ocupa el 50 % del total del sueño mientras que en el adulto es el 30 % y en el paciente senil 15 %.

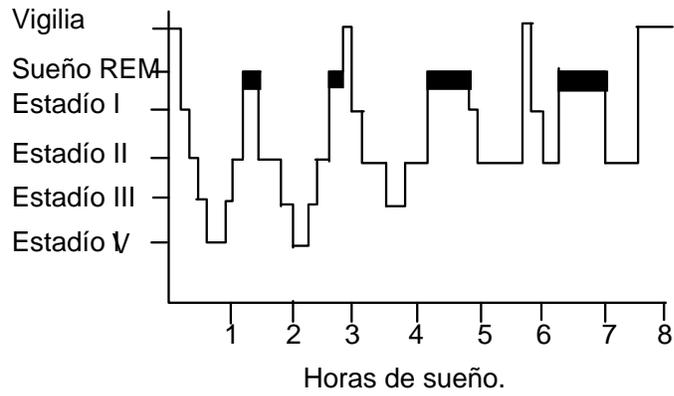
El período de sueño profundo es más común al principio de la noche mientras que el REM es más prolongado al final de la noche.

Algunos individuos normalmente necesitan dormir más que otros, lo importante es que la persona al despertarse se sienta descansada y con ganas de iniciar sus actividades cotidianas. Las personas que necesitan dormir más tienen una mayor tendencia a presentar ansiedad, depresión y a tener mayor creatividad que los que necesitan dormir menos. Los que necesitan dormir menos son más ambiciosos, agresivos y tienen mayor ambivalencia afectiva.

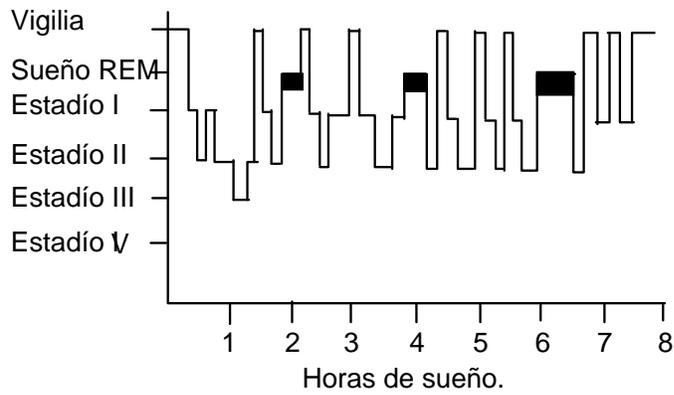
**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**



Capítulo V, Figura # 1: Diagrama del sueño de un niño.



Capítulo V, Figura # 2: Diagrama del sueño de un adulto.



Capítulo V, Figura # 3: Diagrama del sueño de un individuo senil.

V.2.2 Higiene del sueño:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Así como existe la higiene corporal, así también existen factores que deben observarse para poder dormir adecuadamente sin necesidad de ningún medicamento.

Dentro de ellos tenemos los siguientes:

**V.2.2.1 No comer comidas copiosas:**

Las comidas copiosas o con mucha grasa antes de acostarse producen problemas con el sueño ya que se pueden presentar muchas pesadillas o varios despertares por hiper acidez gástrica lo que conduce a un sueño no reparador.

**V.2.2.2 Tomar algún líquido caliente antes de acostarse:**

El calor en el estómago es un inductor normal del sueño. Puede ser en forma de un té de manzanilla o una taza de leche caliente con dos cucharaditas de azúcar.

**V.2.2.3 Tener un ambiente apropiado:**

El lugar donde se duerme debe ser apropiado, bien ventilado, con poco ruido y con una temperatura agradable. Mucho frío o excesivo calor producen un sueño de mala calidad.

**V.2.2.4 No hacer siestas:**

Las siestas mayores de 1 hora después de almuerzo ocasionan tardanzas para iniciar el sueño al llegar la noche. El sueño de la siesta cuenta como sueño total del día y entre más largo sea, mayor dificultad existe para conciliarlo en la noche.

**V.2.2.5 No tener periodos cortos de sueño:**

El tener periodos cortos de sueño durante el día y especialmente después de las seis de la tarde favorece el insomnio. Algunas personas se quedan dormidas viendo televisión o cuando están leyendo un libro o cuando están inactivas. Esto ocasiona problemas para conciliar el sueño especialmente al inicio de la noche.

**V.2.2.6 Controlar problemas físicos:**

Controlar la tos, la fiebre y el dolor antes de acostarse para que durante la noche no interfieran con el dormir.

**V.2.2.7 Levantarse de una sola vez en la mañana:**

Algunas personas se quedan "perezeando", después de haberse despertado. Esto hace que ni se logre un estado de vigilia apropiado ni se tenga un sueño satisfactorio por lo que debe evitarse si se tienen problemas con el dormir.

**V.2.2.8 Mantener un horario de sueño regular:**

Acostarse y levantarse siempre a la misma hora favorece un buen dormir. Esto debe observarse aunque haya pasado mala noche o sea un fin de semana o unas vacaciones. Esto favorece el restablecimiento del ritmo biológico de sueño vigilia que va a ser favorable para tener un sueño satisfactorio.

**V.2.2.9 Hacer ejercicio físico:**

Hacer ejercicio regularmente (2 o 3 veces por semana) es un estímulo natural para el sueño. No solo favorece un dormir satisfactorio sino que se liberan tensiones lo que hace que mejore la calidad de vida.

**V.2.2.10 No estar en hipoglicemia al acostarse:**

Si el individuo se acuesta con hambre provoca la liberación de adrenalina y se despierta. Es preferible ingerir un refrigerio ligero, especialmente a base de carbohidratos.

**V.2.2.11 No ingerir bebidas estimulantes:**

El ingerir bebidas estimulantes como café, té o refrescos de cola después de las 4 PM puede ocasionar una liberación de neurotransmisores estimulantes lo que provocaría dificultad para conciliar el sueño.

**V.2.2.12 No ingerir bebidas alcohólicas antes de acostarse:**

Cuando se toma licor, al principio puede producir sueño pero cuando se metaboliza se produce un efecto rebote o "minigoma" que despierta a la persona varias veces durante la noche.

**V.2.2.13 Evitar el uso de medicamentos hipnóticos:**

Debe evitarse la ingesta de medicamentos hipnóticos hasta donde sea posible, ya que éstos van a sustituir los mecanismos normales del sueño y tienen la probabilidad de producir dependencia. Es preferible intentar controlar los problemas del dormir con sustancias naturales o técnicas de relajación antes de los hipnóticos.

**V.2.2.14 No anticipar dificultades para dormirse:**

Si alguna noche no se siente sueño, no hay que tratar de dormir a la fuerza ya que probablemente no se logrará. Es preferible realizar alguna actividad hasta que llegue el sueño. No debe anticiparse que no se dormirá bien porque el hacerlo favorece que se confirme lo anticipado.

**V.2.2.15 Bañarse con agua tibia antes de dormir:**

Un baño con agua tibia antes de acostarse puede favorecer el conciliar el sueño.

**V.3 INSOMNIO:**

El término insomnio se refiere a un trastorno del dormir que se presenta cuando el sueño normal cuantitativa o cualitativamente es insatisfactorio.

Cuando se duerme menos tiempo que el requerido para un descanso apropiado en un determinado individuo constituye un trastorno cuantitativo. Cuando se duerme un número apropiado de horas pero se despierta cansado o con pesadez mental se dice que tiene un trastorno cualitativo.

Se debe aclarar si en realidad se tiene un problema de insomnio o si es que tiene el ciclo de sueño-vigilia corrido como ocurre en personas que se acuestan y se levantan tarde en cuyo caso no se considera insomnio y en lugar de darle un hipnótico, lo que hay que hacer es recomendarle que se levante cada día más temprano.

También hay que tomar en cuenta que algunas personas que tienen un trastorno orgánico del cerebro pueden percibir que no duermen pese a que sí lo hacen, en cuyo caso no debe de suministrarse un hipnótico.

Algunos pacientes geriátricos duermen cortos períodos de tiempo durante el día y al llegar la noche les cuesta conciliar el sueño. En estos casos es preferible darles un estimulante para que no duerman en el día para que al llegar la noche lo hagan sin necesidad de medicación sedante.

En los Estados Unidos de América, en 1979, se hizo un estudio de la prevalencia del insomnio en la población general y el 35 % de las personas que respondieron el cuestionario, afirmaron haber tenido alguna dificultad para conciliar el sueño en el año precedente y de ellos, un 17 % reportó que le ocasionaba muchas molestias mientras que un 18 % no lo consideraban un problema serio. Sin embargo, otro estudio realizado en 1991 en ese mismo país, reveló que el 9 % de la población tenía insomnio crónico (Roth, 1996)

Las mujeres tienen mayor tendencia a presentar insomnio que los hombres (Roth, página S 46) También la frecuencia del insomnio tiende a ser mayor conforme avanza la edad.

El Insomnio se ha asociado con problemas de fatiga crónica y trastornos psiquiátricos. Las personas que tienen insomnio reportan tener 2,5 veces más accidentes automovilísticos relacionados con la fatiga (Roth, página S 46)

Los insomnes reportan sentirse menos bien físicamente y son menos capaces para disfrutar la vida en familia lo que repercute en la calidad de vida.

### V.3.1 Tipos de insomnio:

El insomnio se puede clasificar de acuerdo al período de la noche en que se presente de la siguiente manera:

#### V.3.1.1 Insomnio inicial:

Es cuando existe dificultad para iniciar el sueño al inicio de la noche pero una vez dormido no hay problemas. Este tipo es más frecuente en personas ansiosas o que pasan por un período de estrés. También se puede ver en deprimidos neuróticos.

#### V.3.1.2 Insomnio intermedio o intermitente:

Es cuando la persona se duerme sin dificultad pero se despierta en varias ocasiones durante la noche. Este tipo se ve en personas que tienen problemas físicos como tos, disnea, fiebre o dolor.

#### V.3.1.3 Insomnio terminal:

Es el que se presenta cuando la persona se duerme fácilmente pero se despierta a las 3 de la madrugada y no puede volver a conciliar el sueño. Este tipo se ve en depresiones psicóticas.

Esta clasificación es importante porque en casos de insomnio inicial hay que administrar un hipnótico de acción corta mientras que en uno terminal hay que dar uno de acción prolongada.

#### V.3.1.4 Insomnio mixto o completo:

Es cuando el paciente presenta una mezcla de los anteriores o no duerme del todo durante la noche. Este tipo se presenta en psicosis esquizofrénicas y en cuadros maniacales severos.

## V.4 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:

Cuando ya se ha llegado a la conclusión de que es necesario un tratamiento farmacológico porque las otras medidas han sido insatisfactorias, existen varios tipos de medicamentos que se pueden utilizar. Mencionare los más utilizados.

### V.4.1 Benzodicepinas hipnóticas:

Son los medicamentos que producen un sueño más próximo a lo normal en cuanto a la relación sueño REM / Sueño no REM y las que producen menos reacciones adversas. Se clasifican de acuerdo a su duración de acción en tres clases:

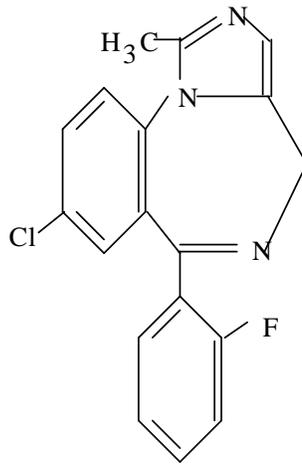
#### V.4.1.1 De acción corta:

Estas son más útiles para tratar un insomnio inicial ya que la duración de acción es de 5 horas de tal forma que a la mañana siguiente existen pocas probabilidades de tener efectos residuales

##### V.4.1.1.1 Midazolán:

Es un hipnótico potente, de inicio rápido y de una duración de acción de más o menos cinco horas.

Tiene la siguiente fórmula estructural:



En Costa Rica existen dos nombres comerciales: Dormicum ® que se presenta en tabletas de 15 y 7,5 mg y ampollas de 15 mg para uso IV o IM y Dormís ® en tabletas de 15 y 7,5 mg y ampollas de 15 mg para uso IV o IM.

Están indicadas para el tratamiento del insomnio inicial a la dosis de una o dos tabletas media hora antes de acostarse, ingeridas mediante alguna bebida caliente. Una vez que se han tomado no se puede salir de la casa o realizar alguna labor que requiera un alto grado de alerta. En la forma parenteral se utiliza como premedicación en algunos procedimientos diagnósticos como las endoscopias. Su efecto puede revertirse con flumazenil (Lanexate ®) que es un antagonista de las benzodiazepinas 1 amp IV.

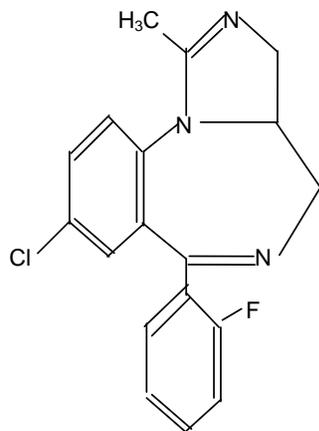
Está contraindicado en personas que sufran de miastenia gravis o que estén ingiriendo otros depresores del sistema nervioso central.

Puede presentarse como reacciones adversas lo siguiente: periodos de automatismo de los cuales no se guarda conciencia, estados confusionales, agitación, somnolencia, hipo, tos o movimientos involuntarios.

#### V.4.1.1.2 Triazolán:

Es una benzodiazepina hipnótica de acción corta similar a la anterior. Se considera de alta potencia ya que se requieren únicamente 0,25 mg para inducir el sueño.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Dr. Carlos E. Zoch Zannini

En Costa Rica se conoce con el nombre de Halción® y se presenta en tabletas de 0,25 mg en cajas de 10 o 30 tabletas. Usualmente se venden en cajas completas y requiere de receta de psicótrópicos.

Su vida media varía entre 1,5 y 3 horas. La duración de su acción clínica es de 5 horas. La dosis usual no debe exceder las dos tabletas. Es importante iniciar el tratamiento con dosis bajas en el adulto mayor ya que se ha visto que tienen mayor riesgo de desarrollar cuadros confusionales, mareos, incoordinación motora y caídas (Kaplan, 1995; página 1947). Entre mayor sea el periodo de administración mayores posibilidades existen de producir una dependencia.

Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia respiratoria o miastenia gravis, personas que operan máquinas peligrosas o que conducen vehículos durante la noche y en farmacodependientes.

Puede ocasionar periodos de amnesia de corta duración, estados confusionales desrealización, despersonalización, mareo, cansancio y somnolencia al día siguiente.

#### V.4.1.2 De acción intermedia:

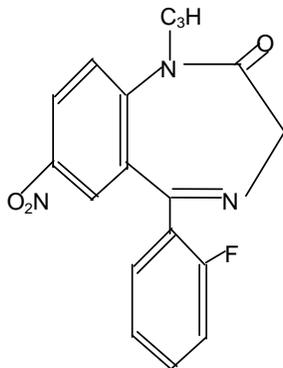
Son más útiles para el tratamiento intermedio ya que tienen una duración de acción más prolongada y protegen al paciente durante un tiempo mayor, sin embargo tienen tendencia a producir mayor cantidad de efectos residuales a la mañana siguiente.

Dentro de esta categoría tenemos las siguientes:

##### V.4.1.2.1 Flunitrazepán:

Se considera un hipnótico de acción intermedia.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce con el nombre de patente de Rohypnol® y se presenta en tabletas de 1 mg en cajas de 10 o 30 unidades. Su duración de acción es de 7 horas.

Está indicado en todos los tipos de insomnio. Está contraindicado en pacientes que sufren de miastenia gravis o farmacodependencia. En pacientes adultos mayores, con cambios orgánicos cerebrales, la dosis deberá elegirse con precaución. Su efecto hipnótico se potencializa con el uso concomitante de otros depresores del sistema nervioso central por lo que deberá tomarse en cuenta para ajustar la dosis apropiadamente. Si en el lapso de 6 a 8 horas en que actúa el medicamento, hubiera alguna interrupción del sueño, algunos pacientes pudieran no recordarlo. En algunos casos se pueden presentar mareo, debilidad muscular y somnolencia a la mañana siguiente.

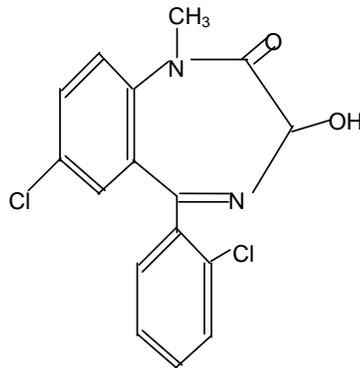
La combinación de Rohypnol® con alcohol puede dar origen a reacciones de potenciación cuyas manifestaciones son imprevisibles.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**V.4.1.2.2 Loprazolán:**

Se considera un hipnótico de acción intermedia.

Su fórmula estructural es la siguiente:



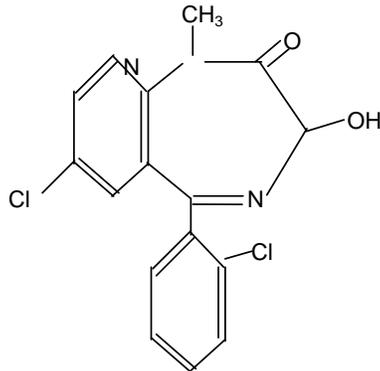
Se conoce con el nombre de patente de Dormonoc® y se presenta en tabletas de 2 mg en cajas de 10 o 30 unidades. Su duración de acción es de 7 horas.

Está indicado en todos los tipos de insomnio. Está contraindicado en pacientes que sufren de miastenia gravis o farmacodependencia. En pacientes adultos mayores, con cambios orgánicos cerebrales, la dosis deberá elegirse con precaución. Su efecto hipnótico se potencia con el uso concomitante de otros depresores del sistema nervioso central por lo que deberá tomarse en cuenta para ajustar la dosis apropiadamente. Si en el lapso de 6 a 8 horas en que actúa el medicamento, hubiera alguna interrupción del sueño, algunos pacientes pudieran no recordarlo. En algunos casos se pueden presentar mareo, debilidad muscular y somnolencia a la mañana siguiente.

**V.4.1.2.3 Lormetazepán:**

Es también un hipnótico de acción intermedia.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce con el nombre comercial de Noctamid® y se presenta en tabletas de 1 mg en cajas de 10 unidades.

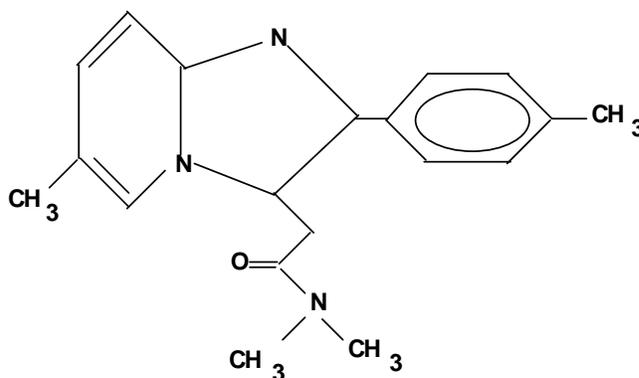
**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Está indicado en todos los tipos de insomnio a una dosis de 1 o 2 tabletas media hora antes de acostarse. Está contraindicado en pacientes que sufren de miastenia gravis, farmacodependencia, glaucoma de ángulo cerrado o menores de 18 años. En pacientes adultos mayores, con cambios orgánicos cerebrales, la dosis deberá elegirse con precaución. Su efecto hipnógeno se potencializa con el uso concomitante de otros depresores del sistema nervioso central por lo que deberá de tomarse en cuenta para ajustar la dosis apropiadamente. En algunos casos se pueden presentar mareo, debilidad muscular, ataxia, cefalea o somnolencia a la mañana siguiente.

#### V.4.2 Imidazopiridinas, Zolpidén:

Se caracteriza por tener un inicio rápido de su efecto sedante, una corta duración de acción y de eliminación rápida. Se diferencia de las benzodiazepinas en que es efectivo a dosis más bajas en donde no tiene efecto anticonvulsivante ni miorelajante (Rush, 1996) También se ha visto tanto en voluntarios sanos como en insomnes, que conserva mejor la arquitectura del sueño que las benzodiazepinas y prolonga el sueño restaurador que es el de ondas lentas. Tiene poco potencial para producir dependencia por lo que se expende con receta blanca a diferencia de las benzodiazepinas que requieren receta verde. El insomnio rebote que producen las benzodiazepinas es mínimo con el zolpidén (Schatzberg, página 411)

Su fórmula estructural es la siguiente:



En Costa Rica se conoce con los nombres comerciales de Stilnox® en tabletas de 10 mg en blisters de 10 unidades y Uninorm® en tabletas de 10 mg, en cajas de 30 unidades y blisters con 10 unidades cada uno.

Está indicado en los insomnios de corta duración, especialmente los que se presentan al inicio de la noche.

Está contraindicado su uso en personas menores de 15 años, durante el embarazo y la lactancia y en personas con limitación en su función pulmonar.

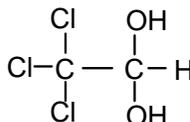
Las reacciones adversas están relacionadas con la dosis y tienden a desaparecer con la reducción de las mismas. Consisten en episodios de confusión mental, trastornos de memoria, trastornos de la percepción visual, vértigo, marcha vacilante, agitación, cefalea pesadillas, somnolencia diurna.

#### V.4.3 Hidrato de Cloral:

Es el hipnótico más antiguo que se conoce; se ha utilizado desde 1832. Es un aldehído halogenado que se sintetizó a partir de los alcoholes halogenados que se utilizaban antiguamente como anestésicos.

Su fórmula es:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**



En Costa Rica se encuentra disponible únicamente en la CCSS con el nombre de Clorazol® en frascos de 120 cc con 500 mg por cucharadita.

Se obtiene en forma sintética por hidratación del cloral o tricloroacetaldehído. La presencia de cloro en su molécula le aumenta la potencia depresora central pero también lo hace más tóxico para miocardio. No actúa como tal sino que tiene que sufrir una biotransformación a tricloroetanol, que es el principio activo.

Su acción sobre el SNC es similar a la de los barbitúricos, tiene poco efecto analgésico. Ha sido utilizado como anticonvulsivante pero se ha abandonado ya que hay poco margen entre la dosis efectiva y la tóxica en este aspecto.

La sedación comienza a los 10 a 15 minutos después de haber sido administrado y a los 30 minutos generalmente se produce sueño, que es muy semejante al natural ya que no deprime REM y dura de 6 a 8 horas.

Metabolismo: se absorbe rápidamente por todas las vías. La mayor parte del hidrato de cloral, se reduce en el hígado a tricloroetanol que luego es conjugado con ácido glucurónico y eliminado por riñón como ácido uroclorálico. Una pequeña parte es transformada a ácido tricloracético en riñón e hígado, que es una sustancia inactiva y que se elimina lentamente por riñón.

Ofrece un buen margen de seguridad entre la dosis efectiva y la dosis tóxica. Se estima que la LD<sub>50</sub> para adultos es de 10 g. La intoxicación aguda es similar a una intoxicación alcohólica sin presentar aliento etílico.

#### V.4.3.1 Indicaciones:

Está indicado en el manejo del delirium tremens a la dosis de 2 cucharaditas cada hora hasta lograr sedación del paciente. En el tratamiento de reacciones paradójicas por otros medicamentos. Una reacción paradójica es la opuesta a la que se esperaría de acuerdo a la medicación que se está usando; p.e. una persona que se agite al usar un tranquilizante. Se emplea una dosis similar a la del delirium tremens. En el manejo del insomnio sirve sólo para el inicial ya que tiene una duración de acción corta de tal forma que no sería efectivo para el tratamiento de un insomnio tardío. También es útil en adultos mayores ya que a la mañana siguiente están libres de efecto sedante. La dosis usual es de 1 a 3 cditas de 500 mg 1 hora antes de acostarse. Se puede utilizar como premedicación en pacientes con retardo mental o adultos mayores cuando se les realizarán procedimientos diagnósticos o EEG.

#### V.4.3.2 Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, nefro o hepatopatías y en casos de gastritis crónicas o úlcera péptica activa. Se debe usar con precaución en enfermedades degenerativas del SNC ya que pueden presentarse reacciones paradójicas o cuadros confusionales. En pacientes anticoagulados debe tenerse cuidado, ya que el hidrato de cloral se liga más fuertemente a la albúmina, desplazando al anticoagulante que queda libre y actúa con mayor intensidad y puede producirse un descenso peligroso del tiempo de protrombina.

#### V.4.3.3 Reacciones adversas:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Dentro de las reacciones adversas más frecuentes está la somnolencia, que cede al disminuir la dosis o al desarrollar tolerancia. Las reacciones paradójicas y los cuadros confusionales se pueden presentar con más frecuencia en adultos mayores y generalmente implica suspender el tratamiento. Las erupciones cutáneas son manifestaciones de una reacción alérgica y puede variar desde un eritema difuso a lesiones papulosas que al resolverse producen descamación y prurito

#### V.4.4 Antipsicóticos hipnóticos:

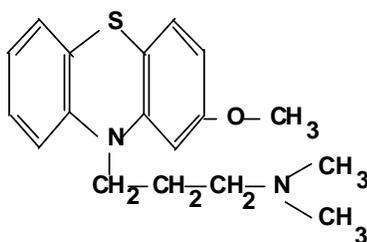
Los antipsicóticos son sustancias que tienen un efecto bloqueador de los receptores dopaminérgicos que le confieren una mayor potencia sedante pero a la vez producen mayores efectos secundarios. En vista de esto, deben utilizarse cuando han fallado los hipnóticos benzodiazepínicos.

Los que se emplean con esta finalidad son los que tienen efecto sedante principalmente la levomepromazina y la clorpromazina.

##### V.4.4.1 Levomepromazina:

La levomepromazina es un antipsicótico de tipo alifático que tiene buen poder sedante y produce poco extrapiramidalismo.

Su fórmula estructural es la siguiente:



En Costa Rica se conoce con el nombre comercial de Sinogán® y viene en tabletas de 25 mg. La dosis usual, como tratamiento del insomnio, es de una o dos tabletas 1 hora antes de acostarse. Su efecto como hipnótico es potente y puede dar somnolencia a la mañana siguiente. Tiene la ventaja que no produce habituación, miorelajación o incontinencia de esfínteres como las benzodiazepinas

Su uso está contraindicado en personas hipotensas crónicas o en personas con confusión mental.

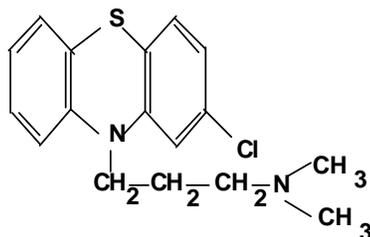
Dentro de las reacciones adversas, la más frecuente es la sedación que se puede corregir disminuyendo la dosis. La hipotensión arterial es también frecuente y cuando cae por debajo de 90/60 pueden aparecer síntomas como malestar general, mareos, cansancio fácil y trastornos visuales por lo que se tiene que disminuir la dosis y si el problema no se corrige, hay que cambiar el medicamento. En personas que generalmente mantienen una presión baja, no es recomendable su uso. Menos frecuente es el extrapiramidalismo que se presenta en personas sensibles o adultos mayores y se puede corregir con el uso de antiparkinsonianos como biperidén (Akinetón®) a la dosis de 1 tab de 2 mg al desayuno. Los efectos anticolinérgicos pueden llegar a ser intensos y se caracterizan por producir sequedad de boca, obstrucción nasal, aumento de los ronquidos, estreñimiento y dificultad para iniciar el chorro al orinar. Al disminuir la dosis se puede corregir el problema.

##### V.4.4.2 Clorpromazina:

La clorpromazina es un antipsicótico de tipo alifático que tiene buen poder sedante, pero produce más extrapiramidalismo que la levomepromazina.

Su fórmula estructural es la siguiente:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini



En Costa Rica se conoce con el nombre comercial de Largactil® y viene en tabletas de 25 mg y 100 mg. La dosis usual, como tratamiento del insomnio, es de una o dos tabletas 1 hora antes de acostarse. Se debe iniciar el tratamiento con las tabletas de 25 mg. Su efecto como hipnótico es potente y puede dar somnolencia a la mañana siguiente. Tiene la ventaja que no produce habituación, miorelajación o incontinencia de esfínteres como las benzodiazepinas

Su uso está contraindicado en personas hipotensas crónicas o en personas con confusión mental. También en epilépticos de difícil manejo ya que puede disminuir el umbral a las crisis convulsivas. Debe evitarse en personas que tienen glaucoma de ángulo estrecho o hipertrofia prostática.

Dentro de las reacciones adversas, la más frecuente es la sedación que se puede corregir disminuyendo la dosis. La hipotensión arterial es también frecuente y cuando cae por debajo de 90/60 pueden aparecer síntomas como malestar general, mareos, cansancio fácil y trastornos visuales por lo que se tiene que disminuir la dosis y si el problema no se corrige, hay que cambiar el medicamento. En personas que generalmente mantienen una presión baja, no es recomendable su uso. Menos frecuente es el extrapiramidalismo que se presenta en personas sensibles o adultos mayores y se puede corregir con el uso de antiparkinsonianos como biperidén (Akinetón®) a la dosis de 1 tab de 2 mg al desayuno. Los efectos anticolinérgicos pueden llegar a ser intensos y se caracterizan por producir sequedad de boca, obstrucción nasal, aumento de los ronquidos, estreñimiento y dificultad para iniciar el chorro al orinar. Al disminuir la dosis se puede corregir el problema.

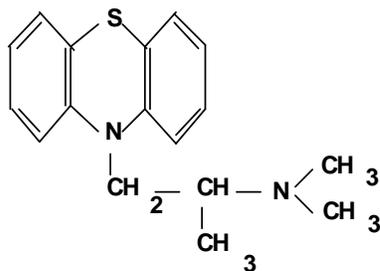
#### V.4.5 Antihistamínicos:

Los antihistamínicos del tipo inespecífico han demostrado tener un efecto colateral sedante por lo que se han utilizado en el manejo del paciente agitado o insomne. Dentro de este grupo los más usados son la prometazina (Fenergán®) y la difenhidramina (Benadryl®).

##### V.4.5.1 Prometazina:

Es un antihistamínico inespecífico que se utiliza mucho en el Hospital Nacional Psiquiátrico como sedante y como antiparkinsoniano.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Se conoce con el nombre comercial de Fenegrán®, en este momento, se presenta sólo en ampollas de 50 mg por lo que su uso está restringido a insomnios muy severos y por periodos de tiempo no mayores de tres días ya que su aplicación es intramuscular.

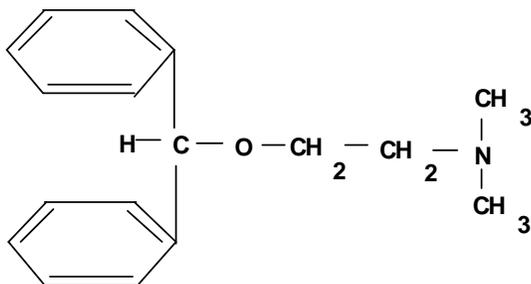
Está contraindicada en pacientes que tienen obnubilación de la conciencia post trauma craneal o por efecto de otra medicación depresora del sistema nervioso central.

Su principal efecto secundario es la sedación que se soluciona disminuyendo la dosis. Otros efectos secundarios son: mareos, cansancio, tinitus, incoordinación motora, visión borrosa, diplopía. En raras ocasiones pueden presentarse reacciones paradójicas caracterizadas por hiperexcitabilidad, agitación.

#### V.4.5.2 Difenhidramina:

Es un antihistamínico inespecífico usado para el tratamiento de las afecciones alérgicas pero posee capacidad inductora del sueño por lo que se puede usar como tratamiento del insomnio, especialmente en los adultos mayores.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce con el nombre comercial de Benadryl® y se presenta en cápsulas de 25 mg, comprimidos de 50 mg, jbe con 12.5 mg / cdita y en frasco ampolla de 10 cc con 10 mg / cc. También se conoce como Benoctén®, tabletas de 50 mg. Su dosis como manejo del insomnio es de 1 o 2 comprimidos de 50 mg hs,

Está contraindicado en casos agudos de asma, glaucoma de ángulo estrecho, alergia al medicamento, obstrucción pilórica, hipertrofia prostática.

Dentro de sus reacciones adversa están: somnolencia, efectos anticolinérgicos, trastornos gastrointestinales, mareo, cefalea, vértigo, inquietud, reacciones alérgicas, hipotonía, espesamiento de las secreciones bronquiales y en raros casos anemia hemolítica.

#### V.4.5.3 Doxilamina:

Es otro de los antihistamínicos que se pueden utilizar como tratamiento del insomnio poco severo y especialmente en personas de la tercera edad. Se conoce comercialmente con el nombre de Do-normyl® y viene en presentaciones de 15 mg por tableta. Se diferencia de la difenhidramina en que posee una vida media de 9 horas mientras que la primera es de 4 horas (Goodman, página 367).

#### V.4.6 Antidepresivos sedantes:

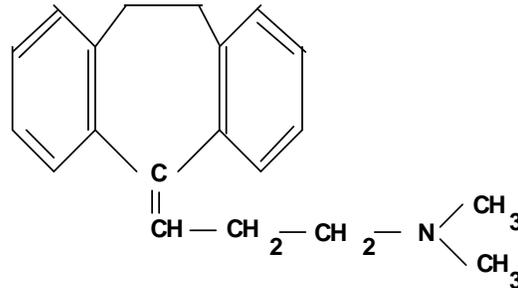
Algunos insomnios no ceden con hipnóticos ya que son síntomas de una depresión y mientras ésta no se corrija, no va a ceder. Se requiere que se trate la depresión durante el día. En algunos casos, los antidepresivos sedantes inducen un buen sueño durante la noche. Los que se han usado con más frecuencia son la amitriptilina y la maprotilina.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**V.4.6.1 Amitriptilina:**

Es un antidepresivo tricíclico que posee buen efecto sedante.

La fórmula estructural es:



Se conoce con el nombre de Tryptanol® y viene en tabletas de 10 y 25 mg. La dosis recomendada como tratamiento del insomnio es de 1 o 2 tabletas de 25 mg 1 hora antes de acostarse.

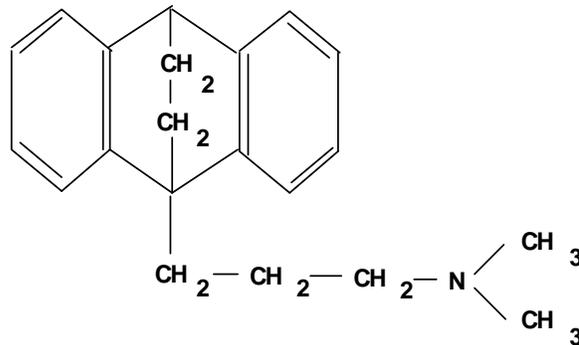
Está contraindicada en aquellos pacientes que tienen hipertrofia prostática o glaucoma de ángulo estrecho debido a los efectos anticolinérgicos.

Dentro de las reacciones adversas están las siguientes: sedación, sequedad de boca, obstrucción nasal, dificultad para iniciar el chorro al orinar y visión borrosa.

**V.4.6.2 Maprotilina:**

Es un antidepresivo cuatricíclico que tiene un buen efecto sedante aunque menos intenso que la amitriptilina.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce con el nombre comercial de Ludiomil® y viene en tabletas de 10 y 25 mg. Como tratamiento del insomnio se recomienda una dosis de 1 o 2 tabletas de 25 mg.

Está contraindicada en pacientes epilépticos, después de un infarto de miocardio, en insuficiencia hepática, en pacientes hipersensibles al medicamento, en glaucoma de ángulo estrecho o en pacientes que ingieren concomitantemente alcohol u otros depresores del SNC.

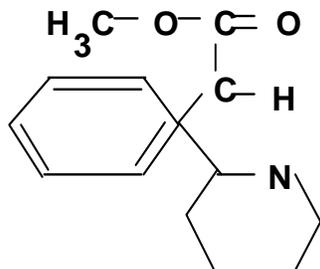
Dentro de sus reacciones secundarias están: sedación, efectos anticolinérgicos, cefalea, mareos, ataxia, cansancio, ansiedad, pesadillas, hipomanía.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**V.4.7 Metilfenidato:**

Es un estimulante del sistema nervioso central que produce activación del sistema activador reticular ascendente aumentando el estado de alerta.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce comercialmente con el nombre de Ritalina® y se presenta en tabletas de 10 mg, en cajas de 30 unidades. Requiere receta de estupefacientes para su despacho.

Su única indicación en el tratamiento del insomnio es en algunos pacientes seniles que se quejan de que no pueden dormir por las noches pero resulta que pasan durmiendo periodos cortos durante el día. Para corregir este problema es preferible darle un estimulante en la mañana que un hipnótico durante la noche.

La dosis usual como tratamiento del insomnio es de 1 tableta de 10 mg después del desayuno.

Está contraindicada en pacientes que sufren de insuficiencia cardiaca congestiva, glaucoma de ángulo abierto, hipertiroidismo, taquiarritmias o hipersensibilidad al producto (Internet Mental Health, Monografía del Producto, página 3). También en el embarazo y la lactancia o personas con antecedentes de farmacodependencia.

Dentro de las reacciones adversas se encuentran: nerviosismo, insomnio si se toma en horas de la tarde, disminución del apetito, mareo, somnolencia, cefalea, náusea, palpitaciones, taquicardia, hipertensión arterial.

**V.10 BIBLIOGRAFIA:**

BAN, T., : "**Psychopharmacology**", The Williams and Wilkins Co, Baltimore, Estados Unidos, páginas. 173-190, 1969

GOODMAN A. et al: "**The Pharmacological Basic of Therapeutics**", séptima edición, Macmillan Publishing, Co., Nueva York, Estados Unidos, 1985.

INTERNET MENTAL HEALTH, "METHILPHENIDATE: DRUG MONOGRAPH" , [www.mentalhealth.com/drug/p30-r03.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-r03.html), sin fecha.

KAPLAN, H. I. y SADOCK, B. J.: "**Compendio de Psiquiatría**", segunda edición, Editorial Salvat, España, páginas 574-591, 1987.

KAPLAN, H.I. Y SADOCK, B.J. : "**Comprehensive Textbook of Psychiatry / VI**", Sexta Edición, Williams and Wilkins Co., Baltimore, Estados Unidos, 1995.

MOIZESZOWICS, J.: "**Psicofarmacología Psicodinámica II**", Editorial Paidós, Buenos Aires, Argentina, 1988.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

- NAPLES M. Y HACKETT, T.: "The Amytal Interview: History and current uses", *Psychosomatics*, Vol. 19 (2) páginas 98-105 febrero 1978.
- ROY-BYRNE P. Y EDELSTEIN C.: "Identifying Organic brain disease by amobarbital sodium interview: Diagnostic pitfalls", *Psychosomatics*, Vol. 23 (10), páginas 1069-1071, octubre 1982.
- ROTH, t.: " Social and Economic Consequences of Sleep Disorders", *Sleep*, Suplemento, Vol 19 (8), 1996.
- RUSH, C. R. y GRIFFITHS, R.R.: " Zolpidem, Triazolam and Temazepam: Behavioral and Subject-Rated Effects in Normal Volunteers", *J. of Clin. Psychopharmacology*, Vol 16 (2), páginas 146- 157, abril 1996.
- SCHATZBERG, A.F. y NEMEROFF, Ch. B. : "Textbook of Psychopharmacology", The American Psychiatric Press, Washington, Estados Unidos, 1995.
- SHADER, R.I.: " Manual of Psychiatric Therapeutics", Segunda Edición, Little, Brown and Co., Boston, Estados Unidos, páginas 211-218, 1994.
- Stedman's Medical Dictionary**, Vigésimocuarta Edición, Williams and Wilkins Co. Baltimore, Estados Unidos, 1982.

## CAPITULO VI: ANTIPSICOTICOS

### VI.1 INTRODUCCION:

Se han denominado también neurolépticos o tranquilizantes mayores. Los antipsicóticos comprenden un grupo heterogéneo de sustancias químicas que han venido a revolucionar el tratamiento psiquiátrico al lograr ser efectivos en el tratamiento sintomático de las psicosis, tanto funcionales como orgánicas, pudiéndose controlar a la mayoría de estos pacientes en forma ambulatoria.

Aunque desde tiempos inmemoriales se utilizaban diversas pociones y sustancias naturales para tratar a estas enfermedades, se considera que el primer antipsicótico efectivo fue la reserpina que se comenzó a utilizar en la década de 1930. Sin embargo su eficacia era poca y producía con mucha frecuencia depresiones severas por lo que su uso se vio opacado.

El primer medicamento realmente revolucionario de este grupo fue la clorpromazina (Largactil®) que apareció en el mercado en 1952, marcando el inicio de la psicofarmacología como una rama importante de la farmacología y una revolución dentro del campo de la psiquiatría. Con su introducción en clínica, una gran cantidad de pacientes hospitalizados por largo tiempo pudieron manejarse en sus comunidades y el número de camas de los grandes hospitales mentales comenzó a disminuir. Además, se obtuvo una mejor calidad de vida para los que viven en sus comunidades por lo que mejoraron sus oportunidades de rehabilitación.

A partir de este producto, se han sintetizado más de 500 antipsicóticos, aunque en la práctica se utilicen aproximadamente 30 debido a que casi todos poseen efectos similares y a que todavía no se puede hablar de especificidad en ninguno de ellos para un síntoma determinado.

Tienen un mecanismo de acción en común que es el bloqueo de los receptores  $D_2$  tanto del nigroestriado como los mesolímbicos. Del grado de afinidad por estos receptores va a depender la facilidad con que producen extrapiramidalismo. Los nuevos antipsicóticos atípicos (clozapina, risperidona), se unen a estos receptores en menor proporción y producen menos problemas de este tipo. Anteriormente se consideraba que para que una sustancia tuviera efecto antipsicótico debía producir extrapiramidalismo, concepto que ha cambiado y se ha reforzado con el hecho de que existen sustancias que producen extrapiramidalismo y no poseen efectos antipsicóticos como los antidepressivos tricíclicos, los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y la metoclopramida.

### VI.2 CARACTERISTICAS GENERALES:

Estas características se cumplen para la mayoría de las sustancias de este grupo y son las siguientes:

#### VI.2.1 Controlan las psicosis funcionales y las orgánicas:

Son efectivos en el tratamiento de las psicosis tanto funcionales como orgánicas y tanto agudas como crónicas. Sin embargo, la mejor respuesta se obtiene con las psicosis funcionales.

#### VI.2.2 Controlan la agitación:

La agitación es uno de los síntomas más frecuentes de las psicosis. Se considera que está relacionada con un aumento de la actividad dopaminérgica en el cerebro. Al bloquear al receptor dopaminérgico, son eficaces para controlar la hiperexcitabilidad, la agitación y la agresividad de cualquier etiología.

#### VI.2.3 Tienen acción subcortical:

Su acción neurofisiológica es a nivel subcortical, lo que los diferencia de los barbitúricos, bromuros e hidrato de cloral, cuya acción es cortical. Esto hace que el margen de seguridad entre las dosis que producen sueño y las que son efectivas clínicamente, sea amplio.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

#### VI.2.4 Pueden producir hipotermia:

Esta acción se debe a que deprimen al bulbo raquídeo. Esto puede ocasionar el bloqueo a la reacción febril propia de los procesos infecciosos por lo que su diagnóstico se puede ver retrasado. En algunos casos puede llegarse a temperaturas tan bajas como de 35 ° C.

#### VI.2.5 Bajan el umbral a las crisis convulsivas:

Tienen la capacidad de aumentar la actividad neuronal de las células del tálamo, llegando a producir alteraciones en el EEG. Pueden disminuir el umbral a las crisis convulsivas, llegando a producirse convulsiones espontáneamente, sin que esto implique que el paciente sea epiléptico. Esto hace que se deban tomar precauciones en el paciente epiléptico que se encuentra compensado con tratamiento anti-convulsivante.

También se ha mencionado que pueden producir imágenes de pseudotumor cerebral en donde se aprecia una anomalía focalizada que podría corresponder a un tumor cerebral por lo que hay que realizar un TAC de cerebro para descartarlo. La clorpromazina (Largactil ®) es uno de los antipsicóticos que más produce este tipo de alteración y la molindona (Mobán ®) es el que menos lo genera.

#### VI.2.6 Pueden producir somnolencia:

Algunos antipsicóticos tienen la capacidad de producir somnolencia sin se puedan considerar hipnóticos. El paciente puede despertarse con algún pequeño estímulo. Esto sin embargo debe de tenerse en cuenta en pacientes que tienen que realizar labores peligrosas como conducir furgones o manejar máquinas que requieren un alto grado de alerta por lo que es recomendable iniciar el tratamiento con una dosis baja e irlo incrementando progresivamente. En caso de presentarse somnolencia, es preferible incapacitar al paciente.

Los antipsicóticos que más producen este tipo de reacción están los siguientes: clorpromazina (Largactil ®), tioridazina (Meleril ®), levomepromazina (Sinogán ®) y clozapina (Leponex ®). Los que menos producen esta reacción son: trifluoperazina (Stelazine ®), risperidona (Risperdal ®) y decanoato de flufenazina (Decanoato de Anatenol ®).

Ante un paciente que desarrolla somnolencia se pueden utilizar una o varias de las siguientes alternativas:

- Disminuir la dosis ya que la somnolencia es directamente proporcional a la cantidad del medicamento. Sin embargo, las dosis no pueden llegar a ser inferiores a las mínimas efectivas ya que no corregirán los síntomas de las psicosis.
- Esperar a que se produzca tolerancia ya que el organismo se va adaptando a ella y se disminuye su intensidad. El lapso de tiempo usual es de dos semanas.
- Dar un estimulante suave del sistema nervioso central como una taza de café o un té doble varias veces al día. De esta forma se contrarresta la somnolencia sin que se produzca menoscabo de su efecto antipsicótico.
- Fraccionar la dosis diaria total en 1/3 al levantarse y 2/3 al acostarse. Al usar la mayor parte de la dosis a la hora de acostarse se induce un mejor sueño mientras que estando recién levantado por la mañana existe menos probabilidad de que esté soñoliento porque se viene despertando.
- Si se han tomado varias medidas para evitarla y aún así persiste, se debe cambiar el antipsicótico por uno menos sedante de los que se mencionaron anteriormente.

#### VI.2.7 Extrapiramidalismo:

Se presenta en el 75 al 90 % de los pacientes que toman estos medicamentos (Andrew, página S 76, 1994). Lo dan especialmente la trifluoperazina (Stelazine ®), el decanoato de flufenazina (Decanoato de Anatenol ®), perfenazina (Trilafón ®) y el haloperidol (Haldol ®). Existen personas que tienen

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

una sensibilidad especial a esta reacción por lo que tienden a darla con varios representantes de este grupo. Los que menos efectos dan son los antipsicóticos atípicos como la clozapina (Leponex ®), la olanzapina (Zyprexa ®) y la quetiapina (Seroquel ®). Se puede presentar con dosis muy pequeñas aun- que la severidad es mayor con dosis altas.

Pueden presentarse cinco cuadros clínicos:

#### **VI.2.7.1 Parkinsonismo secundario:**

Es en todo similar a la enfermedad de Parkinson sólo que es inducido por la medicación. Los síntomas más característicos son: temblor, rigidez muscular, falta de expresividad facial, movimientos lentos, secreción sebácea en cara. El paciente parece no percatarse de que lo tiene. Sin embargo se exacerba cuando se pone tenso por alguna circunstancia.

Se maneja con uno de los siguientes medicamentos: biperidén (Akinetón ®) tab. 2 mg 1 bid o tid o difenhidramina (Benadryl ®) tab. 50 mg 1 bid o 2 hs.

#### **VI.2.7.2 Acatisia:**

Consiste en la sensación de no poder estar quieto en una posición y puede dar la falsa sensación de nerviosismo pero no hay que aumentar la dosis del antipsicótico. Si se le dice que se siente, lo hace pero después de unos minutos se pone de pié con lo que se da cuenta que no esta haciendo caso y se vuelve a sentar por otros pocos minutos para luego volver a repetir lo mismo.

Se maneja como en VI.2.7.1. Además el uso concomitante de una benzodiazepina como el diazepam (Valium ®) a la dosis de 5 mg bid o tid puede aliviarlo mucho.

#### **VI.2.7.3 Crisis distónicas:**

Consisten en contracturas involuntarias y dolorosas de algunos grupos musculares que adoptan la forma de tortícolis, opistótonos, posiciones asimétricas en la marcha, crisis oculógiras, protrusión exagerada de la lengua, entre otros. Constituyen una emergencia médica que hay que tratar con biperidén (Akinetón ®) 1 amp de 5 mg de IM STAT y luego c/ 8-12 horas durante dos o tres días. Luego seguir con biperidén oral.

#### **VI.2.7.4 Crisis atónicas:**

Son las menos frecuentes de las manifestaciones de extrapiramidalismo. Consisten en la aparición súbita de una sensación de falta de fuerzas para mantenerse en pie que obliga al paciente a apoyarse con las manos de los pasamanos o los muebles para evitar caerse. Esto es particularmente molesto cuando van bajando escaleras.

Se maneja con biperidén a la dosis de 2 mg bid.

#### **VI.2.7.5 Disquinesia tardía:**

Son trastornos en los movimientos musculares que afectan principalmente a la lengua, la mandíbula y los labios pero pueden presentarse en los músculos del tronco y las extremidades terminales. Se considera que se debe a una supersensibilidad de los receptores a la dopamina que han estado bloqueados durante tiempo prolongado por el uso de antipsicóticos y desde este punto de vista es opuesto al mecanismo por el que se produce el extrapiramidalismo que es un bloqueo y disminución de la disponibilidad de dopamina. Es un cuadro potencialmente irreversible y de difícil manejo que se presenta en el 1 a 2 % (Ereshfky, 1993) de los pacientes que han ingerido antipsicóticos en dosis altas y durante un tiempo prolongado. El manejo consiste en usar el mismo antipsicótico que lo produjo pero a dosis bajas. Del mecanismo de acción de los antipsicóticos atípicos se deduce que una sustancia bloqueadora de la recaptación de serotonina como paroxetina (Paxil ®) puede tener efectos beneficiosos sobre este problema. Las benzodiazepinas pueden disminuir los movimientos (diazepam 5 mg tid). El uso de un antipsicótico atípico como la clozapina (Leponex ®) puede ser beneficioso y a su vez, continuar con el tratamiento de mantenimiento de la psicosis. El empleo de antiparkinsonianos del tipo biperidén (Akinetón ®) puede aumentar los movimientos.

#### **VI.2.8 Hipotensión arterial u ortostática:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Es el resultado de dos acciones simultáneas que son: una depresión del centro vasomotor del tálamo y una dilatación del extremo venoso del capilar lo que hace que la presión descienda. Los síntomas comienzan a aparecer cuando disminuye de 90/60. La hipotensión ortostática, la que se presenta al ponerse de pie súbitamente, se debe a un mecanismo diferente que es la acción bloqueadora sobre la acetilcolina (ACh) que ocurre a nivel de la cadena ganglionar simpática paravertebral y que impide la reacción vasoconstrictora automática que se presenta para compensar el efecto de la gravedad al cambiar de posición. Ocasiona problemas como sensación de síncope, ver parchones o negro y mareos cuando el paciente se pone de pie y su presión disminuye al menos en 20 mm de mercurio en la sistólica o 10 mm en la diastólica. Con el transcurso de algunos segundos, la presión se recupera y las molestias desaparecen. Ocurre más frecuentemente con la levomepromazina (Sinogán ®), clorpromazina (Largactil ®), tioridazina (Meleril ®) y haloperidol (Haldol ®).

Debe tratarse únicamente si la presión baja de las cifras 90 / 60 con fenilefrina (Effortil ®) 15 gotas qid. El reposo en cama disminuye las molestias. Si el descenso de la presión fuera muy brusco, hay que recurrir al uso de suero salino endovenoso a goteo alto.

### **VI.2.9 Efectos anticolinérgicos:**

Se deben a la afinidad de estas sustancias por el receptor colinérgico de tipo muscarínico. El antipsicótico que tiene mayor poder para producir esta reacción es la tioridazina (Meleril ®).

Las manifestaciones pueden ser:

#### **VI.2.9.1 Obstrucción nasal:**

Esto impide la respiración normal por la nariz por lo que se va a producir una voz nasal durante el día y en la noche ronquidos al estar dormidos. Se puede usar un descongestivo como Beconase ® nebulizador u Otrivina Gel ®. Si los síntomas son muy severos o el paciente sufre de sinusitis, debe cambiarse el antipsicótico por uno menos anticolinérgico.

#### **VI.2.9.2 Sequedad de boca:**

Este síntoma puede llegar a ser tan severo que los labios se pegan a los dientes dificultándose el hablar. Puede aliviarse tomando pequeñas cantidades de agua con mucha frecuencia o masticar chicle de menta o gomitas de eucalipto (estímulo mecánico a la producción de saliva).

#### **VI.2.9.3 Estreñimiento:**

Esto es más notorio si el paciente previamente ha sido estreñido. Si es muy marcado puede llegar a la impactación fecal o al íleo paralítico. Se recomienda usar: aceite mineral (Nujol ®) 1 cda. hs., Dulcolax ® 1 grag. hs. Además, aumentar la ingesta de líquidos a 6 vasos por día y el consumo de alimentos que contengan fibra como papaya, piña, melón y verduras.

#### **VI.2.9.4 Retención urinaria:**

Puede iniciarse como una dificultad para iniciar el chorro que posteriormente se alivia y no da problemas pero puede evolucionar hacia un vaciado incompleto de la vejiga lo que deja un remanente de orina que favorece la aparición de sepsis urinarias bajas. Si hay globo vesical se pueden intentar compresas frías o calientes sobre el hipogastrio. En casos extremos hay que practicar un cateterismo vesical.

#### **VI.2.9.5 Crisis de glaucoma:**

Se puede presentar en personas predispuestas a este padecimiento o que sufren de glaucoma de ángulo cerrado y están en tratamiento. Se recomienda usar: Isopto Carpina ® 1% 3 gotas en cada ojo tid o Blocadren Oftálmico ® 1 gota en cada ojo bid y referencia al oftalmólogo. Debe evitarse el uso de tioridazina (Meleril ®) que es el más potente anticolinérgico y los otros deben utilizarse con suma precaución. Dentro de los más seguros están los antipsicóticos atípicos como la olanzapina (Zyprexa ®) o la risperidona (Risperdal®).

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

### VI.2.9.6 Taquicardia refleja:

El pulso puede aumentar a 100-110 pulsaciones por minuto como consecuencia del bloqueo del vago que producen estos medicamentos. Se pueden asociar a alteraciones en el EKG como prolongación del intervalo Q-T. El antipsicótico que más taquicardia produce es la clozapina (Leponex ®).

### VI.2.10 Fotodermatitis:

Consiste en una coloración rojo escarlata en la piel de las regiones expuestas a la luz solar. Se debe al acumulo de metabolitos oxidados en la dermis. Si el paciente se sigue exponiendo al sol pueden producirse ulceraciones con desprendimiento de la epidermis que posteriormente se van a infectar. Se debe proteger la piel de la luz solar con sombrero de ala ancha, camisa de manga larga y cambiar a otro antipsicótico. Se produce con mayor frecuencia con la clorpromazina (Largactil ®) y la tioridazina (Meleril ®).

### VI.2.11 Impotencia sexual o inhibición de la eyaculación:

Esta es una reacción adversa que incomoda mucho en general pero en especial a los hombres con rasgos paranoides. Se puede presentar con cualquier antipsicótico pero con mayor frecuencia con la tioridazina (Meleril ®). Hay que disminuir la dosis del antipsicótico y si no responde cambiarlo por otro.

### VI.2.12 Aumento de peso:

Puede ser leve o moderado llegando a ganar varios kilos de peso en el transcurso de medio año. El antipsicótico que más produce esta reacción es la clozapina (Leponex ®). Se combate con dieta y ejercicio y si esto no funciona, se debe cambiar el antipsicótico.

### VI.2.13 Ictericia colostática:

Se debe a una reacción alérgica en la pared del canalículo biliar. Se presenta después de 2 semanas de tomar el medicamento, que es el tiempo necesario para generar anticuerpos. Hay que cambiar el antipsicótico y si es muy severa usar corticosteroides como la prednisona (Meticortén ®) tab. 5 MG 1 tid durante 15 días.

### VI.2.14 Leucopenia con o sin agranulocitosis:

Se considera leucopenia cuando el recuento de glóbulos blancos cae por debajo de los 4.000 por mm<sup>3</sup> y los granulocitos a menos del 40 %. Los que tienen mayor tendencia a producir este tipo de reacción son: clozapina (Leponex ®), haloperidol (Haldol®) y clorpromazina (Largactil ®). El diagnóstico temprano es la mejor arma para el tratamiento. En este sentido es preferible ordenar un leucograma en todo paciente que presenta amigdalitis al iniciar un tratamiento con antipsicóticos. El manejo consiste en dar estimulantes de la médula ósea como ácido fólico 5 mg bid con complejo B 1 gragea bid o carbonato de litio (Yassa, 1981) tab. 300 mg I bid durante el tiempo que se del antipsicótico, haciendo controles de leucograma cada 8 días al inicio y posteriormente cuando se estime necesario.

### VI.2.15 Síndrome de impregnación maligna (NMS)

Es un cuadro poco frecuente (0.2-0.5 %) que se presenta entre los 3 y los 9 días después de haber iniciado el tratamiento con neurolépticos (Pearlman, 1986). Se caracteriza por presentar alteraciones neuropsiquiátricas y autonómicas, entre las que se encuentran: cuadro extrapiramidal progresivo con marcada rigidez muscular que hace ver al paciente bradiquinético, inmóvil, catatónico, disártrico, disfágico, incapaz de deglutir las secreciones (Lazarus, 1986, página 670); alteración de la conciencia que puede llegar al estupor y al coma, taquipnea, hipertermia de 41° C, hipertensión arterial lábil, taquicardia, palidez, diaforesis profusa e incontinencia urinaria. Los hallazgos de laboratorio no son relevantes y sirven para diferenciar el cuadro de otras condiciones infecciosas o tóxicas. Se ha encontrado elevaciones de la CPK, leucocitosis y las enzimas hepáticas. Las complicaciones que se pueden presentar son: tromboembolismo, neumonía por aspiración, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular difusa, trastornos hidroelectrolíticos y cuadros infecciosos (Lazarus, 1986). El tratamiento consiste en suspender la

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

medicación neuroléptica y brindar tratamiento sintomático. Hay que corregir los trastornos hidroelectrolíticos, controlar la temperatura corporal y mantener una buena oxigenación. Se ha mencionado el uso de agonistas de la dopamina como beneficiosos, tales como la amantadina (Symmetrel ®) 100 MG bid o tid y la bromocriptina (Parlodel ®) 5 a 30 mg / día.

Durante todo el tiempo que dure esta reacción debe hacerse un monitoreo frecuente del paciente ya que la condición clínica puede variar de un momento a otro por lo que el tratamiento debe ajustarse a estos cambios o de lo contrario puede ser contraproducente.

#### **VI.2.16 Reacciones alérgicas en piel:**

Se caracterizan por presentarse principalmente en la cara, cuello y parte anterior del tórax. Generalmente tienen la forma de brotes micropapulares rodeados de un halo enrojecido que pueden o no ser pruriginosos. Esto implica que debe descontinuarse el tratamiento y sustituirlo por un antipsicótico de otro grupo. También se puede presentar un brote acneiforme.

#### **VI.2.17 Síndrome de galactorrea amenorrea:**

Se debe a una disminución de la producción del factor inhibidor de la prolactina (PRIF) por bloqueo dopaminérgico lo que eleva la prolactinemia y produce atrasos o ausencia de los períodos menstruales. Se puede asociar a galactorrea en las mujeres o ginecomastia en los hombres lo que puede hacer pensar erróneamente que se trata de un tumor de hipófisis. Un problema relacionado con esta alteración endocrinológica es que en cultivo de tejidos se ha visto que la elevación de la prolactinemia aumenta la capacidad de producir cáncer de mama en cultivo de tejidos por lo que cuando existe este antecedente es imprescindible valorar cuidadosamente la relación riesgo beneficio.

#### **VI.2.18 Sialorrea:**

Se puede presentar una excesiva producción de saliva que a veces puede llegar a ser muy molesta. Esta reacción es más frecuente cuando se administra clozapina (Leponex ®)

#### **VI.2.19 Trastornos en el funcionamiento cardiaco:**

La clorpromazina (Largactil ®) y la tioridazina (Meleril ®) pueden producir prolongación de los intervalos Q-T y P-R y aplanamiento de la onda T. Ambos deben usarse con precaución en pacientes que tienen aumentos en sus intervalos Q-T (Schatzberg, 1995, página 258). Desde el punto de vista cardiológico, el antipsicótico más seguro es la trifluoperazina (Stelazine)

#### **VI.2.20 Poseen efecto antiemético:**

Esto es importante porque podría ocultar uno de los síntomas característicos de la hipertensión intracraneana como es el vómito.

#### **VI.2.21 Bloquean las aferencias sensoriales:**

Esta acción hace que se eleve el umbral al dolor. Esto los convierte en un recurso adicional para los pacientes que tienen un dolor muy intenso como los que sufren de cáncer terminal y en los que la morfina ha dejado de ser efectiva. El que tiene mayor efecto analgésico es la levomepromazina (Sinogán ®).

### **VI.3 FASES DURANTE EL TIEMPO DE ADMINISTRACION:**

El efecto antipsicótico de estas sustancias, no se logra inmediatamente después de iniciado el tratamiento, sino que se pasa por tres fases, según Kline y Barsa:

#### **VI.3.1 Fase de efectos secundarios**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Es la primera etapa, generalmente abarca la primera semana de tratamiento. No hay un verdadero efecto antipsicótico sino que se presenta sedación, efectos anticolinérgicos, extrapiramidalismo, hipotensión arterial, etc. pero no se nota un cambio sustantivo en los síntomas psicóticos ya que deben atravesar la barrera hematoencefálica y producir modificaciones en los receptores que requieren un tiempo considerable para establecerse. Si se interrumpe el tratamiento en esta fase, rápidamente reaparecen los síntomas previos.

### **VI.3.2 Fase de turbulencia:**

Se presenta entre los 7 y los 10 días de iniciado el tratamiento. Se caracteriza por un empeoramiento de la condición mental del paciente y que generalmente se acompaña de agitación. Esta fase es más notoria con la reserpina. No hay que incrementar la dosis ni cambiar el tratamiento. Lo que hay que hacer es esperar a que pase. En caso de que exista mucha agitación, se puede agregar, durante un tiempo corto, un ansiolítico tipo diazepam.

### **VI.3.3 Fase de integración:**

Se presenta alrededor de los 12 y 15 días y persiste durante el tiempo que se mantengan niveles plasmáticos efectivos del medicamento. Esto es importante de tener presente, ya que un paciente que ameritó internamiento por un cuadro psicótico severo, no debe dársele la salida hasta que hayan transcurrido dos semanas, para que se haya producido esta fase.

Es importante mencionar que algunos pacientes, al suspender el tratamiento refieren sentirse mejor. Esto se debe a que desaparecen los síntomas secundarios pero no se mantiene el efecto primario por lo que al pasar el tiempo, se puede presentar una nueva recaída.

Algunos pacientes que han tenido varias crisis psicóticas deben mantenerse con dosis pequeñas del antipsicótico permanentemente para evitar recaídas

## **VI.4 PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO:**

Existen algunos principios generales de tratamiento que se aplican a todos los antipsicóticos en general.

- Son medicamentos potentes que pueden dar efectos secundarios muy importantes por lo que siempre hay que tener presente la relación costo-beneficio.
- En situaciones de emergencia, siempre es recomendable administrarlos por vía parenteral.
- Las dosis orales de mantenimiento son una tercera parte menores que las necesarias para remitir la crisis intrahospitalariamente.
- En el tratamiento de mantenimiento se pueden administrar en una sola dosis al acostarse ya que producen menos efectos secundarios, facilitan el cumplimiento del tratamiento y siguen siendo efectivos ya que sus metabolitos tienen vidas medias prolongadas.
- Debe escogerse el antipsicótico de acuerdo a las características individuales de cada paciente y al tipo de la psicopatología que presenta.
- Es preferible involucrar a los familiares en el tratamiento, ya que a veces el paciente no se da cuenta de lo enfermo que está y tiende a discontinuar el tratamiento.
- En pacientes que no son disciplinados en el cumplimiento de las indicaciones es preferible utilizar los antipsicóticos de depósito como el decanoato de flufenazina.
- No es aconsejable cambiar de un antipsicótico antes de 15 días de estarlo utilizando ya que ese es el período de latencia que requiere para comenzar a actuar.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

- No deben de suspenderse abruptamente ya que pueden producir un cuadro similar a la disquinesia tardía pero de corta duración; algunos signos neurológicos.
- Debe realizarse un control del peso corporal periódico ya que algunas personas tienden a ganar peso con los antipsicóticos, especialmente con los atípicos.
- Es recomendable realizar una glicemia en ayunas y un nivel plasmático de triglicéridos antes de comenzar el tratamientos con antipsicóticos y luego cada año mientras dure este, especialmente con los atípicos.
- Pacientes con alto riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular: obesos, con poca actividad física, fumadores y con historia personal o familiar de estos trastornos requieren controles periódicos más seguidos. Un aumento de la glucosa en ayunas (sin alcanzar el nivel requerido para el diagnóstico de diabetes, 126 mg / dL), puede ser una indicación del comienzo del desarrollo de un trastorno metabólico y requiere exámenes más especializados como prueba de tolerancia a la glucosa y glucosa postprandial.
- En el tratamiento de pacientes con alto riesgo y/o con indicaciones de posibles alteraciones metabólicas, se debe establecer una estrecha colaboración con el internista que atiende al paciente regularmente o el médico de atención primaria para el adecuado seguimiento del paciente.
- Siempre debe tenerse presente la posibilidad de que el paciente no esté cumpliendo con las indicaciones que le da el médico ya que es frecuente que cuando se tienen que ingerir medicamentos diariamente y en especial, en el caso de un paciente psicótico que no tiene conciencia de enfermedad, se falla con la ingesta de los mismos. También debe tenerse presente que puede simular que lo ingirió y luego lo bote en algún lugar. Todo esto puede dar la falsa sensación de que la medicación no está siendo efectiva.
- En casos de falla terapéutica debe considerarse la posibilidad de que esté consumiendo simultáneamente, otras sustancias como alcohol o drogas de la calle lo que antagoniza el efecto de la medicación.

#### VI.5 GRUPOS:

Existen varios grupos químicos de antipsicóticos. Algunos se utilizan con mayor frecuencia que otros. Veremos los siguientes:

- VI.5.1 Fenotiazinas.**
- VI.5.2 Tioxantenos.**
- VI.5.3 Butirofenonas.**
- VI.5.4 Derivados dibenzodiazepínicos.**
- VI.5.5 Derivados dibenzotiazepínicos.**
- VI.5.6 Derivados indólicos.**
- VI.5.7 Derivados difenilbutilpiperidínicos.**
- VI.5.8 Derivados de la benzamida.**
- VI.5.9 Derivados del benzisoxazol.**
- VI.5.10 Derivados tienobenzodiazepínicos.**
- VI.5.11 Derivados benzotiazolpiperacínicos.**

##### VI.5.1 Fenotiazinas:

Es el grupo que se utiliza con mayor frecuencia en la práctica clínica. Tienen en común, un anillo fenotiazínico que consta de dos anillos bencénicos unidos por un radical azufre y otro nitrógeno por lo que se le conoce como un anillo tricíclico.

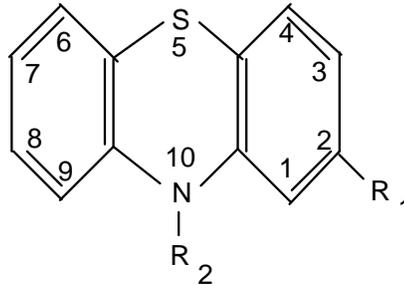
**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Las fenotiazinas y algunos de sus derivados han sido conocidos por mucho tiempo. Se han empleado como antisépticos urinarios y como antihelmínticos en seres humanos y aún hoy son utilizados con estos propósitos en medicina veterinaria.

La fenotiazina está relacionada estructuralmente con el azul de metileno y la tionina y comparte con estos agentes, importantes propiedades de óxido-reducción.

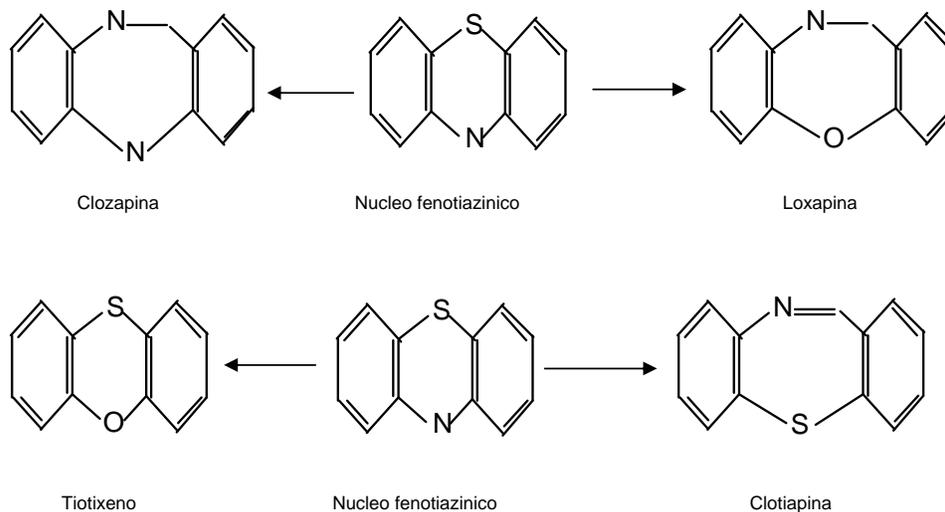
En 1945, se introdujo en clínica, la prometazina (Fenergán®), que tenía propiedades antihistamínicas y sedantes con pocos efectos tóxicos. A partir de ella, buscando un antihistamínico más potente es que se sintetizó la clorpromazina (Largactil®) en 1952.

Su fórmula general es la siguiente:



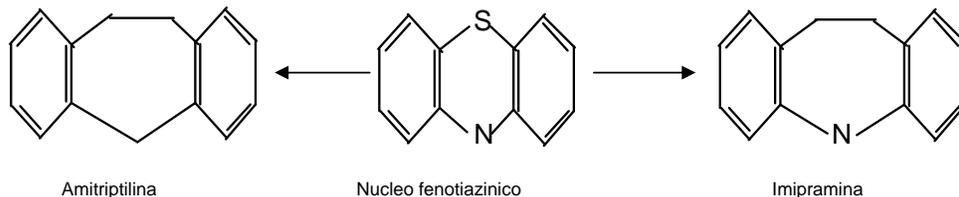
Capítulo VI, Figura # 1: Fórmula general de las fenotiazinas.

Se originó cuando se sintetizó el año de 1952, la clorpromazina (CPZ) y fue tal el impacto que ocasionó, que se considera a este evento el inicio de la psicofarmacología como ciencia. El descubrimiento de la clorpromazina originó gran cantidad de investigaciones a partir de su molécula básica, obteniéndose otros antipsicóticos y los antidepresivos, como se aprecia en la Fig. 2.



Capítulo VI, Figura # 2: Relaciones estructurales de las fenotiazinas con otros antipsicóticos.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini



**Capítulo VI, Figura # 3: Relaciones estructurales de las fenotiazinas con los antidepresivos.**

Rápidamente se observó que el núcleo básico de las fenotiazinas, al agregarle un radical halogenado, aumentaba su liposolubilidad, atravesaba más rápido la barrera hematoencefálica y aumentaba su poder incisivo (antialucinatorio y antidelirante) También se vio que al agregarle una cadena de tres carbonos al nitrógeno que se encuentra en la posición 10 se lograba el máximo efecto incisivo. Si a esa cadena lateral se le adicionaba un grupo piperazínico o piperidínico cambiaba el perfil clínico de las fenotiazinas. Todo esto dio lugar a la producción de tres grupos de fenotiazinas: las alifáticas o aminoalquílicas, las piperazínicas y las piperidínicas como se puede apreciar en las figuras 4,5 y 6.

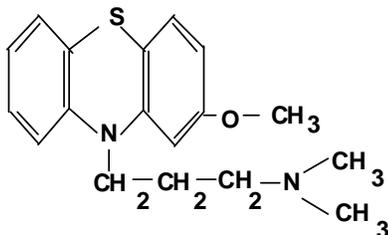
#### VI.5.1.1 Fenotiazinas aminoalquílicas:

Se denominan así porque tienen una cadena lateral lineal que termina en un radical amina. Se denominan también fenotiazinas alifáticas. Tienen buen poder sedante pero poco efecto incisivo. Como principal reacción adversa tienen la sedación y la hipotensión arterial. Como ejemplos mencionaré los siguientes:

##### VI.5.1.1.1 Levomepromazina:

Se denomina también metotimeprazina (Monografía del Producto, Internet Mental Health). Se caracteriza porque posee un buen efecto sedante por lo que se utiliza en casos de agitación e insomnio. Posee poca posibilidad de producir extrapiramidalismo.

Su fórmula estructural es la siguiente:



En el comercio se conoce con el nombre de Sinogán® y viene en presentaciones de tabletas y ampollas de 25 mg.

##### VI.5.1.1.1.1 Indicaciones:

La levomepromazina tiene las siguientes indicaciones:

##### VI.5.1.1.1.1.1 Insomnio rebelde:

Existen pacientes en los que las benzodiazepinas hipnóticas no logran un buen efecto como inductores del sueño. Esta es la primera escogencia. Cuando esta falla puede requerir algo un poco más fuerte en su acción sedante como ocurre con el Sinogán®. Como inductor del sueño se utiliza en una dosis de ½ a 1 tableta de 25 mg al acostarse.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**VI.5.1.1.1.2 Estados de agitación:**

Los estados de agitación son frecuentes en los pacientes esquizofrénicos o maníacos por lo que se requiere un buen sedante. Estos estados constituyen una emergencia psiquiátrica por lo que deben ser manejados con medicación parenteral.

En estos casos se puede usar 1 ampolla de Sinogán ® IM cada 6 u 8 horas dependiendo de la intensidad de los síntomas y de la respuesta lograda con la primera dosis.

**VI.5.1.1.1.3 Dolores rebeldes a tratamiento:**

Los pacientes que presentan dolores intensos debidos a lesiones cancerosas avanzadas o fracturas óseas pueden requerir dosis cada vez mayores de analgésicos incluyendo morfina. Puede existir un factor de agitación e intranquilidad psíquica que complica el cuadro. En estos casos se puede usar una combinación de Demerol ® IM junto con Sinogán ® 1 ampolla IM cada 6 u 8 horas.

También se puede utilizar la vía oral en la forma de ½ tableta tid más un analgésico tipo acetaminofén 500 mg tid.

**VI.5.1.1.1.4 Esquizofrenia:**

Algunos pacientes esquizofrénicos presentan mucha agitación durante el día y con frecuencia no puede conciliar el sueño temprano. En estos casos se puede utilizar el Sinogán ® 1 o 2 tabletas hs para controlar el insomnio y durante el día pueden tomar Stelazine ® 10 mg bid para controlar las ideas delirantes y las alucinaciones.

**VI.5.1.1.1.5 Retardo mental:**

Los pacientes con retardo mental pueden presentar trastornos del comportamiento con agitación e hiperactividad. La levomepromazina puede controlar estas molestias sin producir efectos extrapiramidales. Las dosis usuales son de ½ a 1 tableta tid.

**VI.5.1.1.1.6 Psicosis por drogas:**

Los pacientes que presentan este cuadro generalmente están agitados e insomnes. Los antipsicóticos que tienen mayor poder incisivo tienden a producir mucho extrapiramidalismo y alucinaciones visuales al interactuar con las drogas ingeridas previamente. Se puede usar la levomepromazina a una dosis de 1 a 2 tabletas tid.

**VI.5.1.1.2 Contraindicaciones:**

La levomepromazina tiene algunas contraindicaciones como:

**VI.5.1.1.2.1 Hipersensibilidad al producto:**

Existen personas que no toleran la levomepromazina no solo porque les produce mucha sedación sino porque se sienten mal, con muchos efectos secundarios aunque utilicen dosis bajas. En estos casos no debe utilizarse el producto porque no se lograrán los efectos primarios.

**VI.5.1.1.2.2. Uso concomitante de otros depresores del sistema nervioso central:**

La levomepromazina tiene un buen poder sedante. Si el paciente ingiere concomitantemente otros depresores del sistema nervioso central o alcohol se potencializa la sedación pudiéndose presentar reacciones imprevistas incluso depresión cardio respiratoria con paro cardiaco y muerte.

**VI.5.1.1.2.3 Antecedentes de reacciones alérgicas con otras fenotiazinas:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Las fenotiazinas pueden dar reacciones alérgicas cruzadas porque las produce el núcleo fenotiazínico que es común en todas ellas. Cuando se ha experimentado una alergia a la clorpromazina o la trifluoperazina debe tratar de usarse un antipsicótico de otro grupo químico.

#### **VI.5.1.1.1.2.4 Antecedentes de hipotensión arterial:**

La levomepromazina produce un efecto bloqueador  $\alpha$  adrenérgico muy intenso que puede producir hipotensión arterial incluso con dosis bajas. Si el paciente es habitualmente hipotenso, lo más probable es que no tolere el medicamento. Por el contrario, las personas que sufren de hipertensión arterial pueden verse aliviadas por el mismo efecto.

#### **VI.5.1.1.1.2.5 Discrasias sanguíneas:**

La levomepromazina, al igual que todas las fenotiazinas puede producir depresión de la médula ósea. Como consecuencia de esta acción puede presentarse leucopenia con y sin agranulocitosis que puede llegar a ser mortal si no se detecta a tiempo. En vista de lo anterior es preferible no usarla en un paciente que ha tenido leucopenias por otros medicamentos como la carbamacepina o el cloranfenicol.

#### **VI.5.1.1.1.2.6 Insuficiencia hepática o renal:**

Cuando existe una insuficiencia hepática o renal demostrada por exámenes de laboratorio, se presenta una dificultad para metabolizar este producto por lo que tiende a acumularse en el organismo.

Al producirse esta acumulación, se presentan efectos secundarios que pueden ir aumentando en intensidad hasta llegar a producir estados confusionales o comatosos por lo que debe evitarse su uso.

#### **VI.5.1.1.1.2.7 Embarazo y lactancia:**

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres, especialmente durante los tres primeros meses de gestación. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

#### **VI.5.1.1.1.2.8 Personas que requieren un alto grado de alerta:**

En personas que requieren mantener un alto grado de alerta como ocurre en los conductores de camiones o los que manejan máquinas peligrosas, pueden quedarse dormidos sin darse cuenta y podrán sufrir un accidente. En estos casos es preferible utilizar un antipsicótico menos sedante.

#### **VI.5.1.1.1.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas son:

##### **VI.5.1.1.1.3.1 Efectos anticolinérgicos:**

Se deben a su afinidad por el receptor muscarínico a la acetilcolina. Ocasiona síntomas como: sequedad de boca que se puede combatir mascando chicle de menta o tomando agua con frecuencia; obstrucción nasal que puede ocasionar voz nasal o ronquidos en las noches. Se combate con descongestionantes nasales como Afrín®, Otrivina®. Estreñimiento que se puede controlar ingiriendo alimentos que contengan abundante fibra como papaya, naranja, el salvado de trigo además de ingerir al menos 6 vasos de agua al día. Crisis de glaucoma agudo por aumento súbito de la presión intraocular por lo que de inmediato debe ser referido a un oftalmólogo. Taquicardia refleja que puede llegar a ser de 110 latidos por minuto. Se puede corregir dando atenolol 100 mg al desayuno. Visión borrosa que mejora al disminuir la dosis.

##### **VI.5.1.1.1.3.2 Sedación:**

Puede presentarse a cualquier hora del día. Generalmente es más intensa después de media hora de haber ingerido la medicación. Para su manejo ver punto VI.2.6 en este mismo capítulo.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

#### VI.5.1.1.1.3.3 Extrapiramidalismo:

Para sus tipos y manejo Ver punto VI.2.7. en este mismo capítulo.

#### VI.5.1.1.1.3.4 Hipotensión ortostática:

Se caracteriza porque cuando el paciente cambia de posición súbitamente, sentándose cuando está acostado o poniéndose de pie, la presión arterial disminuye en más 20 mm de mercurio la sistólica o 10 mm la diastólica. Esto se debe al bloqueo ganglionar simpático paravertebral que hace que la reacción vasoconstrictiva periférica se retrase produciendo mareo, sensación de desmayo, visión borrosa. En estos casos hay que disminuir la dosis y si no cede se debe cambiar el medicamento.

#### VI.5.1.1.1.3.5 Síndrome de impregnación maligna:

Es un cuadro poco frecuente (0.2-0.5 %) que se presenta entre los 3 y los 9 días después de haber iniciado el tratamiento con neurolépticos (Pearlman, 1986)

Se caracteriza por presentar alteraciones neuropsiquiátricas y autonómicas, entre las que se encuentran: cuadro extrapiramidal progresivo con marcada rigidez muscular que hace ver al paciente bradiquinético, inmóvil, catatónico, disártrico, disfágico, incapaz de deglutir las secreciones (Lazarus, 1986, pag 670); alteración de la conciencia que puede llegar al estupor y al coma, taquipnea, hipertermia de 41 ° C, hipertensión arterial lábil, taquicardia, palidez, diaforesis profusa e incontinencia urinaria.

Los hallazgos de laboratorio no son relevantes y sirven para diferenciar el cuadro de otras condiciones infecciosas o tóxicas. Se ha encontrado elevaciones de la CPK, leucocitosis y las enzimas hepáticas.

Las complicaciones que se pueden presentar son: tromboembolismo, neumonía por aspiración, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular difusa, trastornos hidroelectrolíticos y cuadros infecciosos (Lazarus, 1986)

El tratamiento consiste en suspender la medicación neuroléptica y brindar tratamiento sintomático. Hay que corregir los trastornos hidroelectrolíticos, controlar la temperatura corporal y mantener una buena oxigenación. Se ha mencionado el uso de agonistas de la dopamina como beneficiosos, tales como la amantadina (Symmetrel ®) 100 mg bid o tid y la bromocriptina (Parlodel ®) 5 a 30 mg / día.

Durante todo el tiempo que dure esta reacción debe hacerse un monitoreo frecuente del paciente ya que la condición clínica puede variar de un momento a otro por lo que el tratamiento debe ajustarse a estos cambios o de lo contrario puede ser contraproducente.

Menos frecuentemente se pueden presentar: leucopenia con y sin agranulocitosis, aumento de peso, ictericia colostática, fotosensibilidad, mareo, náusea, vómito, reacciones alérgicas en piel.

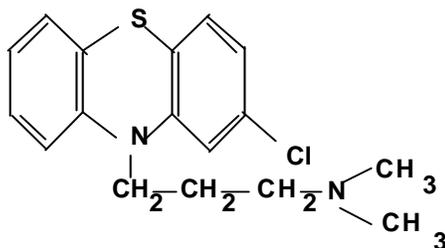
#### VI.5.1.1.2 Clorpromazina:

Fue el primer representante que se sintetizó de este grupo. Es un antipsicótico clásico. Posee efecto antipsicótico y antihemético que está relacionado con un efecto bloqueador del receptor dopaminérgico (Monografía del Producto, Internet Mental Health). Se caracteriza por poseer un buen efecto sedante pero es más incisiva que la levomepromazina. Se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal y no hay interferencia con la ingesta de alimentos. El efecto de la administración IM se logra generalmente a lo 15 o 30 minutos.

Viaja altamente ligada a las proteínas plasmáticas por lo que puede provocar Interacciones medicamentosas con más facilidad.

Su formula estructural es la siguiente:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**



En el comercio se conoce con el nombre de Largactil® y viene en tabletas de 25 y 100 mg y en ampollas conteniendo 50 mg en 2 cc para uso IM.

#### VI.5.1.1.2.1 Indicaciones:

La clorpromazina tiene las siguientes indicaciones:

##### VI.5.1.1.2.1.1 Esquizofrenia:

Es la principal indicación para el Largactil®, especialmente si hay agitación como parte del cuadro. Es efectivo en el control de los síntomas positivos de esquizofrenia como alucinaciones, ideas delirantes y trastornos del comportamiento. La dosis promedio de mantenimiento es de 400 mg / día. Se han llegado a dosis de 1.200 mg / día. La esquizofrenia paranoide tiene especial tendencia a responder a este producto aunque no se puede hablar de una especificidad hacia la misma. La que menos responde es la esquizofrenia simple.

##### VI.5.1.1.2.1.2 Estados de agitación:

Los estados de agitación son frecuentes en los pacientes esquizofrénicos o maniacos por lo que se requiere un buen sedante. Estos estados constituyen una emergencia psiquiátrica por lo que deben ser manejados con medicación parenteral.

En estos casos se puede usar 1 ampolla de Largactil® IM cada 6 u 8 horas dependiendo de la intensidad de los síntomas y de la respuesta lograda con la primera dosis. No se recomienda usarlo más de tres días por esta vía.

##### VI.5.1.1.2.1.3 Trastorno afectivo bipolar:

Cuando un paciente se encuentra en la fase maniacal de un trastorno afectivo bipolar se requiere un medicamento que tenga un buen poder sedante. En estos casos se puede usar la clorpromazina a la dosis de 400 mg / día.

##### VI.5.1.1.2.1.4 Retardo mental:

Los pacientes con retardo mental pueden presentar trastornos del comportamiento con agitación e hiperactividad o periodos psicóticos breves. La clorpromazina puede controlar estas molestias sin producir tantos efectos extrapiramidales. Las dosis usuales son de 1 tableta tid o qid. En niños se recomienda la dosis de 0,5 a 3 mg / Kg. de peso (Werry, página 298).

##### VI.5.1.1.2.1.5 Psicosis por drogas:

Los pacientes que presentan este cuadro generalmente están agitados e insomnes. Los antipsicóticos que tienen mayor poder incisivo tienden a producir mucho extrapiramidalismo y alucinaciones visuales al interactuar con las drogas ingeridas previamente. Se puede usar el Largactil® a la dosis de 1 tableta tid o qid.

#### VI.5.1.1.2.2 Contraindicaciones:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

La clorpromazina tiene algunas contraindicaciones como:

#### **VI.5.1.1.2.2.1 Hipersensibilidad al producto:**

Existen personas que no toleran la clorpromazina no solo porque les produce mucha sedación sino porque se sienten mal, con muchos efectos secundarios aunque utilicen dosis bajas. En estos casos no debe utilizarse el producto porque no se lograrán los efectos primarios y no se cumplirá adecuadamente con las indicaciones del médico.

#### **VI.5.1.1.2.2.2. Uso concomitante de otros depresores del sistema nervioso central:**

Este medicamento tiene un buen poder sedante. Si el paciente ingiere concomitantemente otros depresores del sistema nervioso central o alcohol se potencializa la sedación pudiéndose presentar reacciones imprevistas incluso depresión cardio respiratoria con paro cardiaco y muerte.

#### **VI.5.1.1.2.2.3 Antecedentes de reacciones alérgicas con otras fenotiazinas:**

Las fenotiazinas pueden dar reacciones alérgicas cruzadas porque las produce el núcleo fenotiazínico que es común en todas ellas. Cuando se ha experimentado una alergia a la levomepromazina o la trifluoperazina debe tratar de usarse un antipsicótico de otro grupo químico.

#### **VI.5.1.1.2.2.4 Antecedentes de hipotensión arterial:**

La clorpromazina produce un efecto bloqueador  $\alpha$  adrenérgico muy intenso que puede producir hipotensión arterial incluso con dosis bajas. Si el paciente es habitualmente hipotenso, lo más probable es que no tolere el medicamento. Por el contrario, las personas que sufren de hipertensión arterial pueden verse aliviadas por el mismo efecto.

#### **VI.5.1.1.2.2.5 Discrasias sanguíneas:**

El Largactil ®, al igual que todas las fenotiazinas puede producir depresión de la médula ósea. Como consecuencia de esta acción puede presentarse leucopenia con y sin agranulocitosis que puede llegar a ser mortal si no se detecta a tiempo. En vista de lo anterior es preferible no usarla en un paciente que ha tenido leucopenias por otros medicamentos como la carbamacepina o el cloranfenicol.

#### **VI.5.1.1.2.2.6 Insuficiencia hepática o renal:**

Cuando existe una insuficiencia hepática o renal demostrada por exámenes de laboratorio, se presenta una dificultad para metabolizar este producto por lo que tiende a acumularse en el organismo.

Al producirse esta acumulación, se presentan efectos secundarios que pueden ir aumentando en intensidad hasta llegar a producir estados confusionales o comatosos por lo que debe evitarse su uso.

#### **VI.5.1.1.2.2.7 Embarazo y lactancia:**

El embarazo es un periodo en donde debe evitarse el uso de medicamentos, especialmente durante el primer trimestre del embarazo. No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas aunque tampoco se ha asociado a malformaciones congénitas. Por ser el antipsicótico más antiguo y después de obtener el consentimiento informado por parte de la mujer, se podría usar después del primer trimestre cuando la relación riesgo beneficio lo justifique. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

#### **VI.5.1.1.2.2.8 Personas que requieren un alto grado de alerta:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

En personas que requieren mantener un alto grado de alerta como ocurre en los conductores de camiones o los que manejan máquinas peligrosas, pueden quedarse dormidos sin darse cuenta y podrían sufrir un accidente. En estos casos es preferible utilizar un antipsicótico menos sedante.

#### **VI.5.1.1.2.2.9 Pacientes con cardiopatías severas:**

Tanto por la taquicardia refleja que produce como por la hipotensión arterial, no se recomienda su uso en personas con insuficiencia cardiaca descompensada o infarto reciente de miocardio. Prolonga los intervalos PR y QT, aplana la onda T lo que revela un trastorno en la repolarización.

#### **VI.5.1.1.2.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas son:

##### **VI.5.1.1.2.3.1 Efectos anticolinérgicos:**

Se deben a su afinidad por el receptor muscarínico a la acetilcolina. Ocasiona síntomas como: sequedad de boca que se puede combatir mascando chicle de menta o tomando agua con frecuencia; obstrucción nasal que puede ocasionar voz nasal o ronquidos en las noches. Se combate con descongestionantes nasales como Afrín®, Otrivina®. Estreñimiento que se puede controlar ingiriendo alimentos que contengan abundante fibra como papaya, naranja, el salvado de trigo además de ingerir al menos 6 vasos de agua al día. Si es muy severo puede llegar a producir un síndrome de pseudo obstrucción. Crisis de glaucoma agudo por aumento súbito de la presión intraocular por lo que de inmediato debe ser referido a un oftalmólogo. Taquicardia refleja que puede llegar a ser de 110 latidos por minuto. Se puede corregir dando atenolol 100 mg al desayuno. Visión borrosa que mejora al disminuir la dosis.

##### **VI.5.1.1.2.3.2 Sedación:**

Para su manejo, ver punto VI.2.6 en este mismo capítulo.

##### **VI.5.1.1.2.3.3 Extrapiramidalismo:**

Para los tipos y su manejo, ver punto VI.2.7 en este mismo capítulo.

##### **VI.5.1.1.2.3.4 Síndrome de impregnación maligna:**

Es un cuadro poco frecuente (0.2-0.5 %) que se presenta entre los 3 y los 9 días después de haber iniciado el tratamiento con neurolepticos (Pearlman, 1986)

Se caracteriza por presentar alteraciones neuropsiquiátricas y autonómicas, entre las que se encuentran: cuadro extrapiramidal progresivo con marcada rigidez muscular que hace ver al paciente bradiquinético, inmóvil, catatónico, disártrico, disfágico, incapaz de deglutir las secreciones (Lazarus, 1986, pag 670); alteración de la conciencia que puede llegar al estupor y al coma, taquipnea, hipertermia de 41 ° C, hipertensión arterial lábil, taquicardia, palidez, diaforesis profusa e incontinencia urinaria.

Los hallazgos de laboratorio no son relevantes y sirven para diferenciar el cuadro de otras condiciones infecciosas o tóxicas. Se ha encontrado elevaciones de la CPK, leucocitosis y las enzimas hepáticas.

Las complicaciones que se pueden presentar son: tromboembolismo, neumonía por aspiración, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular difusa, trastornos hidroelectrolíticos y cuadros infecciosos (Lazarus, 1986)

El tratamiento consiste en suspender la medicación neuroleptica y brindar tratamiento sintomático. Hay que corregir los trastornos hidroelectrolíticos, controlar la temperatura corporal y mantener una buena oxigenación. Se ha mencionado el uso de agonistas de la dopamina como beneficiosos, tales como la amantadina (Symmetrel®) 100 mg bid o tid y la bromocriptina (Parlodel®) 5 a 30 mg / día.

Durante todo el tiempo que dure esta reacción debe hacerse un monitoreo frecuente del paciente

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

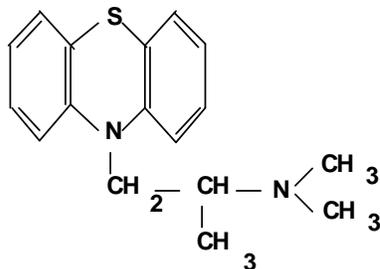
ya que la condición clínica puede variar de un momento a otro por lo que el tratamiento debe ajustarse a estos cambios o de lo contrario puede ser contraproducente.

Menos frecuentemente se pueden presentar: leucopenia con y sin agranulocitosis, aumento de peso, ictericia colostática, fotodermatitis, mareo, náusea, vómito, reacciones alérgicas en piel. Puede producir un síndrome de supresión si se suspende abruptamente.

### VI.5.1.1.3 Prometazina:

Fue el compuesto que dio origen al grupo de las fenotiazinas. Es conocido como un antihistamínico y no tiene poder antipsicótico. Al tratar de mejorar su capacidad antihistamínica, se obtuvo la clorpromazina que casi no posee efecto de este tipo pero tenía propiedades psicoactivas importantes. Sin embargo, por su uso tan frecuente como sedante y antiparkinsoniano en nuestro Hospital, he considerado apropiado ponerlo aquí.

Tiene la siguiente fórmula estructural:



Se conoce con el nombre comercial de Fenergán®. En este momento, se presenta sólo en ampollas de 50 mg. Su principal indicación es administrarlo junto con haloperidol (Haldol®) en forma IM cada 6 u 8 horas para tranquilizar a los pacientes agudamente agitados. No se recomienda su uso endovenoso ya que el solvente puede producir reacciones anafilácticas. También se puede administrar sin haloperidol para calmar pacientes adultos mayores agitados en los cuales el uso de benzodiazepinas puede provocar ataxia e incontinencia de esfínteres. Se puede emplear en el manejo de pacientes con psicosis por drogas. Debido a su efecto antiemético es útil en la náusea y vómito posteriores al uso de anestésicos generales. En algunos procedimientos de corta duración como bronoscopías o exámenes radiológicos a pacientes que no cooperan. No se ha establecido su seguridad durante el embarazo por lo que debe valorarse cuidadosamente la relación riesgo/beneficio en este tipo de circunstancias.

Está contraindicado en pacientes que tienen obnubilación de la conciencia post trauma craneal o por efecto de otra medicación depresora del sistema nervioso central.

Su principal efecto secundario es la sedación que se soluciona disminuyendo la dosis. Otros efectos secundarios son: mareos, cansancio, tinitus, incoordinación motora, visión borrosa, diplopía. En raras ocasiones pueden presentarse reacciones paradójicas caracterizadas por hiperexcitabilidad, agitación.

### VI.5.1.2 Derivados piperazínicos:

Contienen en su molécula un anillo piperazínico, que consiste en un exágono que tiene en ambos extremos un radical nitrógeno, de la siguiente manera:



### Capítulo VI, Figura # 4: Anillo piperazínico.

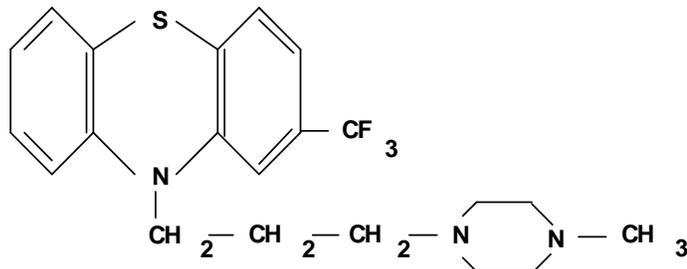
Los representantes de este grupo son: la trifluoperazina, la flufenazina y la perfenazina.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

**VI.5.1.2.1 Trifluoperazina:**

Es uno de los antipsicóticos que más se utilizan en el Hospital Nacional Psiquiátrico. Es un antipsicótico clásico con muy buen poder incisivo y poco sedante. Posee además efecto antiemético que está relacionado con un efecto bloqueador del receptor dopaminérgico (Monografía del Producto, Internet Mental Health). Se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal y no hay interferencia con la ingesta de alimentos. Viaja altamente ligada a las proteínas plasmáticas por lo que puede provocar Interacciones medicamentosas con más facilidad.

Su fórmula estructural es la siguiente:



En el comercio se conoce con el nombre de Stelazine® y viene en grageas de 1 y 5 mg y en ampollas conteniendo 1 mg para uso IM.

**VI.5.1.2.1.1 Indicaciones:**

La trifluoperazina tiene las siguientes indicaciones:

**VI.5.1.1.3.1.1 Esquizofrenia:**

Es la principal indicación para el Stelazine®, especialmente si el paciente está inhibido. Es efectivo en el control de los síntomas positivos de esquizofrenia como alucinaciones, ideas delirantes y trastornos del comportamiento. La dosis promedio de mantenimiento es de 20 mg / día. Se han llegado a dosis de 40 mg / día. Los pacientes de la tercera edad o los que presentan evidencias de enfermedades degenerativas del SNC requieren dosis menores. También las personas de baja estatura requieren menos dosis.

**VI.5.1.1.3.1.2 Trastorno esquizo afectivo:**

Se trata de trastornos episódicos en los cuales tanto los síntomas afectivos como los esquizofrénicos son destacados y se presentan durante el mismo episodio de la enfermedad. Es efectiva sobre todo en la fase depresiva del trastorno. Se recomienda iniciar con una dosis baja e ir la incrementando como por ejemplo 5 mg tid hasta llegar a 10 mg tid.

**VI.5.1.1.3.1.3 Trastornos mentales orgánicos con psicosis:**

Los pacientes que presentan una demencia multi infarto, un tumor cerebral con psicosis o una epilepsia con alucinaciones e ideas delirantes, puede utilizarse en dosis ligeramente más pequeñas que en el punto VI.4.1.1.3.1.1.

**VI.5.1.1.3.1.4 Psicosis por drogas:**

En los pacientes que presentan alucinaciones e ideas delirantes persistentes después de que han dejado de consumir drogas se hace necesario agregarle un antipsicótico y el Stelazine® está muy indicado en dosis de 20 a 30 mg / día.

**VI.5.1.2.1.2 Contraindicaciones:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

La trifluoperazina tiene algunas contraindicaciones como:

#### **VI.5.1.1.3.2.1 Hipersensibilidad al producto:**

Existen personas que no toleran la trifluoperazina no solo porque les produce mucho extrapiramidalismo sino porque se sienten mal, con muchos efectos secundarios aunque utilicen dosis bajas. En estos casos no debe utilizarse el producto porque no se lograrán los efectos primarios y no se cumplirá adecuadamente con las indicaciones del médico.

#### **VI.5.1.1.3.2.2. Uso concomitante de otros depresores del sistema nervioso central:**

Si el paciente ingiere concomitantemente otros depresores del sistema nervioso central o alcohol se potencializa el efecto sedante pudiéndose presentar reacciones imprevistas como accidentes de tránsito por no poder establecer la distancia (dismetría) o cuadros más severos como depresión cardiorespiratoria con paro cardíaco y muerte.

#### **VI.4.1.1.3.2.3 Antecedentes de reacciones alérgicas con otras fenotiazinas:**

Las fenotiazinas pueden dar reacciones alérgicas cruzadas porque las produce el núcleo fenotiazínico que es común en todas ellas. Cuando se ha experimentado una alergia a la levomepromazina o la clorpromazina debe tratar de usarse un antipsicótico de otro grupo químico.

#### **VI.5.1.1.3.2.4 Antecedentes de hipotensión arterial:**

La trifluoperazina produce un efecto bloqueador  $\alpha$  adrenérgico muy intenso que puede producir hipotensión arterial. Si el paciente es habitualmente hipotenso, lo más probable es que no tolere el medicamento. Por el contrario, las personas que sufren de hipertensión arterial pueden verse aliviadas por el mismo efecto.

#### **VI.5.1.1.3.2.5 Discrasias sanguíneas:**

El Stelazine®, al igual que todas las fenotiazinas puede producir depresión de la médula ósea. Como consecuencia de esta acción puede presentarse leucopenia con y sin agranulocitosis que puede llegar a ser mortal si no se detecta a tiempo. En vista de lo anterior es preferible no usarla en un paciente que ha tenido leucopenias por otros medicamentos como la carbamacepina o el cloranfenicol.

#### **VI.5.1.1.3.2.6 Insuficiencia hepática o renal:**

Cuando existe una insuficiencia hepática o renal demostrada por exámenes de laboratorio, se presenta una dificultad para metabolizar este producto por lo que tiende a acumularse en el organismo.

Al producirse esta acumulación, se presentan efectos secundarios que pueden ir aumentando en intensidad hasta llegar a producir estados confusionales o comatosos por lo que debe evitarse su uso.

#### **VI.5.1.1.3.2.7 Embarazo y lactancia:**

El embarazo es un periodo en donde debe evitarse el uso de medicamentos, especialmente durante el primer trimestre del embarazo. No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas aunque tampoco se ha asociado a malformaciones congénitas. Por ser un antipsicótico y después de obtener el consentimiento informado por parte de la mujer, se podría usar después del primer trimestre cuando la relación riesgo beneficio lo justifique. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

#### **VI.5.1.1.3.2.8 Personas que requieren un alto grado de alerta:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

En personas que requieren mantener un alto grado de alerta como ocurre en los conductores de camiones o los que manejan máquinas peligrosas, pueden quedarse dormidos sin darse cuenta y podrían sufrir un accidente. En estos casos es preferible incapacitarlos mientras se inicia el tratamiento y se tiene la seguridad de que no los seda mucho.

#### **VI.5.1.2.1.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas son:

##### **VI.5.1.1.3.3.1 Efectos anticolinérgicos:**

Se deben a su afinidad por el receptor muscarínico a la acetilcolina. Ocasiona síntomas como: sequedad de boca que se puede combatir mascando chicle de menta o tomando agua con frecuencia; obstrucción nasal que puede ocasionar voz nasal o ronquidos en las noches. Se combate con descongestionantes nasales como Afrín®, Otrivina®. Estreñimiento que se puede controlar ingiriendo alimentos que contengan abundante fibra como papaya, naranja, el salvado de trigo además de ingerir al menos 6 vasos de agua al día. Si es muy severo puede llegar a producir un síndrome de seudo obstrucción. Crisis de glaucoma agudo por aumento súbito de la presión intraocular por lo que de inmediato debe ser referido a un oftalmólogo. Taquicardia refleja que puede llegar a ser de 110 latidos por minuto. Se puede corregir dando atenolol 100 mg al desayuno. Visión borrosa que mejora al disminuir la dosis.

##### **VI.5.1.1.3.3.2 Sedación:**

Para su manejo, ver punto VI.2.6 en este mismo capítulo.

##### **VI.5.1.1.3.3.3 Extrapiramidalismo:**

Para sus tipos y manejo, ver punto VI.2.7 en este mismo capítulo.

##### **VI.5.1.1.3.3.4 Hipotensión ortostática:**

Se caracteriza porque cuando el paciente cambia de posición súbitamente, sentándose cuando está acostado o poniéndose de pie, la presión arterial disminuye en más 20 mm de mercurio la sistólica o 10 mm la diastólica. Esto se debe al bloqueo ganglionar simpático paravertebral que hace que la reacción vasoconstrictiva periférica se retrase produciendo mareo, sensación de desmayo, visión borrosa. En estos casos hay que disminuir la dosis y si no cede se debe cambiar el medicamento.

Menos frecuentemente se pueden presentar: leucopenia con y sin agranulocitosis, aumento de peso, ictericia colostática, fotosensibilidad, mareo, náusea, vómito, reacciones alérgicas en piel.

##### **VI.5.1.1.3.3.5 Síndrome de impregnación maligna:**

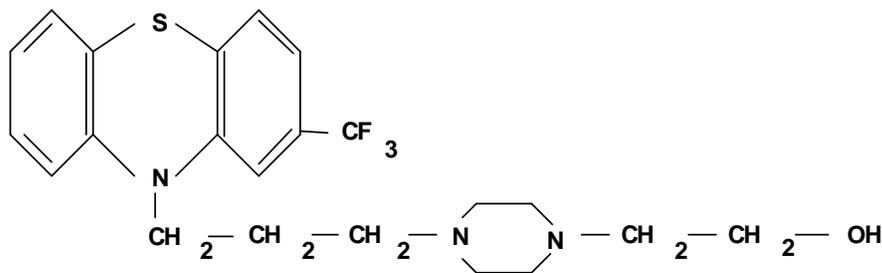
Ver punto VI.5.1.1.2.3.4.

#### **VI.5.1.2.2 Flufenazina:**

Es otro de los antipsicóticos clásicos que se utiliza con mucha frecuencia en el Hospital Nacional Psiquiátrico. Tiene muy buen poder incisivo y es poco sedante. (Monografía del Producto, Internet Mental Health). Sus efectos son similares a los de la flufenazina oral solo que se libera lentamente por lo que mantiene niveles plasmáticos durante mayor tiempo. Hay una considerable variación en el tiempo de acción de un individuo a otro desde 2 hasta 4 semanas por lo que se debe evaluar a cada paciente en forma individual.

Su fórmula estructural es la siguiente:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**



En el comercio se conoce con el nombre de Decanoato de Anatensol® y viene en ampollas de 1 cc conteniendo 25 mg para uso IM. Esta presentación consiste en que se liga el psicofármaco a una molécula de un ácido graso que se inyecta en el músculo y va liberando el principio activo en el lapso de 15 días.

#### VI.5.1.2.2.1 Indicaciones:

La flufenazina tiene las siguientes indicaciones:

##### VI.5.1.2.2.1.1 Esquizofrenia crónica:

En las formas agudas de esquizofrenia se prefiere el uso de antipsicóticos orales. En las formas crónicas o cuando el paciente es renuente a ingerir la medicación, se prefiere usar las presentaciones de depósito. En nuestro medio existe únicamente el Decanoato de Anatensol pero en otros países está el Decanoato de Haldol y el Enantato de Anatensol que también son de depósito. La dosis promedio de mantenimiento es de 1 a 2 cc IM cada 15 días. Se han llegado a administrar dosis de hasta 5 cc IM cada semana en casos muy especiales.

##### VI.5.1.2.2.1.2 Trastorno esquizo afectivo:

En estos casos se indica cuando hay una oposición a tomar medicamentos en pastillas. Las dosis son similares al punto anterior.

#### VI.5.1.2.2.2 Contraindicaciones:

La flufenazina tiene algunas contraindicaciones como:

##### VI.5.1.2.2.2.1 Hipersensibilidad al producto:

Existen personas que no toleran la flufenazina no solo porque les produce mucho extrapiramidalismo sino porque se sienten mal, con muchos efectos secundarios aunque utilicen dosis bajas. En estos casos no debe utilizarse el producto porque no se lograrán los efectos primarios y no se cumplirá adecuadamente con las indicaciones del médico.

##### VI.5.1.2.2.2.2. Uso concomitante de otros depresores del

sistema nervioso central:

Si el paciente ingiere concomitantemente otros depresores del sistema nervioso central o alcohol se potencializa el efecto sedante pudiéndose presentar reacciones imprevistas como accidentes de tránsito por no poder establecer la distancia (dismetría) o cuadros más severos como depresión cardio respiratoria con paro cardiaco y muerte.

##### VI.5.1.2.2.2.3 Antecedentes de reacciones alérgicas con

otras fenotiazinas:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Las fenotiazinas pueden dar reacciones alérgicas cruzadas porque las produce el núcleo fenotiazínico que es común en todas ellas. Cuando se ha experimentado una alergia a la levomepromazina o la clorpromazina debe tratar de usarse un antipsicótico de otro grupo químico.

#### **VI.5.1.2.2.4 Antecedentes de hipotensión arterial:**

La flufenazina produce un efecto bloqueador  $\alpha$  adrenérgico muy intenso que puede producir hipotensión arterial. Si el paciente es habitualmente hipotenso, lo más probable es que no tolere el medicamento. Por el contrario, las personas que sufren de hipertensión arterial pueden verse aliviadas por el mismo efecto.

#### **VI.5.1.2.2.5 Discrasias sanguíneas:**

El Decanoato de Anatensol®, al igual que todas las fenotiazinas puede producir depresión de la médula ósea. Como consecuencia de esta acción puede presentarse leucopenia con y sin agranulocitosis que puede llegar a ser mortal si no se detecta a tiempo. En vista de lo anterior es preferible no usarla en un paciente que ha tenido leucopenias por otros medicamentos como la carbamacepina o el cloranfenicol.

#### **VI.5.1.2.2.6 Insuficiencia hepática o renal:**

Cuando existe una insuficiencia hepática o renal demostrada por exámenes de laboratorio, se presenta una dificultad para metabolizar este producto por lo que tiende a acumularse en el organismo.

Al producirse esta acumulación, se presentan efectos secundarios que pueden ir aumentando en intensidad hasta llegar a producir estados confusionales o comatosos por lo que debe evitarse su uso.

#### **VI.5.1.2.2.7 Embarazo y lactancia:**

El embarazo es un periodo en donde debe evitarse el uso de medicamentos, especialmente durante el primer trimestre del embarazo. No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas aunque tampoco se ha asociado a malformaciones congénitas. Por ser un antipsicótico y después de obtener el consentimiento informado por parte de la mujer, se podría usar después del primer trimestre cuando la relación riesgo beneficio lo justifique. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

#### **VI.5.1.2.2.8 Personas que requieren un alto grado de alerta:**

En personas que requieren mantener un alto grado de alerta como ocurre en los conductores de camiones o los que manejan máquinas peligrosas, pueden quedarse dormidos sin darse cuenta y podrán sufrir un accidente. En estos casos es preferible incapacitarlos mientras se inicia el tratamiento y se tiene la seguridad de que no los seda mucho.

#### **VI.5.1.2.2.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas son:

##### **VI.5.1.2.2.3.1 Efectos anticolinérgicos:**

Se deben a su afinidad por el receptor muscarínico a la acetilcolina. Ocasiona síntomas como: sequedad de boca que se puede combatir mascando chicle de menta o tomando agua con frecuencia; obstrucción nasal que puede ocasionar voz nasal o ronquidos en las noches. Se combate con descongestionantes nasales como Afrín®, Otrivina®. Estreñimiento que se puede controlar ingiriendo alimentos que contengan abundante fibra como papaya, naranja, el salvado de trigo además de ingerir al menos 6 vasos de agua al día. Si es muy severo puede llegar a producir un síndrome de pseudo obstrucción. Crisis de glaucoma agudo por aumento súbito de la presión intraocular por lo que de inmediato debe ser referido a un oftalmólogo. Taquicardia refleja que puede llegar a ser de 110 latidos por minuto. Se puede corregir dando atenolol 100 mg al desayuno. Visión borrosa que mejora al disminuir la dosis.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**VI.5.1.2.2.3.2 Sedación:**

Para su manejo, ver punto VI.2.6 en este mismo capítulo.

**VI.5.1.2.2.3.3 Extrapiramidalismo:**

Para los tipos y su manejo, ver punto VI.2.7 en este mismo capítulo.

**VI.5.1.2.2.3.4 Hipotensión ortostática:**

Se caracteriza porque cuando el paciente cambia de posición súbitamente, sentándose cuando está acostado o poniéndose de pie, la presión arterial disminuye en más 20 mm de mercurio la sistólica o 10 mm la diastólica. Esto se debe al bloqueo ganglionar simpático paravertebral que hace que la reacción vasoconstrictiva periférica se retrase produciendo mareo, sensación de desmayo, visión borrosa. En estos casos hay que disminuir la dosis y si no cede se debe cambiar el medicamento.

Menos frecuentemente se pueden presentar: leucopenia con y sin agranulocitosis, aumento de peso, ictericia colostática, fotosensibilidad, mareo, náusea, vómito, reacciones alérgicas en piel.

**VI.5.1.2.2.3.5 Síndrome de impregnación maligna:**

Ver punto VI.5.1.1.2.3.4.

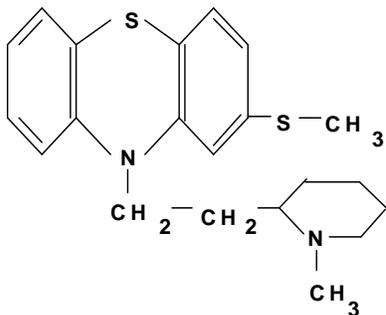
**VI.5.1.3 Derivados piperidínicos:**

Como grupo se caracterizan por tener poco poder incisivo pero buen poder sedante. Dentro del mismo tenemos los siguientes:

**VI.5.1.3.1 Tioridazina:**

Se utiliza con mucha frecuencia. Tiene buen efecto sedante y produce poco extrapiramidalismo por lo que se emplea en el manejo de las psicosis orgánicas y pacientes con retardo mental y agitación. También posee poco efecto antiemético (Internet Mental Health Monograph, página 1). Es bien tolerado por los adultos mayores a dosis relativamente bajas. Es la fenotiazina que tiene mayor poder anticolinérgico por lo que hay que tener precaución con los pacientes portadores de glaucoma o hipertrofia prostática. Taimen es el antipsicótico que inhibe la sexualidad con más intensidad por lo que es útil en el manejo de los pacientes orgánicos con conductas hipersexuales.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce con el nombre comercial de Meleril® y se presenta en grageas de 10 y 100 mg y en jarabe con 25 mg / cdita. No hay presentación en ampollas.

**VI.5.1.3.1.1 Indicaciones:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

La tioridazina tiene las siguientes indicaciones:

#### **VI.5.1.3.1.1 Esquizofrenia crónica:**

El las formas crónicas cuando ya se ha establecido que este producto es efectivo, puede utilizarse durante mucho tiempo ya que es bien tolerado durante tiempo prolongado o cuando el paciente es sensible al efecto extrapiramidal de otros antipsicóticos. La dosis usual es de 200 a 400 mg / día.

#### **VI.5.1.3.1.2 Cuadros psicóticos en retardo mental:**

Los paciente con retardo mental, por lo general no necesitan un antipsicótico incisivo para controlar sus manifestaciones ya que le pueden ocasionar más reacciones adversas. La dosis es similar a la del punto anterior. Suele ocurrir que requieren de tiempos de administración más cortos.

#### **VI.5.1.3.1.2 Contraindicaciones:**

La tioridazina tiene algunas contraindicaciones como:

##### **VI.5.1.3.1.2.1 Hipersensibilidad al producto:**

Existen personas que no toleran la tioridazina no solo porque les produce mucho efecto anticolinérgico sino porque se sienten mal, con muchos efectos secundarios aunque utilicen dosis bajas. En estos casos no debe utilizarse el producto porque no se lograrán los efectos primarios y no se cumplirá adecuadamente con las indicaciones del médico.

##### **VI.5.1.3.1.2.2. Uso concomitante de otros depresores del sistema nervioso central:**

Si el paciente ingiere concomitantemente otros depresores del sistema nervioso central o alcohol se potencializa el efecto sedante pudiéndose presentar reacciones imprevistas como accidentes de tránsito por no poder establecer la distancia (dismetría) o cuadros más severos como depresión cardio respiratoria con paro cardiaco y muerte.

##### **VI.5.1.3.1.2.3 Antecedentes de reacciones alérgicas con otras fenotiazinas:**

Las fenotiazinas pueden dar reacciones alérgicas cruzadas porque las produce el núcleo fenotiazínico que es común en todas ellas. Cuando se ha experimentado una alergia a la clorpromazina o la trifluoperazina debe tratar de sustituirse por un antipsicótico de otro grupo químico.

##### **VI.5.1.3.1.2.4 Antecedentes de hipotensión arterial:**

La tioridazina produce un efecto bloqueador  $\alpha$  adrenérgico muy intenso que puede producir hipotensión arterial. Si el paciente es habitualmente hipotenso, lo más probable es que no tolere el medicamento. Por el contrario, las personas que sufren de hipertensión arterial pueden verse aliviadas por el mismo efecto.

##### **VI.5.1.3.1.2.5 Discrasias sanguíneas:**

La tioridazina, al igual que todas las fenotiazinas puede producir depresión de la médula ósea. Como consecuencia de esta acción puede presentarse leucopenia con y sin agranulocitosis que puede llegar a ser mortal si no se detecta a tiempo. En vista de lo anterior es preferible no usarla en un paciente que ha tenido leucopenias por otros medicamentos como la carbamacepina o el cloramfenicol.

##### **VI.5.1.3.1.2.6 Insuficiencia hepática o renal:**

Cuando existe una insuficiencia hepática o renal demostrada por exámenes de laboratorio, se presenta una dificultad para metabolizar este producto por lo que tiende a acumularse en el organismo.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Al producirse esta acumulación, se presentan efectos secundarios que pueden ir aumentando en intensidad hasta llegar a producir estados confusionales o comatosos por lo que debe utilizarse en dosis muy pequeñas o evitarse su uso.

#### **VI.5.1.3.1.2.7 Embarazo y lactancia:**

El embarazo es un periodo en donde debe evitarse el uso de medicamentos, especialmente durante el primer trimestre del embarazo. No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas aunque tampoco se ha asociado a malformaciones congénitas. Por ser un antipsicótico y después de obtener el consentimiento informado por parte de la mujer, se podría usar después del primer trimestre cuando la relación riesgo beneficio lo justifique. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

#### **VI.5.1.3.1.2.8 Personas que requieren un alto grado de alerta:**

ta:

En personas que requieren mantener un alto grado de alerta como ocurre en los conductores de camiones o los que manejan máquinas peligrosas, pueden quedarse dormidos sin darse cuenta y podrán sufrir un accidente. En estos casos es preferible incapacitarlos mientras el tratamiento está en fases iniciales o hasta que la seguridad de que no los seda mucho se ha establecido.

#### **VI.5.1.3.1.2.9 Enfermedades cardiovasculares severas:**

La tioridazina, al igual que la mayoría de las otras fenotiazinas, puede inducir cambios benignos de la repolarización como prolongación del intervalo Q-T, aplanamiento de la onda T y la aparición de una onda U lo que puede empeorar la condición clínica del paciente. Sin embargo, lo que más preocupa es la capacidad de producir arritmias que puede llegar a ser fatales en estos pacientes.

#### **VI.5.1.3.1.2.8 Glaucoma o hipertrofia prostática:**

En estos casos, al igual que en el estreñimiento crónico debe evitarse el uso de tioridazina ya que es la fenotiazina que tiene mayor capacidad para producir efectos anticolinérgicos.

#### **VI.5.1.3.1.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas son:

##### **VI.5.1.3.1.3.1 Efectos anticolinérgicos:**

Se deben a su afinidad por el receptor muscarínico a la acetilcolina. Ocasiona síntomas como: sequedad de boca que se puede combatir mascando chicle de menta o tomando agua con frecuencia; obstrucción nasal que puede ocasionar voz nasal o ronquidos en las noches. Se combate con descongestionantes nasales como Afrín®, Otrivina®. Estreñimiento que se puede controlar ingiriendo alimentos que contengan abundante fibra como papaya, naranja, el salvado de trigo además de ingerir al menos 6 vasos de agua al día. Si es muy severo puede llegar a producir un síndrome de seudo obstrucción. Crisis de glaucoma agudo por aumento súbito de la presión intraocular por lo que de inmediato debe ser referido a un oftalmólogo. Taquicardia refleja que puede llegar a ser de 110 latidos por minuto. Se puede corregir dando atenolol 100 mg al desayuno. Visión borrosa que mejora al disminuir la dosis.

##### **VI.5.1.3.1.3.2 Sedación:**

Puede presentarse a cualquier hora del día. Generalmente es más intensa después de media hora de haber ingerido la medicación. Se puede controlar administrando sólo una dosis baja al acostarse durante 15 días para que el organismo desarrolle tolerancia. Posteriormente se puede ir incrementando la dosis. Se puede disminuir la dosis pero manteniendo siempre una dosis terapéutica. Se puede administrar concomitantemente un estimulante suave del sistema nervioso central como té o café y esto contrarresta la sedación pero no elimina el efecto principal. También fraccionando la dosis total del día en  $\alpha$  de la dosis al levantarse y  $\beta$  al acostarse se logra disminuir la intensidad de la somnolencia. Si todas es-

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

tas medidas fallan hay que suspender el psicofármaco y cambiarlo por uno menos sedante, tipo trifluoperazina o perfenazina.

#### VI.5.1.3.1.3.3 Extrapiramidalismo:

Las reacciones extrapiramidales que pueden producir los antipsicóticos clásicos son similares en sus manifestaciones y se encuentran en el punto VI.5.1.1.3.6.

#### VI.5.1.3.1.3.4 Hipotensión ortostática:

Se caracteriza porque cuando el paciente cambia de posición súbitamente, sentándose cuando está acostado o poniéndose de pie, la presión arterial disminuye en más 20 mm de mercurio la sistólica o 10 mm la diastólica. Esto se debe al bloqueo ganglionar simpático paravertebral que hace que la reacción vasoconstrictiva periférica se retrase produciendo mareo, sensación de desmayo, visión borrosa. En estos casos hay que disminuir la dosis y si no cede se debe cambiar el medicamento.

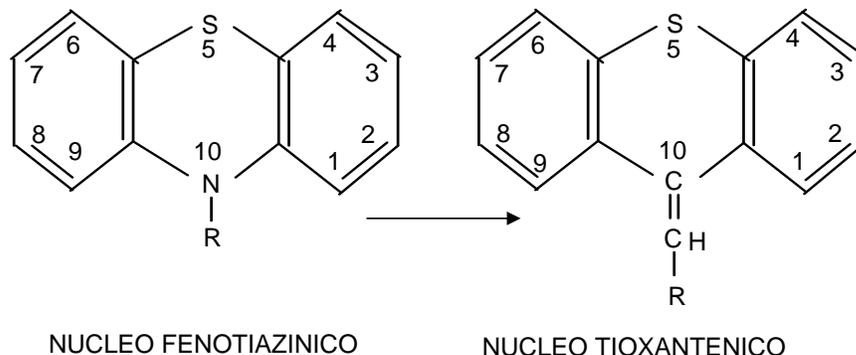
Menos frecuentemente se pueden presentar: retinopatía pigmentaria, estados confusionales nocturnos, reacciones psicóticas, disquinesia tardía si se administra durante tiempo prolongado, reacciones paradójicas, mareo, náusea, vómito, leucopenia con y sin agranulocitosis, falsos positivos en pruebas de embarazo, reacciones alérgicas en piel (Internet Mental Health: Monografía del producto, página 5).

#### VI.5.1.3.1.3.5 Síndrome de impregnación maligna:

Ver punto VI.5.1.1.2.3.4.

#### VI.5.2 Tioxantenos:

Se sintetizaron a partir de las fenotiazinas al sustituir el N en posición 10 por un carbono seguido de un doble enlace. En la siguiente figura se pueden comparar ambas estructuras:



#### Capítulo VI, Figura # 5: relaciones entre el anillo fenotiazínico y el tioxanténico.

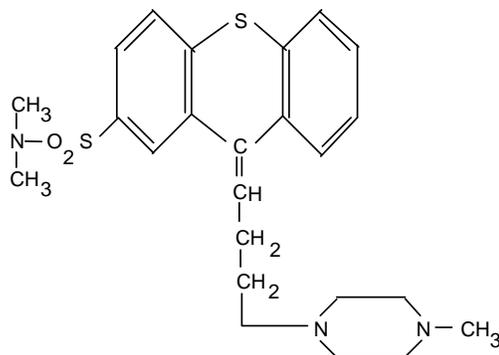
Esto hizo que se perdiera algo de potencia antipsicótica pero que se lograran menos reacciones adversas de tipo extrapiramidal y anticolinérgico. Se ha mencionado que estas sustancias favorecen la rehabilitación y resocialización del paciente esquizofrénico crónico y que además poseen un leve efecto antidepressivo.

#### VI.5.2.1 Tiotixeno:

Es el tioxanteno que más se ha utilizado en Costa Rica. Produce menos extrapiramidalismo que las fenotiazinas. Tiene algunas similitudes químicas y farmacológicas con las fenotiazinas piperazínicas particularmente la perfenazina.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce con el nombre comercial de Navane®. En este momento sólo se encuentra en la Caja Costarricense de Seguro Social. Viene en tabletas de 10 mg.

#### VI.5.2.1.1 Indicaciones:

El tiotixeno tiene las siguientes indicaciones:

##### VI.5.2.1.1.1 Esquizofrenia crónica:

El las formas crónicas cuando ya se ha establecido que este producto es efectivo, puede utilizarse durante mucho tiempo ya que es bien tolerado o cuando el paciente es sensible al efecto extrapiramidal de otros antipsicóticos. La dosis usual varía entre 20 y 30 mg / día. No existe en presentación parenteral.

##### VI.5.2.1.1.2 Cuadros psicóticos en retardo mental:

Los paciente con retardo mental, por lo general no necesitan un antipsicótico incisivo para controlar sus manifestaciones ya que le pueden ocasionar más reacciones adversas. La dosis es similar a la del punto anterior. Suele ocurrir que requieren de tiempos de administración más cortos.

#### VI.5.2.1.2 Contraindicaciones:

El tiotixeno tiene algunas contraindicaciones como:

##### VI.5.2.1.2.1 Hipersensibilidad al producto:

Existen personas que no toleran el tiotixeno no solo porque les produce una sensación desagradable sino porque se sienten mal, con muchos efectos secundarios aunque utilicen dosis bajas. En estos casos no debe utilizarse el producto porque no se lograrán los efectos primarios y no se cumplirá adecuadamente con las indicaciones del médico.

##### VI.5.2.1.2.2. Uso concomitante de otros depresores del sistema nervioso central:

Si el paciente ingiere concomitantemente otros depresores del sistema nervioso central o alcohol se potencializa el efecto sedante pudiéndose presentar reacciones imprevistas como accidentes de tránsito o cuadros más severos como sedación marcada hasta llegar a la depresión cardio respiratoria con paro cardiaco y muerte.

##### VI.5.2.1.2.3 Embarazo y lactancia:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

El embarazo es un periodo en donde debe evitarse el uso de medicamentos, especialmente durante el primer trimestre del embarazo. No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas aunque tampoco se ha asociado a malformaciones congénitas. Por ser un antipsicótico y después de obtener el consentimiento informado por parte de la mujer, se podría usar después del primer trimestre cuando la relación riesgo beneficio lo justifique. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

#### **VI.5.2.1.2.4 Personas que requieren un alto grado de alerta:**

En personas que requieren mantener un alto grado de alerta como ocurre en los conductores de camiones o los que manejan máquinas peligrosas, pueden quedarse dormidos sin darse cuenta y podrían sufrir un accidente. En estos casos es preferible incapacitarlos mientras el tratamiento está en fases iniciales o hasta que la seguridad de que no los seda mucho se ha establecido.

#### **VI.5.2.1.2.5 Niños menores de 12 años:**

La seguridad del producto en esta población no ha sido establecida (Internet Mental Health: Monografía del producto, página 2).

#### **VI.5.2.1.2.6 Pacientes con antecedentes de epilepsia:**

Este producto puede bajar el umbral a las crisis convulsivas por lo que puede ocasionar convulsiones en un paciente compensado previamente. Ajustando las dosis de los anticonvulsivantes y observando la evolución clínica se puede usar.

#### **VI.5.2.1.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas son:

##### **VI.5.2.1.3.1 Sedación:**

Puede presentarse a cualquier hora del día. Generalmente es más intensa después de media hora de haber ingerido la medicación. Se puede controlar administrando sólo una dosis baja al acostarse durante 15 días para que el organismo desarrolle tolerancia. Posteriormente se puede ir incrementando la dosis. Se puede disminuir la dosis pero manteniendo siempre una dosis terapéutica. Se puede administrar concomitantemente un estimulante suave del sistema nervioso central como té o café y esto contrarresta la sedación pero no elimina el efecto principal. También fraccionando la dosis total del día en  $\alpha$  de la dosis al levantarse y  $\beta$  al acostarse se logra disminuir la intensidad de la somnolencia. Si todas estas medidas fallan hay que suspender el psicofármaco y cambiarlo por uno menos sedante, tipo trifluoperazina o perfenazina.

##### **VI.5.2.1.3.2 Extrapiramidalismo:**

Las reacciones extrapiramidales que pueden producir los antipsicóticos clásicos son similares en sus manifestaciones y se encuentran en el punto VI.5.1.1.3.6. Se han observado efectos extrapiramidales en recién nacidos de madres que han estado tomando el producto durante el embarazo (Internet Mental Health: Monografía del Producto, página 3).

##### **VI.5.2.1.3.3 Efectos anticolinérgicos:**

Se deben a su afinidad por el receptor muscarínico a la acetilcolina. Ocasiona síntomas como: sequedad de boca que se puede combatir mascando chicle de menta o tomando agua con frecuencia; obstrucción nasal que puede ocasionar voz nasal o ronquidos en las noches. Se combate con descongestionantes nasales como Afrín®, Otrivina®. Estreñimiento que se puede controlar ingiriendo alimentos que contengan abundante fibra como papaya, naranja, el salvado de trigo además de ingerir al menos 6 vasos de agua al día. Si es muy severo puede llagar a producir un síndrome de seudo obstrucción. Crisis de glaucoma agudo por aumento súbito de la presión intraocular por lo que de inmediato debe ser

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

referido a un oftalmólogo. Taquicardia refleja que puede llegar a ser de 110 latidos por minuto. Se puede corregir dando atenolol 100 mg al desayuno. Visión borrosa que mejora al disminuir la dosis.

Menos frecuentemente se puede presentar: Galactorrea, amenorrea, falsos positivos en pruebas de embarazo, rash, prurito, urticaria, hipo o hiperglicemia, cambios no específicos en el EKG.

#### **VI.5.2.2 Zuclopentixol:**

Este producto ha demostrado tener afinidad por los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> y por los 5HT<sub>2</sub> lo que le confiere un perfil de acción similar al que poseen los antipsicóticos atípicos redundando en una menor probabilidad de dar extrapiramidalismo y un mayor efecto sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia.

El zuclopentixol, cuya fórmula estructural no ha sido posible conseguir, está disponible en Canadá con los nombres de (Clopixol®) en tabletas de 10, 25 y 40 mg; en inyección acuosa (Clopixol Acuphase®) con 50 mg / ml y en forma de decanoato (Clopixol Depot®) de 200 mg / ml y 500 mg / dl.

##### **VI.5.2.2.1 Indicaciones:**

El zuclopentixol tiene las siguientes indicaciones:

###### **VI.5.2.1.1 Esquizofrenia aguda y crónica:**

Este producto es efectivo tanto en la forma aguda como en la esquizofrenia crónica. En la forma aguda, se prefiere la presentación en tabletas. La dosis usual varía entre 20 y 80 mg / día. En las formas crónicas cuando ya se ha establecido que este producto es efectivo, puede utilizarse en una sola dosis durante el día o en la presentación de depósito.

##### **VI.5.2.2.2 Contraindicaciones:**

Está contraindicado en la intoxicación aguda por alcohol, con el uso concomitante de depresores del SNC, en personas que requieren un alto grado de alerta para desempeñar un trabajo.

##### **VI.5.2.2.3 Reacciones adversas:**

La principal reacción adversa es la somnolencia, pero se puede presentar además: fatiga, ansiedad, nerviosismo, insomnio, extrapiramidalismo, efectos anticolinérgicos, hipotensión arterial.

#### **VI.5.3 Butirofenonas:**

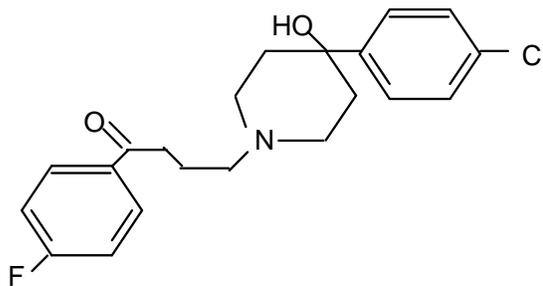
Fueron descubiertas accidentalmente por el Dr. Jansen cuando estaba tratando de encontrar un analgésico con mayor potencia que la meperidina (Demerol®) y en lugar de obtener un analgésico, obtuvo un producto con propiedades antipsicóticas que produce menos efectos extrapiramidales que las fenotiazinas.

En Costa Rica existen sólo dos butirofenonas en el comercio, el haloperidol y el dehidrobenzperidol.

##### **VI.5.3.1 Haloperidol:**

Fue el primer representante de este grupo que se sintetizó.

Tiene una estructura química diferente de los grupos de los antipsicóticos anteriores y es la siguiente:



Se conoce con el nombre comercial de Haldol® y viene en tabletas de 5 mg, ampollas de 5 mg para uso intramuscular y en gotas 20 gotas = 2 mg. En otros países existe en la forma de Decanoato de Haldol® en 50 y 100 mg por cc.

Se absorbe rápidamente por vía oral y los niveles plasmáticos más elevados se alcanzan de las 2 a las 6 horas. Los niveles plasmáticos alcanzan una meseta a las 72 horas y luego disminuyen lentamente. Se distribuye en todos los tejidos del organismo acumulándose mayormente en el hígado. Cuando se ha estado ingiriendo en forma continua, se pueden obtener metabolitos urinarios inactivos hasta 1 mes después de la suspensión del tratamiento, lo que implica que en tratamientos prolongados se puede dar en una sola dosis diaria.

La ventaja de este producto en gotas es que es incoloro e insípido por lo que se puede dar junto con alimentos líquidos, a pacientes renuentes a aceptar tratamiento o para provocar extrapiramidalismo y así atraer a consulta a un paciente que no tiene conciencia de enfermedad. Este recurso se utiliza en alcohólicos sin insight o en cuadro maniacaes que son egosintónicos y no motivan al paciente a ponerse en tratamiento. Produce menos extrapiramidalismo que las fenotiazinas piperazínicas. A partir del haloperidol se han sintetizado varias butirofenonas, sin embargo existen pocas en uso clínico.

#### VI.5.3.1.1 Indicaciones:

El haloperidol tiene las siguientes indicaciones:

##### VI.5.3.1.1.1 Esquizofrenia aguda y crónica:

Es un antipsicótico muy utilizado en nuestro Hospital. En la forma aguda, especialmente si se presentan muchas alucinaciones o si se presentan cuadros de agitación que constituyen una verdadera emergencia. En estos casos se utiliza la presentación de ampollas, 1 o 2 ampollas IM cada 6 u 8 horas. Frecuentemente se asocia a Fenergán® ampollas de 50 mg para potencializar su efecto sedante u como antiparkinsoniano. Cuando se ha estabilizado el cuadro clínico, se pasa a tabletas de 5 mg 2 bid o 1 am y 2 hs.

##### VI.5.3.1.1.2 Pacientes sin conciencia de enfermedad:

En estos casos se utiliza la presentación en gotas ya que son inodoras e incoloras y se pueden mezclar con cualquier líquido frío o caliente. Se utiliza a una dosis de 15 a 25 gotas tid. Esto va a ocasionar que se presenten algunos síntomas extrapiramidales que son egodistónicos, lo que hace que el paciente decida buscar ayuda con lo que se puede iniciar un tratamiento apropiado.

##### VI.5.3.1.1.3 Trastorno afectivo bipolar:

Especialmente las crisis maniacaes responden bien al haloperidol IM. Cuando ya se ha logrado estabilizar, usualmente en 3 o 4 días, se pasa a la forma oral en dosis de 10 a 30 mg / día. Debe tenerse presente que los pacientes con trastornos afectivos son más propensos a desarrollar disquinesia tardía por lo que se prefiere usarlo en dosis menores que en esquizofrénicos y durante tiempos más cortos.

##### VI.5.3.1.1.4 Psicosis por drogas:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Los cuadros agudos con agitación se manejan con medicación parenteral a las dosis de 1 o 2 ampollas IM cada 6 a 8 horas dependiendo de la intensidad de la agitación. Cuando ya se han logrado calmar y aceptan medicación oral, de pasa a tabletas de 5 mg 1 o 2 bid o tid.

#### **VI.5.3.1.1.5 Psicosis en pacientes con retardo mental:**

Los cuadros agudos con agitación se manejan con medicación parenteral a las dosis de 1 o 2 ampollas IM cada 6 a 8 horas dependiendo de la intensidad de la agitación. Cuando ya se han logrado calmar y aceptan medicación oral, de pasa a tabletas de 5 mg 1 o 2 bid o tid. También podrían pasarse a tioridazina 100 mg bid o tid.

#### **VI.5.3.1.2 Contraindicaciones:**

El haloperidol tiene algunas contraindicaciones como:

##### **VI.5.3.1.2.1 Estados comatosos:**

En estados comatosos bien sea por traumas craneales o por enfermedades metabólicas terminales, está contraindicado su uso.

##### **VI.5.3.1.2.2 Uso concomitante de otros depresores del sistema nervioso central:**

Si el paciente ingiere concomitantemente otros depresores del sistema nervioso central o alcohol se potencializa el efecto sedante pudiéndose presentar reacciones imprevistas como accidentes de tránsito por no poder establecer la distancia (dismetría) o cuadros más severos como depresión cardio respiratoria con paro cardiaco y muerte.

##### **VI.5.3.1.2.3 Adultos mayores con enfermedad de Parkinson:**

En estos casos el medicamento puede producir cuadros de extrapiramidalismo severo por lo que no se aconseja su uso. Es preferible manejarlos con antipsicóticos atípicos como la olanzapina o la quetiapina.

##### **VI.5.3.1.2.4 Niños menores de 13 años:**

La seguridad en este grupo etario no se ha establecido por lo que no debe utilizarse.

##### **VI.5.3.1.2. Discrasias sanguíneas:**

El haloperidol, al igual que las fenotiazinas puede producir depresión de la médula ósea. Como consecuencia de esta acción puede presentarse leucopenia con y sin agranulocitosis que puede llegar a ser mortal si no se detecta a tiempo. En vista de lo anterior es preferible no usarla en un paciente que ha tenido leucopenias por otros medicamentos como la carbamacepina o el cloranfenicol.

##### **VI.5.3.1.2.6 Insuficiencia hepática o renal:**

Cuando existe una insuficiencia hepática o renal demostrada por exámenes de laboratorio, se presenta una dificultad para metabolizar este producto por lo que tiende a acumularse en el organismo.

Al producirse esta acumulación, se presentan efectos secundarios que pueden ir aumentando en intensidad hasta llegar a producir estados confusionales o comatosos por lo que debe evitarse su uso.

##### **VI.5.3.1.2.7 Embarazo y lactancia:**

El embarazo es un periodo en donde debe evitarse el uso de medicamentos, especialmente durante el primer trimestre del embarazo. No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas aunque tampoco se ha asociado a malformaciones congénitas. Por ser un antipsicótico y después de obtener el consentimiento informado por parte de la mujer, se podría usar después

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

del primer trimestre cuando la relación riesgo beneficio lo justifique. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

#### **VI.5.3.1.2.8 Personas que requieren un alto grado de alerta:**

En personas que requieren mantener un alto grado de alerta como ocurre en los conductores de camiones o los que manejan máquinas peligrosas, pueden quedarse dormidos sin darse cuenta y podrán sufrir un accidente. En estos casos es preferible incapacitarlos mientras se inicia el tratamiento y se tiene la seguridad de que no los seda mucho.

#### **VI.5.3.1.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas son:

##### **VI.5.3.1.3.1 Extrapiramidalismo:**

Las reacciones extrapiramidales usualmente están relacionadas con la dosis del producto y su severidad tiende a disminuir con el transcurso del tiempo o si se reduce la dosis. Esta reacción es similar a la que pueden producir los antipsicóticos clásicos y se encuentran en el punto VI.2.7

##### **VI.5.3.1.3.2 Efectos anticolinérgicos:**

Se deben a su afinidad por el receptor muscarínico a la acetilcolina. Ocasiona síntomas como: sequedad de boca que se puede combatir mascando chicle de menta o tomando agua con frecuencia; obstrucción nasal que puede ocasionar voz nasal o ronquidos en las noches. Se combate con descongestionantes nasales como Afrín®, Otrivina®. Estreñimiento que se puede controlar ingiriendo alimentos que contengan abundante fibra como papaya, naranja, el salvado de trigo además de ingerir al menos 6 vasos de agua al día. Si es muy severo puede llegar a producir un síndrome de seudo obstrucción. Crisis de glaucoma agudo por aumento súbito de la presión intraocular por lo que de inmediato debe ser referido a un oftalmólogo. Taquicardia refleja que puede llegar a ser de 110 latidos por minuto. Se puede corregir dando atenolol 100 mg al desayuno. Visión borrosa que mejora al disminuir la dosis.

##### **VI.5.3.1.3.3 Sedación:**

Puede presentarse a cualquier hora del día. Generalmente es más intensa después de media hora de haber ingerido la medicación. Se puede controlar administrando sólo una dosis baja al acostarse durante 15 días para que el organismo desarrolle tolerancia. Posteriormente se puede ir incrementando la dosis. Se puede disminuir la dosis pero manteniendo siempre una dosis terapéutica. Se puede administrar concomitantemente un estimulante suave del sistema nervioso central como té o café y esto contrarresta la sedación pero no elimina el efecto principal. También fraccionando la dosis total del día en  $\alpha$  de la dosis al levantarse y  $\beta$  al acostarse se logra disminuir la intensidad de la somnolencia. Si todas estas medidas fallan hay que suspender el psicofármaco y cambiarlo por uno menos sedante.

##### **VI.5.3.1.3.4 Hipotensión ortostática:**

Se caracteriza porque cuando el paciente cambia de posición súbitamente, sentándose cuando está acostado o poniéndose de pie, la presión arterial disminuye en más 20 mm de mercurio la sistólica o 10 mm la diastólica. Esto se debe al bloqueo ganglionar simpático paravertebral que hace que la reacción vasoconstrictiva periférica se retrase produciendo mareo, sensación de desmayo, visión borrosa. En estos casos hay que disminuir la dosis y si no cede se debe cambiar el medicamento.

##### **VI.5.3.1.3.5 Síndrome de impregnación maligna:**

Ver punto VI.5.1.1.2.3.4.

Menos frecuentemente se pueden presentar: leucopenia con y sin agranulocitosis, aumento de peso, hipertensión arterial, prolongación del intervalo QT, insomnio, reacciones depresivas, inquietud,

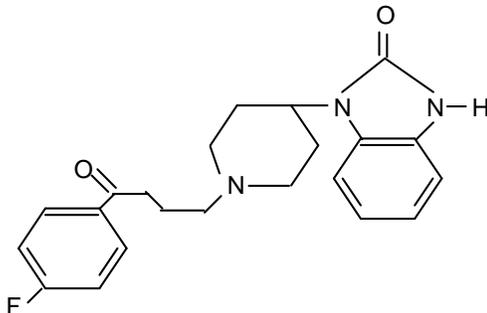
**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

ansiedad, galactorrea, amenorrea, ginecomastia, impotencia, náusea, vómito, reacciones alérgicas en piel, cambios en la glicemia.

### VI.5.3.2 Dehidrobenzperidol:

Lo usan principalmente los anestesiólogos para producir neurolepto analgesia.

Su fórmula estructural es la siguiente:

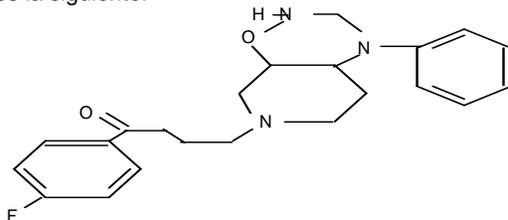


El dehidrobenzperidol se conoce con el nombre comercial de Droperidol ® y viene únicamente en una presentación de amp de 2 ml con 5 mg de la sustancia activa. Este producto ha sido utilizado con éxito para calmar pacientes agitados en dosis de 1 amp IM cada 8 horas (Alfaro, 1988). Sus contraindicaciones y reacciones adversas son similares a las del haloperidol.

### VI.5.3.3 Spiperone:

Es una sustancia experimental que no ha salido al comercio. Su importancia reside en que se utiliza en investigación como radioligando para identificar los receptores a las butirofenonas.

Su fórmula estructural es la siguiente:



### VI.5.4 Derivados dibenzodiazepínicos:

Contienen en su estructura molecular un anillo bencénico unido a uno benzodiazepínico. El único representante en nuestro medio es la clozapina.

#### VI.5.4.1 Clozapina:

Constituye el primer antipsicótico atípico que se sintetizó. Se denominan atípicos ya que prácticamente no producen extrapiramidalismo. Se ha postulado que puede ser útil en el tratamiento de la disquinesia tardía ya que tiene un efecto bloqueador de los receptores 5HT<sub>2</sub> (Ereshefky, 1993) y que incluso puede prevenir el extrapiramidalismo que producen los otros antipsicóticos. Se comenzó a utilizar en clínica en 1974 pero en 1976 fue retirado del mercado debido a que se presentaron 8 muertes por agranulocitosis en Finlandia y mientras se aclaraba el panorama, la compañía productora lo retiró, para volverla a introducir en el mercado Norteamericano en 1990. Su acción sobre los receptores de la dopamina

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

es diferente a la de otros neurolepticos ya que se liga no sólo a los receptores  $D_2$  como lo hacen los otros antipsicóticos, sino que también a los receptores de tipo  $D_4$  que no están tan vinculados al sistema extrapiramidal y que están relacionados con los procesos de pensamiento.

Posee una alta afinidad por los receptores  $5HT_2$ , incluso mayor que la que posee por los receptores dopaminérgicos, lo que hace que tenga un efecto terapéutico sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia ya que liberan a las neuronas nigroestriatales de la inhibición serotoninérgica (Ereshefky, 1993).

Además aumenta la síntesis de D lo que produce un aumento de la misma en el cuerpo estriado, evitando que aparezcan los fenómenos extrapiramidales.

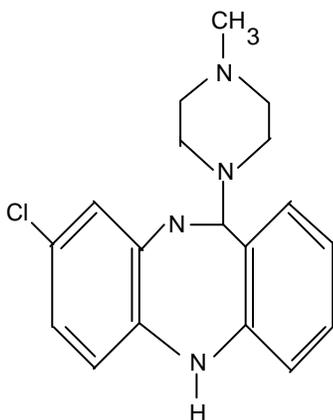
Comparada con otros antipsicóticos atípicos, produce poca elevación de la prolactina en sangre (Internet Clozapine: Product Monograph, página 1).

El alimento no interfiere con la absorción del producto. La concentración plasmática del producto muestra una gran variación interpersonal. Está en un 95 % ligada a las proteínas plasmáticas.

El período de latencia es de 10 días aunque se pueden apreciar mejorías importantes antes de ese lapso.

Comparando su potencia con la clorpromazina se ha visto que 100 mg de CPZ equivalen a 75 mg de clozapina.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce con el nombre comercial de Leponex® y se presenta en tabletas de 25 y 100 mg. La dosis diaria varía entre 50 y 400 mg/ día.

#### VI.5.4.1.1 Indicaciones:

Se considera que este producto es el medicamento de referencia de los antipsicóticos atípicos y su principal indicación es la esquizofrenia crónica con muchos síntomas negativos.

##### VI.5.4.1.1.1 Esquizofrenia crónica:

Especialmente la esquizofrenia resistente a los otros antipsicóticos o cuando haya un predominio de síntomas negativos. En estos casos las dosis promedio son del orden de los 300 a 400 mg / día, aunque se han llegado a administrar hasta 800 mg en nuestro Hospital.

##### VI.5.4.1.1.2 Esquizofrénicos sensibles al efecto extrapiramidal:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Existen pacientes que muestran una gran sensibilidad a los efectos extrapiramidales de los otros antipsicóticos y aún a dosis bajas presentan síntomas. En estos casos el uso de clozapina en dosis de 100 a 200 mg / día pueden dar buenos resultados sin dar reacciones extrapiramidales.

#### **VI.5.4.1.1.3 Pacientes con disquinesia tardía:**

Esta es una reacción adversa que se presenta con el uso prolongado de los antipsicóticos y que tiende a ser resistente al tratamiento. Se ha visto que la clozapina en dosis de 50 a 150 mg / día puede aliviar los síntomas de este problema.

#### **VI.5.4.1.1.4 Pacientes con trastornos orgánicos más psicosis:**

Pacientes portadores de demencia senil, demencia multinfarto o enfermedad de Alzheimer pueden presentar trastornos del comportamiento con síntomas de agresividad, irritabilidad, intranquilidad motora, desconfianza y disforia. Estos casos tienden a remitir en forma satisfactoria dando pocos efectos extrapiramidales que son los principales problemas que se presentan con los otros antipsicóticos.

#### **VI.5.4.1.2 Contraindicaciones:**

Dentro de las contraindicaciones de este producto están las siguientes:

##### **VI.5.4.1.2.1 Antecedentes de leucopenia por medicamentos:**

Constituye su principal contraindicación ya que existe una gran probabilidad de que se repita este problema. Dentro de los medicamentos que frecuentemente se asocian a leucopenias están el cloranfenicol, la carbamacepina, otros antipsicóticos. Debe evitarse su uso en estos casos.

##### **VI.5.4.1.2.2 Epilepsia rebelde a tratamiento:**

En estos casos, la clozapina puede bajar el umbral a las crisis convulsivas y puede empeorar el cuadro clínico. Aún en personas sin antecedentes de epilepsia, este medicamento puede producir crisis convulsivas espontáneas.

##### **VI.5.4.1.2.3 Insuficiencia hepática o renal:**

En estos casos se dificulta el metabolismo de la droga y pueden presentarse reacciones por intoxicación.

##### **VI.5.4.1.2.4 Delirium alcohólico:**

En estos casos la clozapina puede acentuar las manifestaciones clínicas. Es preferible usar otros medicamentos para manejar estos casos.

##### **VI.5.4.1.2.5 Enfermedades cardiacas:**

Las enfermedades cardiacas, especialmente las que cursan con arritmias, son una contraindicación para este producto ya que se puede agravar su cuadro clínico.

#### **VI.5.4.1.3 Reacciones adversas:**

Dentro de las reacciones adversas a la clozapina estás las siguientes:

##### **VI.5.4.1.3.1 Leucopenia con o sin agranulocitosis:**

La principal reacción adversa que se puede presentar es la leucopenia con granulocitopenia o agranulocitosis. Se debe a una depresión la médula ósea que ocurre entre el 1 y 2 % de los pacientes tratados (Jeffries, 1993). El manejo de esta reacción es el siguiente:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Fase del problema:	Recuento leucocitario:	Hallazgos clínicos:	Manejo:
Leucopenia leve	Leucocitos total = 3000 a 3499 / mm <sup>3</sup> o neutrófilos segmentados = 1500 a 2000 / mm <sup>3</sup> .	El paciente puede o no presentar síntomas como letargia, fiebre, dolor de garganta y debilidad generalizada.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Monitorear de cerca al paciente.</li> <li>2. Realizar 2 leucogramas por semana.</li> <li>3. Continuar la terapia con Leponex.</li> <li>4. Se puede administrar ácido fólico 5 mg bid y vitamina B<sub>12</sub> 1.000 microgramos IM por semana.</li> <li>5. Carbonato de litio 1 o 2 tabletas de 300 mg / día.</li> </ol>
Leucopenia severa con granulocitopenia.	Leucocitos total: 2000 a 2999 / mm <sup>3</sup> o neutrófilos segmentados: 1000 a 1499 / mm <sup>3</sup> .	El paciente puede o no presentar síntomas clínicos como dolor de garganta y debilidad generalizada.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interrumpir la administración de Leponex.</li> <li>2. Realizar leucogramas diarios.</li> <li>3. Intensificar el monitoreo del paciente.</li> <li>4. El Leponex podría ser reinstaurado una vez que se haya normalizado el leucograma.</li> </ol>
Leucopenia muy severa o agranulocitosis sin complicaciones.	Leucocitos total: < 2000 / mm <sup>3</sup> o neutrófilos segmentados < 1000 / mm <sup>3</sup> .	El paciente puede o no presentar síntomas clínicos. No espere signo de focalización de la infección como exudados en las amígdalas o piuria. Esto en la agranulocitosis no ocurre.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interrumpir el tratamiento con Leponex.</li> <li>2. Hospitalizar al paciente en un centro hospitalario adecuado.</li> <li>3. Debe valorarse conjuntamente con un hematólogo.</li> <li>4. No debe volverse a usar el Leponex.</li> </ol>
Leucopenia muy severa o agranulocitosis complicada	Leucocitos totales < 2000 / mm <sup>3</sup> o neutrófilos segmentados < 1000 / mm <sup>3</sup> .	El paciente muestra evidencias de infección como fiebre, dolor de garganta, letargia, debilidad, malestar general, ulceraciones en piel, etc.	Igual al anterior.

Capítulo VI, Tabla # 1: Manejo de la leucopenia por clozapina.

#### VI.5.4.1.3.2 Crisis convulsivas:

Este medicamento puede disminuir el umbral a las crisis convulsivas por lo que pueden presentarse crisis convulsivas espontáneas sin que el paciente sea epiléptico. Se maneja con anticonvulsivantes como la difenilhidantoina o Epamin® a la dosis de 200 o 300 mg / día. Esta reacción se puede presentar en el 5% de los pacientes (Jeffries, 1993).

#### VI.5.4.1.3.3 Somnolencia:

Se presenta con mucha frecuencia. Su manejo se describe en el punto VI.2.6.

#### VI.5.4.1.3.4 Taquicardia:

Usualmente la frecuencia cardiaca se mantiene entre 100 y 110 latidos por minuto. Usualmente no causa ningún problema pero si el paciente tiene una cardiopatía previa puede ser problemático. Si causara mucha molestia se puede utilizar un betabloqueador como atenolol 100 mg / día.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

**VI.5.4.1.3.5 Sialorrea:**

Se presenta principalmente durante la noche y puede llegar a ser muy molesta por el olor que desprende la saliva acumulada en la almohada. Al reducir la dosis este problema puede controlarse. Si no se logra, puede utilizarse un anticolinérgico para contrarrestarla como la hioscina (Buscapina®) en tabletas de 10 mg 1 o 2 por día.

**VI.5.4.1.3.6 Incontinencia urinaria:**

Es poco frecuente pero muy incómoda para el paciente. Se recomienda disminuir la dosis o asociarla con otro antipsicótico atípico.

**VI.5.4.1.3.7 Estreñimiento:**

Es una de las manifestaciones secundarias a su efecto anticolinérgico. Se recomienda que el paciente ingiera alimentos ricos en fibra como la papaya y el melón. Además debe ingerirse mucho líquido (5 a 6 vasos por día).

**VI.5.5 Derivados dibenzotiazepínicos:**

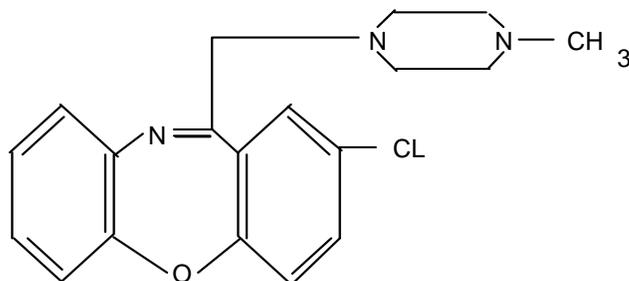
Tienen en su estructura un anillo dibenzotiazepínico constituido por dos anillos bencénicos unidos por un anillo con 7 posiciones, una de las cuales está constituida por un átomo de oxígeno y otra por un nitrógeno. Existen dos representantes de este grupo que son: la clozapina y la quetiapina.

**VI.5.5.1 Loxapina:**

La loxapina es una dibenzotiazepina tricíclica que comparte algunas similitudes en su fórmula estructural con las fenotiazinas y con la amoxapina que es un antidepresivo. Su actividad antipsicótica está entre la clorpromazina y el haloperidol.

Se introdujo en el mercado en el año de 1967 y ha demostrado ser un antipsicótico eficaz.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce con el nombre comercial de Loxitane®. Se presenta en cápsulas de 5, 10, 25 y 50 mg, ampollas de 50 mg / ml. y líquido oral con 25 mg / ml.

**VI.5.5.1.1 Indicaciones:**

Está indicada en las psicosis tanto agudas como crónicas.

**VI.5.5.1.1.1 Esquizofrenia aguda:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

La dosis diaria usual varía entre 20 y 250 mg / día. Tiene un ligero efecto sedante asociado a un efecto incisivo moderado. En Costa Rica no se encuentra disponible pero en los Estados Unidos se utiliza con mucha frecuencia.

#### VI.5.5.1.1.2 Esquizofrenia crónica:

Parece que está más indicada en casos de esquizofrenia crónica ya que tiene un inicio de acción un poco más lento que los demás pero se mantiene a través del tiempo.

Las contraindicaciones y las reacciones secundarias son similares a las de los otros antipsicóticos.

#### VI.5.5.2 Quetiapina:

La quetiapina es un novedoso antipsicótico de la familia de las dibenzotiazepinas, indicado para el tratamiento de la esquizofrenia. Se caracteriza por su eficacia contra los síntomas positivos y negativos de la enfermedad, un nivel de síntomas extrapiramidales similar al que se observa con un placebo independientemente de la dosis y la ausencia de elevación sostenida de la prolactina en sangre. No produce alteraciones en los recuentos leucocitarios por lo que no es necesario realizar biometrías hemáticas sistemáticas. Muestra una eficacia comparable al haloperidol y la clorpromazina. La quetiapina disminuye menos el umbral a las crisis convulsivas que la clorpromazina.

Al igual que la clozapina, la quetiapina se une a una gran variedad de sitios receptores de neurotransmisores, aunque la afinidad de unión relativa de los dos medicamentos depende del receptor. La quetiapina muestra una afinidad máxima por los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos, histaminérgicos  $H_1$  y los receptores sigma ( $\sigma$ ). También presenta una afinidad apreciable por los receptores  $5HT_2$ ,  $\alpha_2$  adrenérgicos,  $D_2$  y en menor grado por los receptores  $5HT_{1a}$  y los receptores  $D_1$ . Carece prácticamente de afinidad por los receptores de benzodiazepina y muscarínicos (a diferencia de la clozapina). Al igual que la clozapina, la quetiapina muestra una mayor afinidad por el receptor  $5HT_2$  que por el receptor  $D_2$ . Se considera que esta propiedad es característica de los antipsicóticos atípicos (Monografía del producto, Laboratorios Zeneca).

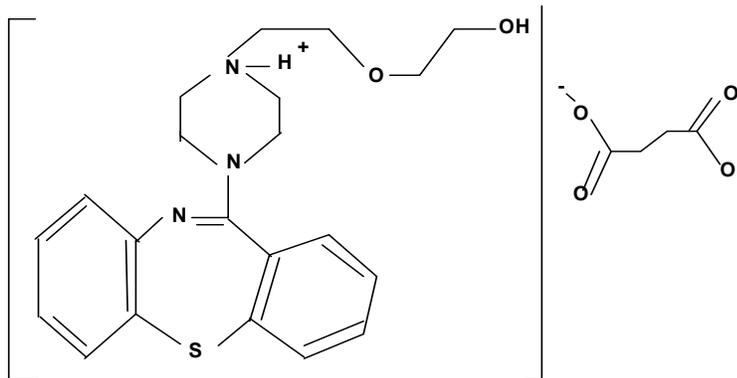
La unión de la quetiapina a las proteínas plasmáticas es solo moderada (83%), por lo que es improbable que desplace de los sitios de unión a los medicamentos que se unen fuertemente a las proteínas como la warfarina.

Parece que, en el ser humano, la concentración de metabolitos activos del producto es baja, por lo que su acción se debe principalmente al compuesto de origen.

La dosis de quetiapina es independiente de variables demográficas como el sexo, la raza, el peso o tabaquismo.

Su fórmula estructural es la siguiente:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**



Su nombre comercial es Seroquel® y se presenta en tabletas de 25, 100 y 200 mg.

#### VI.5.5.2.1 Indicaciones:

La principal indicación es en el manejo de la esquizofrenia.

##### VI.5.5.2.1.1 Esquizofrenia aguda y crónica:

Se puede usar tanto en el primer episodio como en crisis subsecuentes. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 1 tab de 25 mg bid por un día. Luego 2 bid por otro día. Si se presenta somnolencia se espera a que se desarrolle tolerancia. La dosis promedio efectiva es de 400 mg por día. No requiere de los controles hematológicos necesarios para la clozapina. Tiene un moderado efecto sedante que es muy útil para el manejo de pacientes hiperactivos.

##### VI.5.5.2.1.2 Pacientes sensibles al efecto extrapiramidal:

Los pacientes que toleran mal los antipsicóticos convencionales porque le producen extrapiramidalismo pueden considerarse buenos candidatos para este tratamiento en dosis similares a las del punto anterior.

#### VI.5.5.2.2 Contraindicaciones:

Las contraindicaciones de la quetiapina son las siguientes:

##### VI.5.5.2.2.1 Pacientes hipersensibles al producto:

La quetiapina está contraindicada cuando existen pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes del producto.

##### VI.5.5.2.2.2 Pacientes hipotensos:

El producto puede ocasionar descensos de la presión arterial en personas que usualmente manejan cifras bajas de presión arterial, especialmente al inicio del tratamiento. También puede interactuar con medicamentos que prolongan el intervalo QT.

##### VI.5.5.2.2.3 Embarazo y lactancia:

No se ha establecido la seguridad del producto durante el embarazo por lo que se recomienda restringir su uso y preferir otros antipsicóticos que por haber estado durante más tiempo en el mercado se conocen mejor sus efectos en el mismo.

Se desconoce el grado de excreción en la leche materna por lo que debe recomendarse que abandonen la lactancia cuando están tomando quetiapina.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**VI.5.5.2.2.4 Condiciones que requieran un alto grado de vigilia:**

La quetiapina puede producir somnolencia en las fases iniciales de tratamiento por lo que se recomienda evitar el conducir vehículos automotores o manejar máquinas peligrosas.

**VI.5.5.2.3 Reacciones adversas:**

Las reacciones que ocurrieron por lo menos en el 3 % de los pacientes son:

**VI.5.5.2.3.1 Cefalea:**

La cefalea se puede presentar en el 19.4 % de los pacientes. Generalmente es pasajera y cede con algún analgésico como el acetaminofén.

**VI.5.5.2.3.2 Somnolencia:**

La somnolencia se puede presentar en el 18.2 %. Puede manejarse esperando que se desarrolle resistencia o administrando un estimulante suave del sistema nervioso central como la cafeína.

**VI.5.5.2.3.3 Mareo:**

Se presentan en el 7,5 % de los pacientes que ingieren el producto. Al disminuir la dosis tienden a desaparecer.

**VI.5.5.2.3.4 Efectos anticolinérgicos:**

Dentro de ellos tenemos la boca seca que se puede presentar en el 7,1 % de los pacientes. Con el tiempo tiende a desaparecer. Se recomienda el uso de goma de mascar o tomar líquidos con frecuencia. El estreñimiento se presenta en el 5,5 % de los casos. Mejora con la ingesta de abundantes líquidos y alimentos que dejen fibras al ser digeridos como la papaya.

**VI.5.5.2.3.5 Hipotensión postural:**

Se puede presentar en el 5,8 % de los pacientes, especialmente si tienen tendencia a ser hipotensos. Se recomienda que hagan los cambios de posición del cuerpo lentamente, especialmente si se ponen de pie.

**VI.5.5.2.3.6 Extrapiramidalismo:**

Esta reacción se presentó en el 5,1 % de los casos. Se puede manejar con el uso de antiparkinsonianos como el biperideno en dosis de 2 mg bid. Únicamente el 8,6 % de los pacientes tratados con quetiapina requirieron de la adición de un antiparkinsoniano anticolinérgico.

**VI.5.5.2.3.7 Astenia:**

Se presentó en el 4,3 % de los casos. Con el tiempo desaparece aunque se puede reducir la dosis hasta que se desarrolle tolerancia.

**VI.5.6 Derivados indólicos:**

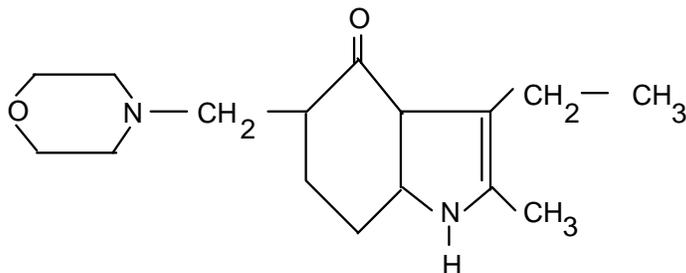
Se denominan así porque contienen en su molécula un anillo indólico.

**VI.5.6.1 Molindona:**

El único representante de este grupo es la molindona.

Su fórmula estructural es la siguiente:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**



Se conoce comercialmente con el nombre de Moban®. Se presenta en tabletas de 5,10, 25, 50 y 100 mg jarabe con 20 mg / cc. En Costa Rica no se encuentra disponible.

#### VI.5.6.1.1 Indicaciones:

Está indicado en la esquizofrenia aguda y crónica. La dosis diaria: 15 - 200 mg / día según la severidad del cuadro y la tolerancia del paciente. Se ha observado que no baja tanto el umbral a las crisis convulsivas como ocurre con los otros antipsicóticos por lo que se puede usar en pacientes epilépticos que presentan un cuadro psicótico asociado.

#### VI.5.6.1.2 Contraindicaciones:

Está contraindicado cuando existe hipersensibilidad al producto o cuando el paciente se encuentra en un estado comatoso.

#### VI.5.6.1.3 Reacciones adversas:

Son similares a las de los otros antipsicóticos.

#### VI.5.7 Derivados difenilbutilpiperidínicos:

Tienen en su estructura dos anillos fenilo unidos a una cadena de cuatro carbonos (butilo) y ésta se une a un anillo piperazínico.

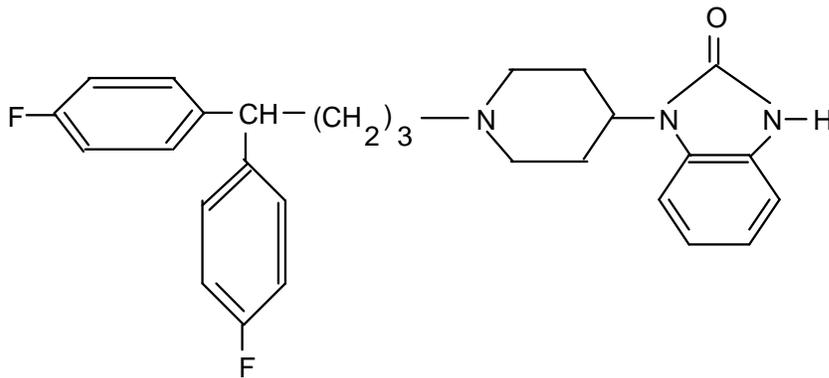
El único representante que hemos tenido en Costa Rica es el pimozide.

#### VI.5.7.1 Pimozide:

Es un antipsicótico que, además de las indicaciones de los otros antipsicóticos, tiene la de ser efectivo en los tics del síndrome de Tourette y en los casos de dismorfofobia (temor irracional a tener una parte del cuerpo deforme o anormal). Da pocas reacciones extrapiramidales.

Su fórmula estructural es la siguiente:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini



Se conoce con el nombre comercial de Orap® y se presenta en tabletas de 1 y 2 mg.

#### VI.5.7.1.1 Indicaciones:

Está indicado en:

##### VI.5.7.1.1.1 Esquizofrenia crónica:

Su principal indicación es la esquizofrenia crónica que no se acompaña de agitación o intranquilidad, ya que ha demostrado tener poco efecto sedante. La dosis diaria usual es de 2 a 4 mg y se puede administrar en una sola toma al desayuno.

##### VI.5.7.1.1.2 Síndrome de Tourette:

En estos casos se ha visto que disminuyen los tics y calma la ansiedad que experimenta el paciente.

##### VI.5.7.1.1.3 Dismorfofobia:

Este es un cuadro poco frecuente en donde el paciente experimenta un temor muy intenso a tener alguna parte de su cuerpo anormal en tamaño o ubicación. Generalmente con las orejas, la nariz, los ojos, el pene o los testículos.

#### VI.5.7.1.2 Contraindicaciones:

Está contraindicada en estados comatosos, insuficiencia hepática o renal, discrasias sanguíneas, cuadros depresivos o en la Enfermedad de Parkinson.

#### VI.5.7.1.3 Reacciones adversas:

Son similares a las de los otros antipsicóticos.

#### VI.5.8 Derivados de la benzamida:

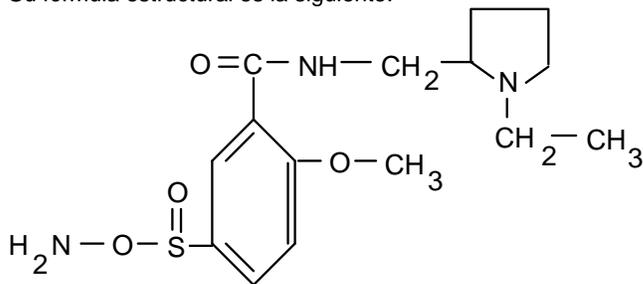
Este grupo de antipsicóticos se originó en el producto antiemético metoclopramida que ha demostrado tener un efecto bloqueador de la D y es capaz de producir extrapiramidalismo. Sin embargo, no posee efecto antipsicótico.

##### VI.5.8.1 Sulpiride:

El primer representante fue el sulpiride.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce comercialmente con el nombre de Dogmatil® y se presenta en cápsulas de 50 mg, tabletas de 200 mg, solución conteniendo 25 mg / cdita y ampollas de 100 mg. También se conoce como Tepavil® que viene únicamente en tabletas de 50 mg.

#### VI.5.8.1.1 Indicaciones:

Tiene la particularidad de ser antidepresivo a dosis bajas y antipsicótico con poder sedante en dosis más altas.

##### VI.5.8.1.1.1 Cuadros depresivos leves:

A dosis bajas actúa como antidepresivo en depresiones que presentan simultáneamente síntomas ansiosos. La dosis usual es de 100 a 150 mg / día.

##### VI.5.8.1.1.2 Esquizofrenia aguda:

En estos casos se puede utilizar el Dogmatil® en ampollas de 100 mg 1 amp im cada 8 horas. Posteriormente se puede pasar a 1 tableta de 200 mg tid. La dosis diaria es de 400 a 800 mg.

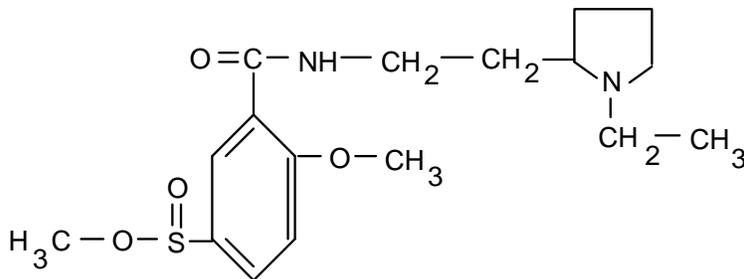
##### VI.5.8.1.1.3 Tinitus:

Algunos pacientes que se quejan de presentar tinitus o ruidos en los oídos, se pueden beneficiar con el sulpiride a dosis de 50 mg bid.

#### VI.5.8.2 Tiapride:

Se lanzó al mercado después del sulpiride. El tiapride tiene poco efecto incisivo y poco poder sedante.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se presenta comercialmente con el nombre de Tiapridal® y viene en tabletas de 100 mg.

#### VI.5.8.2.1 Indicaciones:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Resultó ser activo en el control de movimientos coreiformes de la corea de Huntington, en algunos manierismos y tics, en síndromes dolorosos como cefalea rebelde a tratamiento, en el tratamiento del paciente alcohólico y en la agitación del paciente senil.

#### VI.5.8.2.2 Contraindicaciones:

Está contraindicado en el feocromocitoma, cuando el paciente está ingiriendo levodopa o cuando existe hipersensibilidad al producto.

#### VI.5.8.2.3 Reacciones adversas:

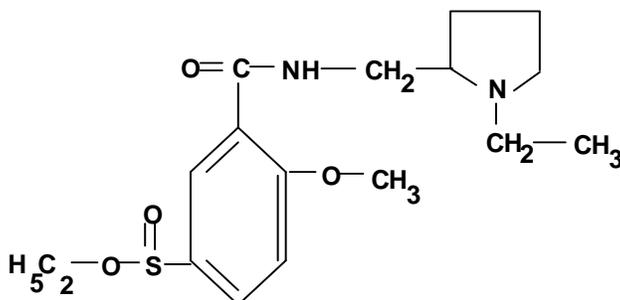
Las principales reacciones adversas son: efectos anticolinérgicos, extrapiramidalismo, hiperprolactinemia

#### VI.5.8.3 Amisulpride:

El Amisulpride es el antipsicótico atípico de más reciente introducción en Costa Rica. No es de la misma familia de los que se han mencionado hasta el momento. Es altamente selectivo por los subtipos de receptores dopaminérgicos  $D_3 / D_2$  y no tiene afinidad por otros receptores lo que le confiere un perfil favorable de efectos adversos. Se une preferencialmente a los receptores dopaminérgicos mesolímbicos lo que le confiere una baja tendencia a provocar síntomas extrapiramidales (Sanofi-Sinthelabo, Monografía del Producto).

Este producto tiene una acción dual. A dosis bajas se une selectivamente a los receptores presinápticos o autorreceptores, reforzando la transmisión dopaminérgica. Esto es predictivo de eficacia en el tratamiento de pacientes con predominio de síntomas negativos. A dosis altas bloquea los receptores post sinápticos localizados en la región límbica, inhibiendo la transmisión dopaminérgica por lo que se modifican los síntomas positivos (Sanofi-Sinthelabo, Monografía del Producto).

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce con el nombre comercial de Deniban® y se presenta en tabletas de 200 mg.

#### VI.5.8.3.1 Indicaciones:

El amisulpride tiene las siguientes indicaciones:

##### VI.5.8.3.1.1 Esquizofrenia aguda:

En estos casos se recomienda utilizar una dosis de 1 tableta bid hasta conocer la tolerancia del paciente hacia el producto. La dosis diaria se puede aumentar hasta 1.200 mg / día. El tratamiento de mantenimiento debe establecerse con la menor dosis efectiva y ajustarla de acuerdo con la respuesta individual.

##### VI.5.8.3.1.2 Esquizofrenia crónica:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

En esquizofrénicos crónicos las dosis de mantenimiento cuando hay predominio de síntomas positivos son usualmente mayores, en el orden de los 400 a 800 mg / día. Cuando hay predominio de síntomas negativos, las dosis son menores entre 100 y 300 mg / día.

#### **VI.5.8.3.1.3 Distimia:**

En un estudio realizado en Torino, Italia (Ravizza, L) con 250 pacientes durante un periodo de seis meses a la dosis de 50 mg / día, se observó que la eficacia comparada con amitriptilina 75 mg / día fue similar (60 % a 62 %). El perfil de efectos secundarios fue muy favorable.

#### **VI.5.8.3.2 Contraindicaciones:**

El Denibán® está contraindicado en los siguientes casos:

##### **VI.5.8.3.2.1 Hipersensibilidad al producto:**

Al igual que en la mayoría de los medicamentos, existen personas que por una idiosincrasia no toleran algunos de los componentes de la fórmula por lo que no se les debe administrar.

##### **VI.5.8.3.2.2 Feocromocitoma:**

Puede agravarse la situación o presentar caídas bruscas de la presión arterial.

##### **VI.5.8.3.2.3 Tumores prolactino dependientes:**

El amisulpride puede elevar los niveles plasmáticos de prolactina por lo que puede agravar las manifestaciones de tumores hipofisarios o cáncer de mama.

##### **VI.5.8.3.2.4 Embarazo y lactancia:**

No hay datos que aseguren la inocuidad de este medicamento en mujeres embarazadas o en período de lactancia por lo que no se recomienda su uso.

##### **VI.5.8.3.2.5 Niños menores de 15 años:**

No existen estudios realizados en este grupo poblacional.

#### **VI.5.8.3.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas reportadas son las siguientes:

##### **VI.5.8.3.3.1 Extrapiramidalismo:**

Por ser una sustancia que bloquea a los receptores dopaminérgicos puede producir extrapiramidalismo en personas sensibles al producto. Se caracteriza por: temblor, rigidez muscular, falta de expresividad facial, movimientos lentos al caminar. Se puede presentar aún con dosis bajas del medicamento, en cuyo caso hay que suspenderlo.

##### **VI.5.8.3.3.2 Hiperprolactinemia:**

Se debe a su efecto bloqueador de los receptores dopaminérgicos hipotalámicos. Se va a manifestar por galactorrea, amenorrea, ciclos anovulatorios y frigidez en la mujer y ginecomastia e impotencia en el hombre. Si se presenta en mujeres jóvenes es preferible suspender la medicación. Este cambio bioquímico es reversible cuando se suspende la medicación.

##### **VI.5.8.3.3.3 Síndrome neuroléptico maligna:**

Como todo neuroléptico, puede presentarse el síndrome neuroléptico caracterizado por: hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad vegetativa, alteración de la conciencia y elevación de la creatina

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

fosfo quinasa (CPK). En estos casos hay que suspender el medicamento y dar tratamiento sintomático en equipo interdisciplinario.

#### VI.5.8.3.4 Hipotensión arterial:

Se han presentado descensos importantes de la presión arterial en algunos pacientes. Si el descenso es muy pronunciado, hay que suspender el tratamiento.

Las reacciones adversas menos frecuentes, del orden de 0,1 a 5 % son: somnolencia, trastornos gastrointestinales, náusea, vómito síntomas anticolinérgicos, hiperprolactinemia, extrapiramidalismo, hipotensión arterial, bradicardia, prolongación del segmento QT y síndrome de impregnación maligna.

#### VI.5.9 Derivados del benzisoxazol:

Constituye el grupo más nuevo de antipsicóticos cuyo único representante hasta este momento es la risperidona que se comenzó a utilizar en clínica en 1986 (Chouinard, página 121, 1994).

##### VI.5.9.1 Risperidona:

Comparte con la clozapina su poca capacidad de producir extrapiramidalismo debido a que tienen poca afinidad por los receptores  $D_2$ . Mientras que los neurolépticos clásicos muestran una ocupación del 70 al 90 % (la flufenazina ocupa > del 95% y el haloperidol al 75 %) (Sigmundson, 1994, página S70) de los receptores de este tipo, la risperidona solo el 60 %. Entre menor sea la capacidad de bloquear a los receptores  $D_2$ , menos efectiva es una sustancia en su capacidad para corregir los síntomas positivos de la esquizofrenia pero produce menos extrapiramidalismo (EPS)

Además, tiene una acción de bloqueo a los receptores  $5-HT_2$  que han sido relacionados con los síntomas negativos de la esquizofrenia por lo que le confiere un mayor espectro de acción, mejorando tanto los síntomas negativos como los positivos en un mayor grado que los neurolépticos clásicos. Esta acción también le confiere cierto efecto antidisquinético, al igual que la clozapina.

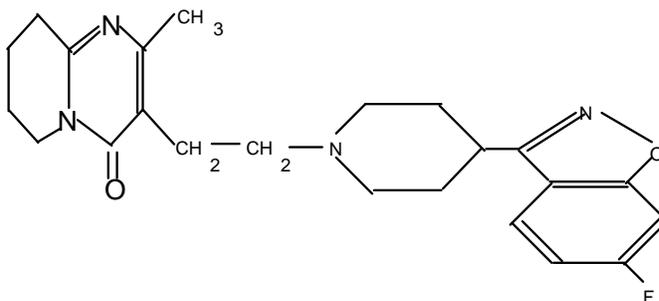
Tiene una poca afinidad por los receptores colinérgicos lo que la diferencia de la clozapina. Es mucho menos potente que el haloperidol en su capacidad para producir catalepsia lo que sugiere una poca probabilidad de producir extrapiramidalismo.

Se ha demostrado que también tiene un efecto antidisquinético, que guarda relación con su capacidad de bloquear los receptores  $5-HT_2$ . No produce la sialorrea que da la clozapina.

Los efectos secundarios más frecuentes con este medicamento son los siguientes: insomnio, agitación, ansiedad, cefalea. Menos frecuentes son: somnolencia, fatiga, mareos, falta de concentración, náusea, disfunción en la erección y en la eyaculación, rinitis y rash.

En dosis altas o en pacientes sensibles, puede producir trastornos en la marcha.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Se conoce en el comercio con el nombre de Risperdal® y se presenta en comprimidos de 1, 2 y 3mg y en solución con un dosímetro que permite medir desde fracciones hasta 1 mg, lo que la hace apropiada para pacientes que tienen dificultad en deglutir o los que fingen que la han tragado. Recientemente se está preparando el lanzamiento de una presentación de depósito diferente a los decanoatos, de aplicación cada quince días IM lo que vendría a favorecer el cumplimiento del tratamiento.

#### **VI.5.9.1.1 Indicaciones:**

Su principal indicación es en la esquizofrenia.

##### **VI.5.9.1.1.1 Esquizofrenia aguda y crónica:**

Se ha demostrado que es efectiva en la esquizofrenia tanto aguda como crónica y es efectiva tanto en los síntomas agudos como crónicos de la misma. Las dosis usuales fluctúan entre 4 y 8 mg / día.

##### **VI.5.9.1.1.2 Cuadros maniacales:**

Se ha visto que este tipo de pacientes responden bien al tratamiento con risperidona. Si se encuentra en una situación de emergencia, es preferible utilizar otros medicamentos por vía parenteral como el haloperidol y cuando la situación esté bajo control, se pasa a risperidona. Las dosis usuales son similares que en la esquizofrenia.

##### **VI.5.9.1.1.3 Psicosis en pacientes seniles:**

Los pacientes seniles son muy sensibles a los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos clásicos por lo que el uso de la risperidona en la forma líquida es muy útil. La dosis usual es de 1 ml (1 mg) bid o tid.

#### **VI.5.9.1.2 Contraindicaciones:**

Está contraindicada en:

##### **VI.5.9.1.2.1 Hipersensibilidad al producto:**

Existen personas que no pueden tomar el producto porque les producen muchos efectos colaterales o se sienten mal en forma inespecífica por lo que no se les puede administrar.

##### **VI.5.9.1.2.2 Trastornos cardiovasculares:**

Puede producir hipotensión ortostática, arritmias y bloqueo A-V de primer grado por lo que debe evitarse su uso en este grupo de personas.

##### **VI.5.9.1.2.3 Embarazo y lactancia:**

No existe suficiente evidencia de que su uso durante el embarazo y la lactancia sea seguro por lo que debe evitarse.

#### **VI.5.9.1.3 Reacciones adversas:**

Puede producir las siguientes reacciones:

##### **VI.5.9.1.3.1 Síndrome neuroléptico maligna:**

Es un cuadro poco frecuente (0.2-0.5 %) que se presenta entre los 3 y los 9 días después de haber iniciado el tratamiento con neurolépticos (Pearlman, 1986)

Se caracteriza por presentar alteraciones neuropsiquiátricas y autonómicas, entre las que se encuentran: cuadro extrapiramidal progresivo con marcada rigidez muscular que hace ver al paciente braquidquinético, inmóvil, catatónico, disártrico, disfágico, incapaz de deglutir las secreciones (Lazarus, 1986,

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

pag 670); alteración de la conciencia que puede llegar al estupor y al coma, taquipnea, hipertermia de 41 ° C, hipertensión arterial lábil, taquicardia, palidez, diaforesis profusa e incontinencia urinaria.

Los hallazgos de laboratorio no son relevantes y sirven para diferenciar el cuadro de otras condiciones infecciosas o tóxicas. Se ha encontrado elevaciones de la CPK, leucocitosis y las enzimas hepáticas.

Las complicaciones que se pueden presentar son: tromboembolismo, neumonía por aspiración, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular difusa, trastornos hidroelectrolíticos y cuadros infecciosos (Lazarus, 1986)

El tratamiento consiste en suspender la medicación neuroléptica y brindar tratamiento sintomático. Hay que corregir los trastornos hidroelectrolíticos, controlar la temperatura corporal y mantener una buena oxigenación. Se ha mencionado el uso de agonistas de la dopamina como beneficiosos, tales como la amantadina (Symmetrel ®) 100 mg bid o tid y la bromocriptina (Parlodel ®) 5 a 30 mg / día.

Durante todo el tiempo que dure esta reacción debe hacerse un monitoreo frecuente del paciente ya que la condición clínica puede variar de un momento a otro por lo que el tratamiento debe ajustarse a estos cambios o de lo contrario puede ser contraproducente.

#### **VI.5.9.1.3.2 Insomnio:**

En algunos estudios se reporta una frecuencia de 26 % de insomnio en los pacientes estudiados. En estos casos, el medicamento se puede administrar después del desayuno y el almuerzo, controlándose este problema.

#### **VI.5.9.1.3.3 Agitación:**

Se puede considerar como una reacción paradójica. Se debe disminuir la dosis y si no hay mejora, se debe discontinuar el producto.

#### **VI.5.9.1.3.4 Extrapiramidalismo:**

Aunque es mucho menos frecuente que con los antipsicóticos atípicos, se puede presentar y debe manejarse como en VI.2.6.

### **VI.5.10 Derivados tienobenzodiazepínicos:**

El único representante de este grupo es la olanzapina que tiene gran afinidad por los receptores 5 HT<sub>2a</sub>, D<sub>1</sub> y D<sub>4</sub>, mientras que la afinidad por los D<sub>2</sub> es mucho menor.

#### **VI.5.10.1 Olanzapina:**

La olanzapina es un fármaco antipsicótico de la clase tienobenzodiazepina. Su fórmula estructural tiene un parecido a la de la clozapina. Cabe destacar que la molécula de la olanzapina contiene un anillo tieno en lugar de un anillo benzo de la clozapina. Sin embargo tiene diferencias marcadas en clínica, especialmente que no posee la capacidad de producir reacciones adversas a nivel sanguíneo.

Es efectiva en el control tanto de síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia con un favorable perfil de reacciones adversas. Comenzó a utilizarse en clínica en el año de 1996.

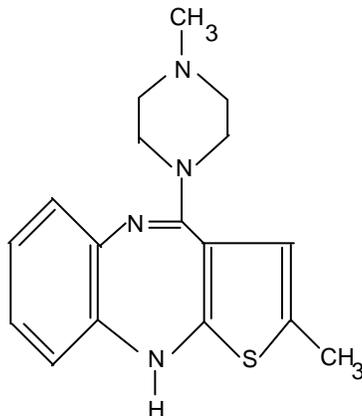
Los alimentos no afectan la absorción del producto (Sadock y Sadock, página 2466). Se une en un 93 % a las proteínas plasmáticas. La edad, el género y la etnicidad afectan poco la concentración plasmática. No se ha establecido una ventana terapéutica en su nivel plasmático y algunos efectos secundarios parecen no depender de la dosis.

La olanzapina se une a los receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub>. La afinidad por el receptor D<sub>2</sub> es mayor que la clozapina, pero menor que el haloperidol (Eli Lilly, monografía del producto) y si-

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

milar a la de la risperidona (Sadock y Sadock, página 2466) lo que hace suponer que en dosis altas o en personas sensibles puede producir extrapiramidalismo o elevar la prolactina sanguínea. Tiene una alta afinidad por los receptores 5HT<sub>2a</sub> respecto a los D<sub>2</sub>. Esta acción explicaría en parte la baja incidencia de efectos extrapiramidales. Además del bloqueo de los receptores 5HT<sub>2a</sub> y D<sub>2</sub> la olanzapina bloquea a los receptores M<sub>1</sub>, H<sub>1</sub> y D<sub>4</sub>.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce con el nombre comercial de Zyprexa<sup>®</sup> que viene en una presentación de 5 y 10 mg por tableta y Telorzán<sup>®</sup> que sólo se presenta en 10 mg / tab.

#### VI.5.10.1.1 Indicaciones:

La principal indicación son los cuadros psicóticos agudos, especialmente esquizofrénicos.

##### VI.5.10.1.1.1 Esquizofrenia aguda:

La olanzapina es bien tolerada por los pacientes que sufren de una esquizofrenia aguda. En estos casos puede administrarse en una dosis única de 10 mg / día. Se puede llegar hasta una dosis de 30 mg / día. Pueden mejorar tanto los síntomas positivos como los negativos.

##### VI.5.10.1.1.2 Pacientes sensibles al efecto extrapiramidal:

Estos pacientes no toleran los antipsicóticos clásicos ni siquiera a dosis bajas por lo que se les ofrece una alternativa satisfactoria. Podría darse el caso de que también con olanzapina desarrollen síntomas extrapiramidales en cuyo caso se les podría controlar con biperidén (Akinetón<sup>®</sup>) 2 mg bid.

##### VI.5.10.1.1.3 Esquizofrenia resistente:

Los casos de pacientes esquizofrénicos que no han respondido a otros antipsicóticos pueden beneficiarse con el uso de olanzapina junto con alguna otra medicación complementaria. En estos casos la dosis diaria es mayor, en el orden de 20 a 30 mg / día. La administración a largo plazo debe estar sujeta a reevaluaciones periódicas tanto de la efectividad como de la presencia de efectos secundarios. El aumento de peso es una reacción adversa que se puede presentar y se ha visto que algunos antiácidos pueden disminuir su aparición.

##### VI.5.10.1.1.4 Trastorno afectivo bipolar en fase maniacal:

Se ha visto que es efectiva en el control de los síntomas maniacaes. La dosis en estos casos es de 10 a 15 mg / día.

#### VI.5.10.1.2 Contraindicaciones:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

La olanzapina está contraindicada en las siguientes condiciones:

#### **VI.5.10.1.2.1 Hipersensibilidad al producto:**

Existen algunas personas que no toleran el producto, bien sea porque les produce muchos efectos secundarios o porque no se sienten bien al tomarlo. En estos casos es preferible sustituirlo por otro medicamento.

#### **VI.5.10.1.2.2 Hipotensión arterial previa:**

Estos pacientes pueden sentirse muy mal ya que la presión arterial puede disminuir aún más.

#### **VI.5.10.1.2.3 Pacientes que manejan máquinas peligrosas:**

Esta medicina puede afectar el estado de alerta y los reflejos por lo que estas personas pueden tener accidentes especialmente al inicio del tratamiento.

#### **VI.5.10.1.2.4 Embarazo y lactancia:**

La seguridad durante el embarazo no se ha establecido y se debe evaluar la relación riesgo beneficio muy cuidadosamente. Este medicamento se elimina por la leche materna por lo que no se recomienda su uso en madres lactando.

#### **VI.5.10.1.3 Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas más frecuentes son las siguientes:

##### **VI.5.10.1.3.1 Somnolencia:**

Esta es la reacción adversa más frecuente observada en los estudio con control de placebo. Se puede controlar disminuyendo la dosis sin llegar a dosis subterapéuticas. Con el transcurso del tiempo tiende a desaparecer. El administrar la medicación a la hora de acostarse puede favorecer su control.

##### **VI.5.10.1.3.2 Boca seca:**

Es un efecto anticolinérgico que se presenta con alguna frecuencia. Se puede manejar ingiriendo líquidos con frecuencia o usando goma de mascar. Si la intensidad fuera tan severa que los labios se pegan a los dientes, es preferible cambiar el producto.

##### **VI.5.10.1.3.3 Mareo:**

Se presenta generalmente al inicio del tratamiento y tiende a desaparecer.

##### **VI.5.10.1.3.4 Estreñimiento:**

Es otro de los síntomas anticolinérgicos que se pueden presentar. Para combatirlo es importante tomar abundantes líquidos (seis vasos por día) e ingerir alimentos ricos en fibra como las frutas y las legumbres.

##### **VI.5.10.1.3.5 Hiperprolactinemia:**

Al igual que todos los antipsicóticos, por su efecto bloqueador de los receptores dopaminérgicos, puede ocasionar elevación de la prolactina lo que puede ocasionar amenorrea y galactorrea en la mujer y ginecomastia e impotencia en el hombre.

##### **VI.5.10.1.3.6 Síndrome de impregnación maligna:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Es una reacción adversa poco frecuente caracterizada por rigidez muscular, confusión mental, diaforesis, inestabilidad en el sistema nervioso vegetativo y fiebre. Requiere de monitoreo constante y tratamiento sintomático.

Ocasionalmente se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas sin que se asocie a un problema físico.

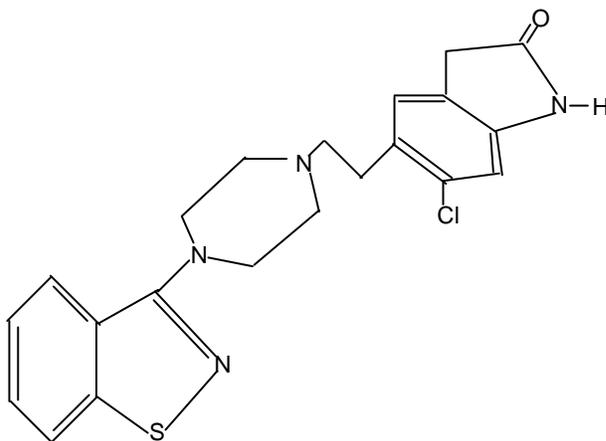
#### VI.5.11 Derivados benzotiazolpiperacínicos:

La ziprazidona es el último antipsicótico lanzado en los Estados Unidos a principios del año 2001. Perteneció al grupo de las benzotiazolpiperacinas.

##### VI.5.11.1 Ziprazidona:

La ziprazidona antagoniza a los receptores  $5HT_{1a}$  y los  $D_2$  produciendo poco extrapiramidalismo. Tiene poca afinidad por los receptores muscarínicos, adrenérgicos  $\alpha_1$  e histaminérgicos. Tiene un potente efecto contra los síntomas positivos de la esquizofrenia y aunque también tiene efecto sobre los negativos, deberá esperarse un tiempo para verificar cuan efectiva es. El alimento aumenta su absorción. La edad, el sexo o la etnicidad no modifican su farmacocinética. Debido a que aparentemente bloquea la recaptación de serotonina y norepinefrina, puede tener un efecto beneficioso sobre la depresión y sobre los esquizofrénicos inhibidos (Sadock y Sadock, página 2470). Hasta ahora no se ha asociado con aumento de peso.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Tiene el nombre comercial de Geodon® y viene en cápsulas de 40 y 60 mg y en ampollas conteniendo 1,5 cc con 30 mg.

##### VI.5.11.1.1 Indicaciones:

La ziprazidona está indicada en las siguientes condiciones:

###### VI.5.11.1.1.1 Esquizofrenia:

En las formas agudas de este trastorno se recomienda el inicio del tratamiento con una dosis de 40 mg / día. Dependiendo de la respuesta se puede elevar a 80 mg. La dosis máxima recomendada es de 160 mg / día. En esquizofrénicos crónicos resistentes se puede administrar en dosis de 80 a 160 mg / día valorando al paciente regularmente.

###### VI.5.11.1.1.2 Trastorno esquizoafectivo:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Se indica en forma similar a la esquizofrenia aguda.

#### **VI.5.11.1.1.3 Trastornos ansiosos:**

Se recomiendan dosis bajas del orden de 20 mg bid.

#### **VI.5.11.1.1.4 Alcoholismo:**

Su uso todavía no está bien consolidado. La dosis es similar a la de la recomendada para trastornos ansiosos.

#### **VI.5.11.1.2 Contraindicaciones:**

Las principales contraindicaciones son las siguientes:

##### **VI.5.11.1.2.1 Medicamentos que prolongan el intervalo QT del EKG:**

La ziprazidona es capaz de prolongar por si misma el intervalo QT. Cuando se usa concomitantemente con otros medicamentos que pueden producirla se pueden originar arritmias severas que pueden causar la muerte. Dentro de éstas se mencionan las siguientes: quinidina, tioridazina y sotalol entre otras.

##### **VI.5.11.1.2.2 Embarazo y lactancia:**

No existen estudios bien documentados del uso de este producto en mujeres embarazadas o en periodo de lactación por lo que su uso en estos casos deberá restringirse a solo aquellos casos en que la relación riesgo beneficio sea muy favorable.

##### **VI.5.11.1.2.3 Personas menores de 13 años:**

No hay estudios que demuestren la seguridad en este grupo poblacional por lo que su uso debe ser muy restringido.

#### **VI.5.11.1.3 Reacciones adversas:**

La ziprazidona tiene un perfil favorable de reacciones adversas. Dentro las principales están las siguientes:

##### **VI.5.11.1.3.1 Somnolencia:**

Se presenta en el 14 % de los pacientes en estudios realizados con control de placebo. Generalmente se produce al inicio del tratamiento y tiende a desaparecer. Se puede contrarrestar con estimulantes débiles del sistema nervioso central.

##### **VI.5.11.1.3.2 Mareo:**

Se presenta al inicio del tratamiento. Si persiste es preferible discontinuar el tratamiento.

##### **VI.5.11.1.3.3 Nausea:**

Se ha reportado con una baja incidencia.

##### **VI.5.11.1.3.4 Extrapiramidalismo:**

Se ha reportado con una incidencia de 5 % en los estudios con control de placebo. El uso de antiparkinsonianos resuelve el problema.

##### **VI.5.11.1.3.5 Hipotensión ortostática:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Se han reportado casos de esta Reacción en menos de un 1 % de los pacientes. Al disminuir la dosis tiende a desaparecer.

#### VI.5.11.1.3.6 Prolongación del intervalo QT:

Muchas drogas psicotrópicas pueden prolongar el segmento QT del EEG. El intervalo QT es el tiempo en que el sistema eléctrico cardíaco se repolariza, o sea, se recarga para la nueva contracción. Esto ocurre mientras la fibra cardíaca está relajada. El segmento QT se mide desde el comienzo de la onda Q hasta el final de la onda T. y se considera que el rango normal es de 350 mseg a 440 mseg. Un intervalo de 450 mseg es de cuidado y uno de 500 mseg está altamente asociado con el desarrollo de arritmias ventriculares incluyendo el torsades de pointes (pérdida de la sincronía de las células individuales) y muerte súbita.

Esta reacción puede originar arritmias cardíacas que podría llegar a ser fatales.

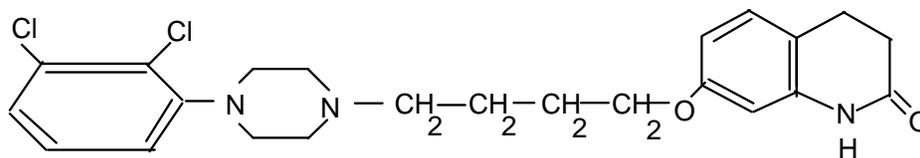
#### VI.5.12 Derivados dihidrocarbostyrilo:

Es el grupo de más reciente introducción en el mercado nacional. En la actualidad tiene únicamente un representante que es el aripiprazol.

##### VI.5.2.12.1 Aripiprazol:

El aripiprazol tiene un perfil farmacológico especial que incluye un agonismo parcial por los receptores D<sub>2</sub>, un antagonismo de los receptores 5-HT<sub>2</sub> y un agonismo parcial de los receptores 5-HT<sub>1</sub>. Es el último antipsicótico que se ha introducido en el mercado nacional. Tiene una alta afinidad por los receptores D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> y por los receptores serotoninérgicos 5HT<sub>1A</sub> y 5HT<sub>2A</sub> y una moderada afinidad por los D<sub>4</sub> y por los  $\alpha_1$  lo que puede explicar la hipotensión ortostática que produce en algunos pacientes. Tiene poca afinidad por los receptores colinérgicos de tipo muscarínico. Su actividad se debe principalmente a la sustancia madre y a su metabolito dehidro. La vida media de eliminación es de 75 horas para la sustancia madre y de 94 horas para el metabolito activo. El metabolismo de esta sustancia es principalmente hepático a través del sistema P450, especialmente las isoenzimas CYP2D6 y CYP3A4. La concentración pico se logra a las 3 o 5 horas. Está altamente ligado a las proteínas plasmáticas (99%).

Su fórmula estructural es la siguiente:



Su nombre comercial es Abilify® y se presenta en tabletas de 5, 10, 15, 20 y 30 mg.

##### VI.5.2.12.1.1 Indicaciones:

Está indicado en las siguientes condiciones:

###### VI.5.2.12.1.1.1 Esquizofrenia:

Está indicado en las formas agudas de este trastorno en dosis de 10 a 15 mg / día en una sola toma independiente de la ingesta de alimentos. La dosis máxima recomendada es de 30 mg / día.

##### VI.5.2.12.1.2 Contraindicaciones:

Está contraindicada en las siguientes condiciones:

###### VI.5.2.12.1.2.1 Hipersensibilidad al medicamento:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Algunas personas, por razones idiosincráticas no toleran el medicamento y en vez de ayudarles más bien empeoran su condición por desarrollar reacciones adversas.

#### VI.5.2.12.1.2.2 Embarazo:

No se han realizado estudios en mujeres embarazadas por lo que no se recomienda en este grupo de mujeres.

#### VI.5.2.12.1.2.3 Uso concomitante de otros depresores del

##### SNC:

El uso concomitante con otros depresores del SNC o con alcohol puede dar origen a reacciones impredecibles por lo que debe evitarse.

#### VI.5.2.12.1.3 Reacciones adversas:

En general pueden presentarse las mismas reacciones adversas que con los antipsicóticos atípicos.

##### VI.5.2.12.1.3.1 Somnolencia:

Se ha reportado en el 11 % de los pacientes por lo que debe tenerse cuidado con las personas que conducen vehículos o manejan máquinas peligrosas. Se maneja igual que la somnolencia que producen otros psicofármacos.

##### VI.5.2.12.1.3.2 Síndrome de impregnación maligna:

Es un cuadro poco frecuente (0.2-0.5 %) que se presenta entre los 3 y los 9 días después de haber iniciado el tratamiento con neurolépticos (Pearlman, 1986). Se caracteriza por presentar alteraciones neuropsiquiátricas y autonómicas, entre las que se encuentran: cuadro extrapiramidal progresivo con marcada rigidez muscular que hace ver al paciente bradiquinético, inmóvil, catatónico, disártrico, disfágico, incapaz de deglutir las secreciones (Lazarus, 1986, página 670); alteración de la conciencia que puede llegar al estupor y al coma, taquipnea, hipertermia de 41° C, hipertensión arterial lábil, taquicardia, palidez, diaforesis profusa e incontinencia urinaria. Los hallazgos de laboratorio no son relevantes y sirven para diferenciar el cuadro de otras condiciones infecciosas o tóxicas. Se ha encontrado elevaciones de la CPK, leucocitosis y las enzimas hepáticas. Las complicaciones que se pueden presentar son: tromboembolismo, neumonía por aspiración, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular difusa, trastornos hidroelectrolíticos y cuadros infecciosos (Lazarus, 1986). El tratamiento consiste en suspender la medicación neuroléptica y brindar tratamiento sintomático. Hay que corregir los trastornos hidroelectrolíticos, controlar la temperatura corporal y mantener una buena oxigenación. Se ha mencionado el uso de agonistas de la dopamina como beneficiosos, tales como la amantadina (Symmetrel®) 100 MG bid o tid y la bromocriptina (Parlodel®) 5 a 30 mg / día.

##### VI.5.2.12.1.3.3 Disquinesia tardía:

Es un síndrome potencialmente irreversible que consiste en movimientos involuntarios principalmente del área peribucal que ocasionan molestias al paciente, especialmente cuando usa prótesis dentales. Esta es una complicación del uso crónico de antipsicóticos. Su desarrollo depende de la dosis y el tiempo en que se tome la medicación. En caso de que se presente, se debe discontinuar el tratamiento.

##### VI.5.2.12.1.3.4 Hipotensión ortostática:

Es una reacción adversa que se puede presentar en el 14 % de los pacientes tratados. Su manejo es igual a la que producen otros psicofármacos.

Tipo de reacción adversa	FNTZ alifáticas	FNTZ piperazínicas	FNTZ piperidínicas	Butirofenonas	Clozapina	Risperidona	Olanzapina	Quetiapina

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Somnolencia	++++	+	+++	++	+++	-	++	+
Síndrome par- kinsoniano	++	+++	+	+++	±	±	±	±
Acatisia	++	+++	++	+++	±	±	±	±
Distonías muscu- lares	++	+++	++	+++	±	±	±	±
Hipotensión pos- tural	+++	-	+++	++	++	+	-	-
Efectos anticolí- néricos	++	+	+++	-	+	+	+	+
Inhibición de la eyaculación	++	++	+++	-	+	+	+	+
Anormalidades en el EEG	+	+	++	-	+	+	+	+
Ictericia colostá- tica	++	+	+	+	-	-	-	-
Discrasias san- guíneas	++	+	++	+++	-	-	-	-
Pigmentación del cristalino	++	+	-	-	-	-	-	-
Retinopatía pig- mentaria	-	-	++	-	-	-	-	-
Reacciones alér- gicas en piel	++	+	+	+	-	-	-	-
Fotosensibilidad	++	+	++	+	-	-	-	-
Pigmentación de la piel	++	-	-	-	-	-	-	-
Disminución del umbral a las cri- sis convulsivas	++	+	±	+	+++	-	+	
Aumento de pe- so	++	+	++	+	+++	++	+++	-

Capítulo VI, Tabla # 2: Reacciones adversas de algunos antipsicóticos.

Receptor	Amisulpride	Haloperidol	Clozapina	Olanzapina	Risperidona
Familia D <sub>1</sub> D <sub>1</sub>	-	+	+	++	-
D <sub>5</sub>	-	+	+	NA	NA
Familia D <sub>2</sub> D <sub>2</sub>	++	+++	+	++	+++
D <sub>3</sub>	+++	++	+	NA	++
D <sub>4</sub>	-	++	++	++	++
5HT <sub>1A</sub>	-	-	-	-	+
5HT <sub>1D</sub>	-	-	-	-	++
5HT <sub>2A</sub>	-	++	+++	+++	+++
5HT <sub>2C</sub>	-	-	++	++	+++
5HT <sub>3</sub>	-	-	+	+	-
5HT <sub>4</sub>	-	-	-	NA	NA
Adreno receptores α <sub>1</sub>	-	+++	+++	++	+++
Adreno receptores α <sub>2</sub>	-	-	++	-	+++
H <sub>1</sub>	-	-	+++	+++	+++
Muscarínico	-	-	++	++	-
Sitio sigma	-	+++	-	NA	+

Capítulo VI, Tabla # 3: Perfiles de unión a receptores de algunos antipsicóticos atípicos.

## VI.6 ESQUEMAS TERAPEUTICOS:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

**VI.6.1 Esquizofrenia aguda inhibida:**

Se recomienda utilizar los antipsicóticos poco sedantes como:

- Stelazine ® grag. 5 mg. 2 bid o 2 tid.
- Trilafón ® grag. 4 mg 2 bid o tid.
- Navane ® tab 10-mg 1 bid o tid.
- Dogmatil ® o Tepavil ® tab. 50 mg 2 tid.

También se pueden utilizar los antipsicóticos atípicos como:

- Telorzán ® o Zyprexa ® 10 mg hs.
- Denibán ® 200 mg bid.

**VI.6.2 Esquizofrenia aguda agitada:**

Es preferible utilizar antipsicóticos que sean sedantes, como:

- Largactil ® grag. 100 mg 2 o 3 tid o 2 AM. y 3 hs.
- Sinogán ® tab. 25 mg 1 o 2 tid o 1 AM. y 2 hs.
- Meleril ® grag. 100 mg 1 o 2 tid o 2 AM. y 2 hs.
- Haldol ® tab. 5 mg 1 o 2 tid o 1 AM. y 3 hs.

Dentro de los atípicos es preferible usar:

- Geodón ® 40 mg bid.
- Seroquel ® 100 mg bid.

**VI.6.3 Esquizofrenia crónica:**

Se deben usar los antipsicóticos a los que el paciente haya respondido mejor en el pasado. Cuando un paciente es renuente a tomar la medicación y se considera que es necesario mantenerlo bajo un régimen de antipsicóticos se puede recurrir a los antipsicóticos de depósito como el decanoato de flufenazina (Decanoato de Anatsol ®) a la dosis de 1 o 2 cc (25 mg / cc), IM cada 15 días.

**VI.6.4 Esquizofrenia crónica resistente:**

Es preferible utilizar la clozapina Leponex ® a la dosis de 300 mg / día.

**VI.6.2 Trastorno bipolar:**

En esta categoría, los antipsicóticos deben usarse en dosis relativamente bajas y durante un tiempo corto ya que se ha visto que tienen tendencia a desarrollar más disquinesia tardía (Schatzberg 1995, página 255) Pueden utilizarse tanto en la fase maniacal como en la depresiva cuando existan elementos psicóticos que los justifiquen.

Se deben utilizar los antipsicóticos más sedantes, como por ejemplo:

- Haldol ® tab. 5 mg 1 o 2 tid.
- Largactil ® tab 100 mg 1 o 2 tid.
- Meleril ® grag. 100 mg 1 o 2 tid o 2 AM. y 2 hs.

Cuando se asocian a antidepresivos, deben emplearse los que menos interactúan con ellos como son:

- Stelazine ® 5 mg bid.
- Trilafón ® 4 mg bid o tid.
- Navane ® 10 mg bid.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**VI.6.3 Psicosis orgánicas transitorias:**

Son las que están asociadas a trastornos mentales orgánicos como epilepsia, trauma craneal, arteriosclerosis cerebral, etc.

- Meleril ® grag. 100 mg. 1 tid.
- Largactil ® grag. 100 mg 1 tid.
- Haldol ® 15 gotas tid.

**VI.6.4 Pacientes agitados:**

Son los que tienen alguna psicopatología funcional u orgánica y presentan hiperactividad o agitación y se constituyen en una emergencia psiquiátrica. Hay que usar medicación intramuscular y observarlos frecuentemente. No se recomienda la vía endovenosa en ninguno de los casos.

- Sinogán ® amp 25 mg 1 o 2 amp. IM STAT y luego c/ 6-8 horas.
- Haldol ® 1 amp 5 mg IM STAT y luego c/ 6-8 horas.
- Largactil ® 1 amp 50 mg IM STAT y luego c/ 6-8 horas.

**VI.6.5 Insomnio rebelde a tratamiento con benzodiazepinas:**

En esta categoría, se asume que el paciente recibió benzodiazepinas a dosis adecuadas y el paciente no logró dormirse. Los antipsicóticos dan reacciones adversas más severas por lo que deben dejarse para segunda elección. Se pueden usar los siguientes:

- Sinogán ® tab. 25 mg 1 o 2 hs.
- Largactil ® tab. 100 mg 1 o 2 hs.

**VI.6.6 Dolor rebelde a tratamiento:**

Los antipsicóticos, debido a que bloquean las aferencias sensoriales al cerebro, tienen la capacidad de disminuir la sensación de dolor por lo que aumentan el poder de los analgésicos y disminuyen el estrés psíquico asociado a la patología que está ocasionando dolor. Pueden ser:

**VI.6.6.1 Parenterales:**

- Meperidina (Demerol ®) 1 amp 100 mg más Sinogán 1 amp de 25 mg IM c/ 8 horas.

**VI.6.6.2 Orales:**

- Acetaminofén (Winasorb ®) 1 tab. 500 mg más Sinogán 1 tab. 25 MG c/ 8 horas.

**VI.6.7 Trastornos de la sexualidad:****VI.6.7.1 Eyaculación precoz:**

- Meleril ® grag 10 mg, 1 grag.1 hora antes del coito.

**VI.6.7.2 Hipersexualidad:**

- Meleril ® grag 100 mg 1 o 2 tid.

**VI.6.8 Trastornos ansiosos rebeldes a tratamiento con benzodiazepinas:**

En estos casos deben descartarse trastornos somáticos que pueden cursar con síntomas ansiosos como el hipertiroidismo y que requieren de un tratamiento específico. Se puede usar:

- Stelazine ® grag 5 mg 1 bid.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

- Trilafón ® grag 4 mg 1 bid.
- Haldol ® 5 gotas bid o tid.
- Meleril ® tab. de 10 mg 1 bid o tid

#### VI.6.9 Retardo mental:

El déficit intelectual no mejorará pero cuando está asociado a problemas del comportamiento, se puede usar:

- Meleril ® grag. 100 mg 1 tid.
- Largactil ® grag. 100 mg 1 tid.

Si concomitantemente presenta alucinaciones o ideas delirantes:

- Haldol ® tab. 5 mg 1 tid.

#### VI.6.10 Alteraciones de las funciones corporales:

Constituyen el grupo de los trastornos psicossomáticos en los cuales se presentan alteraciones en el organismo ocasionadas por condiciones mentales que se han mantenido durante un tiempo prolongado y que no hayan respondido a benzodicepinas. Puede usarse:

- Stelazine ® grag 5 mg 1 bid.
- Trilafón ® grag 4 mg 1 bid.
- Meleril 1 ® (25 mg) cdita. bid o tid.

#### VI.6.11 Psiquiatría Infantil:

##### VI.6.11.1 Autismo infantil:

- Stelazine ® 20 gotas (0.5 mg.) tid.
- Trilafón ® jarabe 1 cdita. (2 mg) tid.

##### VI.6.11.2 Trastornos del comportamiento:

Que no esté asociado a déficit atencional.

- Meleril ® 1 tab. de 10 mg bid o tid

##### VI.6.11.3 Terrores nocturnos:

- Meleril ® jarabe 1 cdita. (25 mg) hs.

NOMBRE GENERICO	NOMBRE DE PATENTE	DOSIS EQUIVALENTE
Clorpromazina	Largactil	100 mg
Tioridazina	Meleril	100 mg
Levomepromazina	Sinogán	75 mg
Clozapina	Leponex	75 mg
Tiotixeno	Navane	10 mg
Trifluoperazina	Stelazine	5 mg
Perfenazina	Trilafón	8 mg
Flufenazina	Anatensol	2 mg
Haloperidol	Haldol	2 mg

Capítulo VI, Tabla # 4: Dosis equivalente aproximada de los antipsicóticos.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

## VI.8 BIBLIOGRAFIA:

- ALFARO, R.: " Estudio Abierto del Uso de Droperidol en los Pacientes Psicóticos Agudamente Descompensados (Comunicación Preliminar), *Revista Cúpula*, # 23, página 8-11, 1988.
- ANDREW, H.G. :." Clinical Relationship of Extrapiramidal Symptoms and Tardive Diskinesia", *Can. J. of Psychiatry*, Vol 39 (9), Suplemento 2, página S76, noviembre de 1994.
- CHOUINARD, G. y ARNOTT, W.: " Revisión Clínica de la Risperidona", *Psiquis*, Vol 3 (4), México, página 121, 1994
- CURRY, S.H.: "The Strategy and Value of Neuroleptic Drug Monitoring", *J. of Clinical Psychopharmacology*, Vol 5 (5), página 263-271, octubre de 1985.
- ERESHEFKY, L. y LANCOMBE, S.: " Pharmacological Profile of Risperidone", *Can. J. of Psychiatry*, Vol 38 (Suplemento 3), página S80, setiembre de 1993.
- FORREST, I. et al.: "**Phenotiazines and Structurally Related Drugs**", Raven Press, New York, 1974.
- GOLDMAN, H. H.: "**Psiquiatría General**", Editorial El Manual Médico Moderno, México, página 607-619, 1989.
- INTERNET MENTAL HEALTH: " **Chlorpromazine, Drug Monograph**", [www.mentalhealth.com/drug/p30-c01.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-c01.html), sin fecha.
- INTERNET MENTAL HEALTH: " **Clozapine, Drug Monograph**", [www.mentalhealth.com/drug/p30-c02.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-c02.html), sin fecha.
- INTERNET MENTAL HEALTH: " **Fluphenazine Decanoate, Drug Monograph**", [www.mentalhealth.com/drug/p30-m03.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-m03.html), sin fecha.
- JEFFRIES, j. j.: " Ethical Issues in Drug Selection for Schizophrenia", *Can. J. of Psychiatry*, Vol 38 (Suplemento 3), página S70, setiembre 1993.
- INTERNET MENTAL HEALTH: " **Methotrimeprazine, Drug Monograph**", [www.mentalhealth.com/drug/p30-n04.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-n04.html), sin fecha.
- INTERNET MENTAL HEALTH: " **Thioridazine, Drug Monograph**", [www.mentalhealth.com/drug/p30-m01.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-m01.html), sin fecha.
- INTERNET MENTAL HEALTH: " **Thiothixene, Drug Monograph**", [www.mentalhealth.com/drug/p30-n02.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-n02.html), sin fecha.
- KANE, J. M. y SMITH, J. M.: "Tardive Diskinesia", *Arch. of Gen, Psychiatry*. Vol 39(4), página 473, 1982.
- LAZARUS, a.: " The Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review", *Can. J. of Psychiatry*, Vol 31 (7), página 670, octubre de 1986.
- LIPTON, M. et al.: "**Psychopharmacology: A Generation of Progress**", Raven Press, New York, 1978.
- MASSON, A.S. y GRANACHER, R. P.: "**Clinical Handbook of Antipsychotic Drug Therapy**", Brunner Mazel Publishers, New York, 1980.
- MOIZESZOWICZ, J.: "**Psicofarmacología Psicodinámica**", segunda edición, Editorial Paidós, Buenos Aires, 1988.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

- PEARLMAN, P.: "Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review of the Literature", *Clin. Psychopharmacology*, Vol 6 (5), página 257, octubre de 1986.
- ROPERT, R. et al: "Benzamides and Related Compounds", *Psy. J. of the U. of Ottawa*, Vol 4(2), página 161, 1979.
- SANOFI-SYNTHELABO: "Deniban 200, Monografía del Producto", sin fecha.
- SCHATZBERG, A.F. y COLE, J.O.: "**Manual of Clinical Psychopharmacology**", American Psychiatric Press, Washington D.C., Estados Unidos, página 67-108, 1986.
- SCHATZBERG, A. y NEMEROFF, C. : "**Textbook of Psychopharmacology**", American Psychiatric Press, Washington D.C., Estados Unidos, 1995.
- SHADER, R.I.: "**Manual of Psychiatric Therapeutics**", Segunda Edición, Editorial Little Brown, Boston, Estados Unidos, 1994.
- SIGMUNDSON, H.K. : "Pharmacotherapy of Schizophrenia: A Review", *Can. J. of Psychiatry*, Vol 39 (9), Supplement 2, página S70, noviembre 1994.
- SIMPSON, L. L.: "**Drug Treatment of Mental Disorders**", Raven Press, New York, 1976.
- VALLEJO R., J.: "**Introducción a la Psicopatología y la Psiquiatría**", tercera edición, Salvat Editores, México, página 680-688, 1991.
- URIARTE, V.: "**Psicofarmacología**", Editorial Trillas, México, 1978.
- YASSA, R. : "Treatment of Neuroleptic Induced Leukopenia with Lithium Carbonate", *Can. J. of Psychiatry*, Volt 26 (7), página 487, nov. 1981

## CAPITULO VII: ANSIOLITICOS

### VII.1 INTRODUCCION:

El término ansiedad proviene del latín anxietas, angor, anxius y angina. En todas ellas existe la idea de estrechez, constricción, estar lleno de aflicciones o problemas que causan mucha incomodidad.

La palabra ansiedad era raramente utilizada en los textos de psiquiatría, antes de la década de 1930. Su uso se originó en el término germánico angst que utilizó en sus escritos Freud como sinónimo de alarma o susto.

La ansiedad es una sensación desagradable de que algo malo puede suceder en el futuro inmediato o remoto. Cuando es normal, la persona puede identificar los elementos que considera de riesgo potencial y en cierta forma, es un mecanismo de defensa que le permite enfrentar los peligros y darles la mejor respuesta posible en el menor tiempo. Por ejemplo: cuando alguien conduce un automóvil mientras está lloviendo, puede sentir temor de tener un accidente al no responderle los frenos en una curva y esto lo hace disminuir la velocidad y evitar riesgos innecesarios. Cuando es patológica, no logran identificar causas desencadenantes o se le asigna un peligro desproporcionado a algo que no lo tiene. En este caso la ansiedad cobra una intensidad mayor, dura más tiempo y le da al individuo la sensación de que no la puede controlar. En este caso es cuando se busca ayuda para manejarla adecuadamente. Se asocia a las sensaciones de terror, horror, alarma, susto, pánico o preocupación. Siempre es egodistónica y está dirigida hacia el futuro lo que genera mucha inseguridad. Cuando es patológica no hay una amenaza real o su intensidad objetivamente es desproporcionada.

El término angustia se refiere a las manifestaciones somáticas de la ansiedad y generalmente coexisten. Pero hay personas que sólo se quejan de las palpitaciones precordiales, de la frialdad de manos y pies, de la sudoración o de la sensación de opresión torácica. Desde el punto de vista psicofarmacológico, en los casos de angustia se pueden utilizar los antiadrenérgicos o los betabloqueadores que eliminan estos síntomas a nivel periférico sin producir mayor sedación. Las benzodiazepinas actúan fundamentalmente sobre el componente psíquico de tal forma que los síntomas físicos desaparecen secundariamente.

Estas diferencias entre ansiedad y angustia son puramente académicas ya que en la práctica se utilizan como sinónimos. La ansiedad es un término que se utiliza para caracterizar un síntoma o una enfermedad. Es un síntoma cuando el trastorno principal o primario es un problema afectivo o psicótico. Es una enfermedad cuando constituye el diagnóstico primario como por ejemplo: un trastorno de ansiedad generalizado.

Por mucho tiempo, se ha considerado, que el sistema límbico es donde residen las bases de la emoción y sus manifestaciones conductuales, autonómicas y endocrinas. La amígdala, que pertenece a este sistema, parece ser el principal mediador de la respuesta al estrés, al temor y posiblemente también a la ansiedad. Esta estructura recibe estímulos excitatorios glutamatérgicos procedentes del tálamo y la corteza sensorial. Se relaciona caudalmente con neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus, dopaminérgicas de la región tegmental ventral y serotoninérgicas de los núcleos del rafe (Sadock y Sadock, página 1450).

Para que su sensación se haga consciente, ésta tiene que ascender a corteza. Por sus conexiones con el hipotálamo y la hipófisis se van a presentar los trastornos hormonales que acompañan a la angustia como pueden ser: hipertiroidismo, amenorreas, hipermenorreas, ciclos anovulatorios, hipoadrenocorticismo, etc. Por sus conexiones con el tálamo, se relaciona con el sistema neurovegetativo que nos va a dar alteraciones en la piel como palidez, frialdad, rubicundez, hipertensión arterial, úlcera gástrica, colitis espasmódica.

Los conceptos acerca de la ansiedad han cambiado mucho durante los últimos años y se espera que cambien más todavía. Se sabe que en la fisiopatología de estos trastornos intervienen complejas redes de neuronas que interactúan entre sí. Las modernas técnicas de imágenes cerebrales están revelando detalles jamás pensados con anterioridad que están aclarando tanto los cambios subyacentes en el funcionamiento cerebral como en el mecanismo de acción de los ansiolíticos.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

El médico debe estar atento a descubrir en los síntomas que relata el paciente si hay muestras de ansiedad, ya que algunas veces ésta es muy obvia y no hay problema en detectarla pero otras veces, el paciente no impresiona como ansioso, sino que es a través de sus síntomas que se deduce que está angustiado o tenso.

Cuando se ha llegado a la conclusión de que el paciente tiene un cuadro ansioso entonces se procede a evaluar si amerita o no tratamiento psicofarmacológico, ya que tal vez otra modalidad terapéutica puede ser más efectiva como insistir en hábitos de higiene mental, modificar los hábitos de trabajo, aumentar el tiempo disponible a actividades recreativas, un tratamiento psiquiátrico más especializado como psicoterapia o terapia de familia.

Cuando se ha tomado la decisión de usar ansiolíticos, debe tenerse presente de que estas sustancias únicamente brindan alivio sintomático mientras las concentraciones sanguíneas sean efectivas. Cuando el producto es metabolizado, las condiciones previas vuelven a reaparecer ya que la realidad de la vida no se va a modificar por el efecto de una pastilla.

Otro aspecto importante de tomar en cuenta, es la potencialidad del paciente para desarrollar el hábito de estar ingiriendo tranquilizantes ya que entonces va a complicarse su cuadro clínico con esta nueva condición.

Debe tenerse presente que la mente humana normalmente cuenta con mecanismos de defensa automático e inconsciente, que se aplican continuamente y tienen la finalidad de devolverle la tranquilidad a la persona. Si estos mecanismos de defensa son sustituidos por una pastilla y esta condición prevalece durante cierto tiempo, se va a producir una atrofia de ellos y el resultado será que el individuo se convierte en un inválido mental.

Los trastornos ansiosos abarcan una gama grande de cuadros como: los trastornos por ansiedad generalizada, las crisis de pánico, la agorafobia y las distintas formas de fobias. Reich (1986) menciona que el 3 % de la población general sufre de un trastorno de ansiedad generalizada que amerita tratamiento. La agorafobia y los trastornos de pánico se presentan también en el 3% de la población. Las fobias llegan al 4 % de la población. Este autor menciona que los trastornos ansiosos se presentan con más frecuencia en el sexo femenino en una relación de 2:1 y son más frecuentes en personas entre los 15 y los 35 años de edad.

Desde el punto de vista biológico, los trastornos ansiosos están relacionados con un aumento en la disponibilidad de neurotransmisores excitatorios, especialmente norepinefrina (NA) o con un aumento en la sensibilidad del receptor postsináptico a los mismos o con ambos mecanismos a la vez. Tomando esto en cuenta, el tratamiento lógico va a consistir en disminuir la disponibilidad de los neurotransmisores excitatorios, aumentar la disponibilidad de los neurotransmisores inhibitorios o disminuir la excitabilidad del receptor postsináptico. Los medicamentos que se usan para lograr estos fines, se denominan ansiolíticos, tranquilizantes menores o atarácicos.

Debe considerarse a los ansiolíticos como una forma de tratamiento de los cuadros ansiosos, pero no debe de olvidarse otras posibilidades terapéuticas como son: la psicoterapia en sus variadas formas, fomento de la higiene mental, cambios ambientales, ayuda espiritual, etc.

También debe tenerse presente que el 40% de los cuadros ansiosos remiten mediante un efecto placebo, es decir, que no depende del tipo ni la dosis de medicamento que usemos y en donde tiene un papel muy importante la relación médico-paciente.

Algunas veces se recetan ansiolíticos por la falta de tiempo del médico para escuchar a su paciente y la receta constituye una salida fácil para el médico pero con esta conducta se puede exponer al paciente a un riesgo innecesario de adquirir una dependencia.

En los últimos años, el uso de ansiolíticos ha ido cediendo paso a los anticonvulsivantes que han ido ganando terreno en este campo.

## VII.2 HISTORIA:

Antes de la década del 50, los medicamentos que se usaban para tratamiento del paciente ansioso eran los barbitúricos, los bromuros, el hidrato de cloral y otros sedantes en los cuales la diferencia entre la dosis que producía ansiolisis y la dosis que producía sueño era muy pequeña, lo que permitía un margen terapéutico muy estrecho. Al iniciarse la era de los modernos ansiolíticos, estos desplazaron a los antiguos medicamentos porque daban un mayor margen de seguridad y permitían un mayor grado de tranquilidad con una menor somnolencia.

El primero de estos medicamentos que se utilizó en la clínica fue el meprobamato en 1955, seguido por el clordiazepóxido en 1957 y el diazepam en 1959 y a partir de entonces han salido al mercado gran cantidad de derivados de las benzodiazepinas que no han demostrado tener características diferentes notorias con los que existían originalmente.

Desde el año 1957 en que se inició la práctica clínica con el clordiazepóxido, se han venido sintetizando gran cantidad de sustancias con efectos muy similares. En el momento actual, no se puede decir que haya especialidad de una determinada sustancia hacia un determinado síntoma. De tal forma que con solo manejar dos o tres representantes de estas sustancias es más que suficiente. Hay que tomar en cuenta que los intereses de las compañías farmacéuticas son muy importantes y tratan de "bombardear" al médico con gran cantidad de llamativa literatura con el objeto de promover más ventas. Los distintos tipos de reacción ante tal o cual ansiolítico, no dependen de la sustancia activa en sí, sino más bien, de factores constitucionales, farmacocinéticos hereditarios de cada individuo en sí.

El primer ansiolítico que hizo su aparición en 1955 fue el meprobamato, como una sustancia que específicamente reduce la tensión y la ansiedad sin producir somnolencia o sueño, cuando se utiliza a una dosis mínima efectiva. Si la dosis aumenta entonces si sobrevienen estos efectos. El meprobamato vino a significar para los pacientes neuróticos de consulta externa, lo que las fenotiazinas hicieron para los pacientes psicóticos hospitalizados.

Apenas se generalizó el uso del meprobamato, hubo un período de euforia con respecto a él y grandes cantidades de pacientes los tomaron injustificadamente. Posteriormente fue sintetizado el clordiazepóxido, que es la primera benzodiazepina, y fue descubierto sin intención en 1957 cuando trataron una quinazolina que había sido sintetizada en 1930 con metilamina que es una amina primaria y se produjo el compuesto Ro 5-0690, de la casa Roche y se vio que tenía propiedades, sedantes y antiestricnina en el ratón, similares a las del meprobamato y en el gato era dos veces más potente como relajante muscular.

Este nuevo compuesto recibió primeramente el nombre de metaminodiazepóxido que posteriormente cambió a clordiazepóxido (CDX) Esta sustancia se descompone con la luz ultravioleta por lo que no existen suspensiones orales y cuando se usa en forma inyectable debe prepararse minutos antes de usarla.

A raíz del éxito logrado con el clordiazepóxido en 1960, toda la maquinaria de las compañías farmacéuticas se interesó en descubrir nuevos derivados que fueran más efectivos y menos tóxicos. El diazepam fue descubierto por Sternbach en 1959 y sus efectos farmacológicos fueron descritos en 1961, su toxicidad fue similar a la del clordiazepóxido pero su acción músculo relajante y anticonvulsivante es 10 más potente.

Luego fue sintetizado el nitrazepam que se conoció con el nombre comercial de Mogadón ® pero ya fue retirado del mercado.

## VII.3 CARACTERISTICAS GENERALES:

- Disminuyen el comportamiento hostil y agresivo tanto espontáneo como provocado, en sujetos normales y en pacientes ansiosos.
- Atenúan las consecuencias del comportamiento ante la frustración.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

- En dosis bajas producen una desinhibición de impulsos hostiles reprimidos lo que explica algunos comportamientos agresivos al iniciar el tratamiento o utilizar dosis bajas.
- A dosis altas inducen al sueño, con excepción de la buspirona.
- Poseen acción neurofisiológica subcortical por lo que se diferencian los barbitúricos y el alcohol.
- Tienden a producir dependencia psicológica en individuos predispuestos. Las benzodiazepinas, especialmente las de vida media corta, pueden producir farmacodependencia con síndrome de abstinencia. La buspirona no tiene potencial de abuso.
- No modifican las alucinaciones ni las ideas delirantes.
- Pueden agravar las depresiones inhibidas.
- Poseen efecto rebote (aumento de los síntomas iniciales) cuando termina el efecto terapéutico lo que favorece el fenómeno de habituación. En la fase de efecto rebote (síndrome de supresión), algunos de los síntomas pueden ser muy difíciles de distinguir de los de la ansiedad no tratada.

#### VII.4 GRUPOS DE ANSIOLITICOS:

Existen varios grupos de ansiolíticos, cada uno de ellos con un perfil clínico diferente por lo que se hace necesario conocerlos para poder escoger el que más se adapta a las necesidades del paciente.

Veremos los siguientes:

- VII.4.1 Derivados de la benzodiazepina.**
- VII.4.2 Derivados del defenilmetano.**
- VII.4.3 Betabloqueadores.**
- VII.4.4 Derivados arilpiperazínicos.**
- VII.4.5 Antihistamínicos.**
- VII.4.6 Antiadrenérgicos.**
- VII.4.7 Antipsicóticos a dosis bajas.**
- VII.4.8 Antagonistas del calcio.**

##### VII.4.1 Derivados de la benzodiazepina:

Se han denominado también interneuro bloqueadores ya que bloquean a las neuronas internunciales o de asociación en la médula espinal mecanismo que es responsable de la relajación muscular que producen y que puede conducir a incontinencia urinaria y fecal.

Tienen un mecanismo de acción caracterizado porque se unen a unos sitios receptores que se han denominado receptores benzodiazepínicos, en donde, junto con la presencia de ácido gama amino butírico (GABA), permiten el ingreso a la célula de iones cloruro lo que las hace más negativas interiormente evitando que se despolaricen y que den origen a un impulso nervioso.

Cuando se administran benzodiazepinas se obtienen trazados EEG con acentuación de la actividad de ondas lentas, de alto voltaje, similares a las que producen otros sedantes hipnóticos. Cuando se utilizan dosis pequeñas hay un cambio hacia ritmos de alta frecuencia y poco voltaje.

Los estudios en animales parecen demostrar que las benzodiazepinas deprimen las descargas de la amígdala y la transmisión amígdala hipocámpica, por lo que algunos creen que la actividad ansiolítica se debe a una "amigdalectomía farmacológica".

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Muchos estudios clínicos han demostrado que estas sustancias producen relajación muscular tanto en sujetos normales como pacientes sin enfermedades neuromusculares. Estos estudios se han confirmado por medio de la electro miografía.

También se ha visto que el periodo de relajamiento muscular postoperatorio cuando se han utilizado drogas curarizantes, se potencializa cuando el paciente ha estado tomando benzodiazepinas. Parece ser que las propiedades músculo relajantes residen a nivel central más que a nivel periférico.

Las benzodiazepinas tienen una acción anticonvulsivante muy importante. El desmetildiazepán y el oxazepán, que son metabolitos activos del diazepán, son los responsables del efecto anticonvulsivante prolongado que se observa en pacientes que toman diazepán.

Las bases farmacológicas de esta acción todavía no están dilucidadas. Unos creen que la configuración especial del diazepán y la difenilhidatoína son similares. Otros creen que es a través del GABA ya que los epilépticos tienen concentraciones bajas de GABA en el cerebro y tanto la difenilhidatoína como el diazepán, aumentan esa cantidad. Otros creen que es a través de la estimulación de las células de Purkinje del cerebelo y que éstas a su vez tienen una influencia inhibitoria sobre estructuras subcorticales.

En el EEG, dosis bajas que no producen mucha sedación, dan una reducción en la amplitud del ritmo alfa y un cambio hacia frecuencias altas de poco voltaje tipo beta. Esto se ve tanto con las benzodiazepinas como con el meprobamato y el fenobarbital. Este efecto puede persistir varios días e incluso semanas después de suspender el tratamiento. En dosis altas se producen ondas lentas de bajo voltaje. También se corrobora con el hecho de que al tomarlas en dosis bajas al acostarse, producen pesadillas que desaparecen al aumentar la cantidad.

Los cambios neurobioquímicos de las benzodiazepinas son pocos claros. Se ha visto que el GABA ejerce una actividad inhibitoria en el sistema nervioso central de los vertebrados. Las actividades de este neuromodulador son muy similares a las que poseen los ansiolíticos; de tal manera que se ha llegado a pensar que este grupo de sustancias elevan la cantidad de GABA produciendo relajación muscular y efecto anticonvulsivante. También se ha visto que sustancias que antagonizan el GABA como la bicuculina, antagonizan los efectos del diazepán y que las que lo potencializan como el ácido aminooxiacético (AOAA) también lo hacen con el diazepán.

Otro neuromodulador que se ha vinculado al efecto de los ansiolíticos es la glicina, que desempeña un papel similar al GABA pero los resultados no son concluyentes.

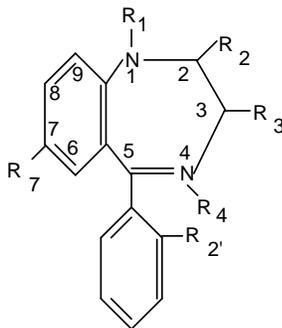
La serotonina también ha sido involucrada en el sentido de que disminuyendo su concentración por sustancias que bloquean su síntesis, se produce una mayor tolerancia a los conflictos pero se cree que esta no es una acción directa, sino indirecta a través del GABA.

Los reflejos monosinápticos se deprimen con dosis relativamente pequeñas.

En clínica, se aprecia que poseen un doble efecto sobre el comportamiento, lo que se ha denominado acción bifásica y que consiste en que a dosis bajas para el paciente, actúan como desinhibitorios de tal forma que dan la falsa sensación de ser estimulantes, mientras que a dosis mayores actúan como sedantes, produciendo somnolencia y entecimiento psicomotor. Son los que más utilidad tienen en la actualidad.

Su fórmula general es la siguiente:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**



Capítulo VII, Figura # 1: Fórmula general de las benzodiazepinas.

Como se puede apreciar, el anillo benzodiazepínico está constituido por un grupo bencénico unido a una estructura cíclica heptagonal, en donde existen dos átomos de nitrógeno de donde deriva el término diazepina. Los distintos representantes de este grupo se originan en sustituciones en donde existen R.

Se metabolizan a nivel de hígado mediante procesos de desmetilación, desaminación, hidroxilación y conjugación. Una vez abierto el anillo heptagonal, se pierde la actividad psíquica. Al conjugarse con ácido glucurónico se forman metabolitos inactivos que se eliminan por riñón.

Al metabolizarse las sustancias originarias se van produciendo metabolitos que algunos son activos mientras que otros no. Entre más metabolitos activos tenga la sustancia primaria, más larga es duración de acción.

De acuerdo con la vida media que posean la sustancia originaria y sus metabolitos activos, las benzodiazepinas se pueden clasificar de la siguiente manera:

Fármaco:	Semivida de eliminación	Duración de la acción clínica:
Alprazolán	6 a 20 horas	Corta
Lorazepán	10 a 20 horas	Corta
Bromazepán	18 a 60 horas	intermedia
Clonazepán	19 a 60 horas	Intermedia
Diazepán	20 a 50 horas	intermedia
Loflazepato de etilo	77 horas	prolongada

Capítulo VII, Tabla # 2: Semivida de eliminación de algunas benzodiazepinas.

Inicialmente, el clordiazepóxido (CDZ) y el diazepam (DZ) eran las únicas benzodiazepinas que existían y tenían un efecto puramente ansiolítico; pero al pasar el tiempo se fueron sintetizando sustancias que tenían algún efecto más acentuado que otros; por ejemplo: se vio que algunas de ellas como el nitrazepán, inducción más rápidamente al sueño por lo que constituyeron el subgrupo de las benzodiazepinas hipnóticas. Luego se sintetizó una que tiene en su molécula un grupo triazólico lo que le confirió propiedades antidepressivas y constituyó un subgrupo aparte. Otra sustancia, el clonazepán, demostró tener un efecto anticonvulsivante mayor que el diazepam y originó otro subgrupo.

Es importante tener presente que al cambiar una benzodiazepina por otra debe tenerse alguna idea de las equivalencias entre los diferentes tipos que existen en el mercado. Aunque no se puede hablar de una equivalencia estricta ya que no sólo intervienen factores que dependen de la medicación en sí sino también factores idiosincráticos de cada persona que ingiere el medicamento. Las equivalencias aproximadas se presentan en la siguiente tabla:

Benzodiazepina:	Equivalencia:
Alprazolán	0,5 mg

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Bromazepán	3 mg
Clobazán	10 mg
Clonazepán	0,25 mg
Diazepán	5 mg
Lorazepán	1 mg
Loflazepato de etilo	2 mg

### Capítulo VII, Tabla # 3: Dosis equivalentes aproximadas de las benzodiazepinas.

Las benzodiazepinas, cuando se han tomado durante un tiempo prolongado, con dosis relativamente grandes y en personas con predisposición a hacer adicciones, se puede presentar un síndrome de abstinencia si se suspenden bruscamente lo que determina que el paciente vuelva a tomar nuevamente otra dosis para minimizarlo.

Los síntomas del síndrome de supresión o abstinencia a benzodiazepinas se caracteriza por: irritabilidad, insomnio, dolores musculares, temblores, agitación, sudoración, náusea, sabor metálico en la boca, hipersensibilidad al tacto (hiperpatía), fotofobia, visión borrosa, hiperacusia y a veces tinitus y cuadros confusionales especialmente en adultos mayores.

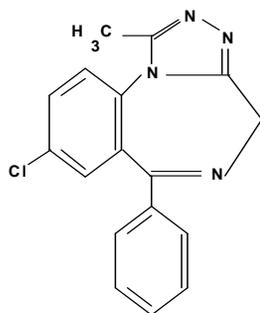
Para evitar o disminuir este síndrome, se recomienda hacer una disminución progresiva de la ingesta diaria del 10 % de la dosis que habitualmente ingería el paciente. Otra forma es disminuirla progresivamente pero agregar un antidepresivo sedante a dosis progresivamente más grandes, tipo amitriptilina 10 mg tid hasta 50 mg tid.

A continuación se mencionarán las descripciones de cada uno de las principales benzodiazepinas.

#### VII.4.1.1 Alprazolán:

Es una benzodiazepina que tiene en su fórmula estructural un anillo triazolo lo que le confiere un ligero efecto antidepresivo. Tiene una duración de acción corta por lo que puede utilizarse en personas de la tercera edad o aquellas con hepatopatías ya que se elimina más rápidamente. Cuando se administra en tres tomas al día, el estado estable se alcanza a los 7 días. Sus metabolitos se eliminan primariamente por la orina. Su degradación a nivel hepático es por oxidación dando metabolitos activos que se presentan sólo en cantidades pequeñas en el plasma. El 80 % va ligado a las proteínas plasmáticas

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce comercialmente con el nombre de: Tafil® y viene en tabletas de 0,25, 0,50 y 1,00 mg. También se produce con el nombre de Ansiolit® que viene sólo en tabletas de 0,5 mg y Tranquinal® tabletas de 0,25 y 0,50 mg. Su despacho requiere de receta de psicotrónicos. En Norteamérica se conoce con el nombre de Xanax®.

#### VII.4.1.1.1 Indicaciones:

El alprazolán tiene las siguientes indicaciones:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**VII.4.1.1.1 Trastornos ansiosos:**

Está indicado en todos los cuadros en donde existe ansiedad como el trastorno de ansiedad generalizado puro o con síntomas depresivos asociados. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar sedación excesiva o incoordinación motora. Usualmente la dosis varía entre 0,75 y 3,0 mg / día, dividida en tres tomas. La dosis máxima por día es de 3 mg. Se requiere de receta de psicotrópicos para su despacho. Debe evitarse el uso continuo para no generar una habituación. Hay que evaluar al paciente periódicamente para ver si se le puede disminuir la dosis. Se deben de tomar en cuenta otros tratamientos no farmacológicos para que se restablezca en el menor tiempo posible.

**VII.4.1.1.1.2 Trastorno de pánico:**

En estos casos el paciente experimenta una rápida elevación del nivel de ansiedad con la sensación de muerte inminente. Lo ideal es tomar la medicación diariamente para prevenir las crisis. Las dosis son similares a las de los trastornos ansiosos pero el tiempo de administración debe ser más prolongado, llegando incluso a un año de tratamiento continuo (Schatzberg, página 435).

**VII.4.1.1.1.3 Reacciones de estrés:**

Las reacciones de estrés tienden a ser de corta duración ya que la persona utiliza mecanismos de defensa automáticos que le permiten adaptarse a los estímulos ambientales adversos y recupera su salud mental. Se indica a la dosis de 0,50 a 1,50 mg / día en dos o tres tomas.

**VII.4.1.1.1.4 Trastornos psicósomáticos:**

Estos problemas tienden a producirse con exacerbaciones y remisiones por lo que el tratamiento debe ajustarse a las condiciones prevalentes. El ligero efecto antidepresivo es muy beneficioso en estos casos. La dosis varía entre 0,50 y 1,50 mg / día.

**VII.4.1.1.2 Contraindicaciones:**

El producto generalmente es bien tolerado, sin embargo tiene las siguientes contraindicaciones:

**VII.4.1.1.2.1 Hipersensibilidad a otras benzodiazepinas:**

Cuando existe hipersensibilidad a otras benzodiazepinas, es muy probable que se desarrollen reacciones cruzadas con otros representantes de este grupo de medicamentos, por lo que no debe administrarse cuando exista este precedente.

**VII.4.1.1.2.2 Embarazo y lactancia:**

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres.

**VII.4.1.1.2.3 Glaucoma de ángulo estrecho:**

Se pueden precipitar crisis de glaucoma agudo debido a los efectos anticolinérgicos de esta sustancia por lo que su uso está contraindicado en pacientes portadores de esta enfermedad.

**VII.4.1.1.2.4 Pacientes con miastenia gravis:**

Al igual que todas las benzodiazepinas, el alprazolán tiene efecto miorelajante por lo que se agravarían los síntomas de una miastenia gravis.

**VII.4.1.1.2.5 Adultos mayores o personas con daño estructural cerebral:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

En estos casos se pueden presentar complicaciones como ataxia, confusión mental, caídas y desorientación por lo que su uso debe hacerse con mucha precaución.

#### VII.4.1.1.3 Reacciones adversas:

Dependen de la sensibilidad de los pacientes, de la intensidad de la psicopatología y de la dosis del producto. Las más frecuentes son:

##### VII.4.1.1.3.1 Somnolencia:

Es la reacción adversa más frecuente. Generalmente se presenta al inicio del tratamiento y tiende a desaparecer. Depende de la dosis a la que se le administre al paciente. Se puede utilizar un estimulante suave del sistema nervioso central como café o té lo que la va a contrarrestar sin quitarle el efecto ansiolítico.

##### VII.4.1.1.3.2 Mareo:

Está relacionado con el anterior. Hay que hacer la diferencia de si es un síntoma de la misma ansiedad o es una reacción adversa ya que las dos alternativas se pueden presentar. Usualmente tiende a desaparecer con la reducción de la dosis.

##### VII.4.1.1.3.3 Efectos anticolinérgicos:

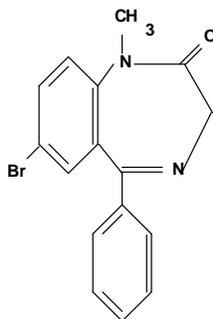
Las benzodiazepinas en general, poseen afinidad por el receptor muscarínico de la acetilcolina lo que se traduce en clínica por síntomas como: sequedad de boca, obstrucción nasal, estreñimiento, visión borrosa y taquicardia. Al disminuir la dosis tienden a desaparecer.

Menos frecuentemente se pueden presentar: cefalea, dismetría, lenguaje arrastrado, reacciones paradójicas, trastornos del sueño, letargia, cansancio, debilidad muscular, hipotensión arterial, incontinencia urinaria y fecal.

#### VII.4.1.2 Bromazepán:

El bromazepán posee un radical bromuro en su molécula por lo que lo hace más efectivo para controlar los síntomas ansiosos en algunos pacientes.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce comercialmente con el nombre de: Lexotán® y viene en tabletas de 1,5, 3,0 y 6,0 mg. También se produce con el nombre de Bromazepán Raven® que viene sólo en tabletas de 3,0 mg y Octamyl® en tabletas de 3 y 6 mg. Su despacho requiere de receta de psicotrópicos.

##### VII.4.1.2.1 Indicaciones:

El bromazepán tiene las siguientes indicaciones:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**VII.4.1.2.1.1 Trastornos ansiosos:**

Está indicado en todos los cuadros en donde existe ansiedad como el trastorno de ansiedad generalizado puro o con síntomas depresivos asociados. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar sedación excesiva o incoordinación motora. Usualmente la dosis varía entre 3,0 y 6,0 mg / día, dividida en dos o tres tomas. La dosis máxima por día es de 12 mg. Se requiere de receta de psicotrópicos para su despacho. Debe evitarse el uso continuo para no generar una habituación. Hay que evaluar al paciente periódicamente para ver si se le puede disminuir la dosis. Se deben de tomar en cuenta otros tratamientos no farmacológicos para que se restablezca en el menor tiempo posible.

**VII.4.1.2.1.2 Trastorno de pánico:**

En estos casos el paciente experimenta una rápida elevación del nivel de ansiedad con la sensación de muerte inminente. Lo ideal es tomar la medicación diariamente para prevenir las crisis. Las dosis son similares a las de los trastornos ansiosos pero el tiempo de administración debe ser más prolongado, llegándose incluso a un año de tratamiento continuo (Schatzberg 1986, página 435). El uso concomitante de imipramina ayuda a prevenir la aparición de síntomas depresivos y aumentan las probabilidades de recuperación del paciente.

**VII.4.1.2.1.3 Reacciones de estrés:**

Las reacciones de estrés tienden a ser de corta duración ya que la persona utiliza mecanismos de defensa automáticos que le permiten adaptarse a los estímulos ambientales adversos y recupera su salud mental. Se indica a la dosis de 1,50 a 4,5 mg / día en dos o tres tomas.

**VII.4.1.2.1.4 Trastornos psicósomáticos:**

Estos problemas tienden a producirse con exacerbaciones y remisiones por lo que el tratamiento debe ajustarse a las condiciones prevalecientes. La cefalea psicógena, las dermatitis atópicas, el asma bronquial, la úlcera del duodeno, la colitis ulcerosa y la hipertensión arterial psicógena tienden a mejorar con este producto. La dosis varía entre 1,50 y 4,50 mg / día.

**VII.4.1.2.2 Contraindicaciones:**

El producto generalmente es bien tolerado, sin embargo tiene las siguientes contraindicaciones:

**VII.4.1.2.2.1 Hipersensibilidad a otras benzodiazepinas:**

Cuando existe hipersensibilidad a otras benzodiazepinas, es muy probable que se desarrollen reacciones cruzadas con otros representantes de este grupo de medicamentos, por lo que no debe administrarse.

**VII.4.1.2.2.2 Embarazo y lactancia:**

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres.

**VII.4.1.2.2.3 Glaucoma de ángulo estrecho:**

Se pueden precipitar crisis de glaucoma agudo debido a los efectos anticolinérgicos de esta sustancia por lo que su uso está contraindicado en pacientes portadores de esta enfermedad.

**VII.4.1.2.2.4 Pacientes con miastenia gravis:**

Al igual que todas las benzodiazepinas, el alprazolán tiene efecto miorelajante por lo que se agravarían los síntomas de una miastenia gravis.

**VII.4.1.2.2.5 Adultos mayores o personas con daño estructural cerebral:**

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

En estos casos se pueden presentar complicaciones como ataxia, confusión mental, caídas y desorientación por lo que su uso debe hacerse con mucha precaución.

#### VII.4.1.2.3 Reacciones adversas:

Dependen de la sensibilidad de los pacientes, de la intensidad de la psicopatología y de la dosis del producto. Las más frecuentes son:

##### VII.4.1.2.3.1 Somnolencia:

Es la reacción adversa más frecuente. Generalmente se presenta al inicio del tratamiento y tiende a desaparecer. Depende de la dosis a la que se le administre al paciente. Se puede utilizar un estimulante suave del sistema nervioso central como café o té lo que la va a contrarrestar sin quitarle el efecto ansiolítico.

##### VII.4.1.2.3.2 Mareo:

Está relacionado con el anterior. Hay que hacer la diferencia de si es un síntoma de la misma ansiedad o es una reacción adversa ya que las dos alternativas se pueden presentar. Usualmente tiende a desaparecer con la reducción de la dosis.

##### VII.4.1.2.3.3 Efectos anticolinérgicos:

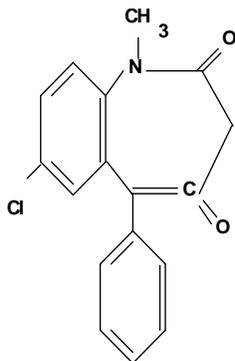
Las benzodiazepinas en general, poseen afinidad por el receptor muscarínico de la acetilcolina lo que se traduce en clínica por síntomas como: sequedad de boca, obstrucción nasal, estreñimiento, visión borrosa y taquicardia. Al disminuir la dosis tienden a desaparecer.

Menos frecuentemente se pueden presentar: cefalea, dismetría, lenguaje arrastrado, reacciones paradójicas, trastornos del sueño, letargia, cansancio, debilidad muscular, hipotensión arterial, incontinencia urinaria y fecal.

#### VII.4.1.3 Clobazán:

Comparte las características generales de las otras benzodiazepinas. Posee acciones ansiolíticas y anticonvulsivantes.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce comercialmente con el nombre de Urbadán ® tabletas de 10 mg en cajas de 20 unidades. Se requiere receta de psicotrópicos para su despacho.

##### VII.4.1.3.1 Indicaciones:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

El clobazán tiene las siguientes indicaciones:

#### **VII.4.1.3.1.1 Trastornos ansiosos:**

Está indicado en todos los cuadros en donde existe ansiedad como el trastorno de ansiedad generalizado. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar sedación excesiva o incoordinación motora. Usualmente la dosis varía entre 20 a 30 mg / día, dividida en dos o tres tomas. La dosis máxima por día es de 40 mg. Hay que evaluar al paciente periódicamente para ver si se le puede disminuir la dosis. Se deben de tomar en cuenta otros tratamientos no farmacológicos para que se restablezca en el menor tiempo posible.

#### **VII.4.1.3.1.2 Trastorno de pánico:**

En estos casos el paciente experimenta una rápida elevación del nivel de ansiedad con la sensación de muerte inminente. Lo ideal es tomar la medicación diariamente para prevenir las crisis. Las dosis son similares a las de los trastornos ansiosos pero el tiempo de administración debe ser más prolongado, llegando incluso a un año de tratamiento continuo (Schatzberg 1986, página 435). El uso concomitante de imipramina 25 mg tid ayuda a prevenir la aparición de síntomas depresivos y aumentan las probabilidades de recuperación del paciente.

#### **VII.4.1.3.1.3 Reacciones de estrés:**

Las reacciones de estrés tienden a ser de corta duración ya que la persona utiliza mecanismos de defensa automáticos que le permiten adaptarse a los estímulos ambientales adversos y recupera su salud mental. Se indica a la dosis de 10 a 20 mg / día en una o dos tomas.

#### **VII.4.1.3.1.4 Trastornos psicósomáticos:**

Estos problemas tienden a producirse con exacerbaciones y remisiones por lo que el tratamiento debe ajustarse a las condiciones prevalentes. La cefalea psicógena, las dermatitis atópicas, el asma bronquial, la úlcera del duodeno, la colitis ulcerosa y la hipertensión arterial psicógena tienden a mejorar con este producto. La dosis varía entre 10 a 20 mg / día.

#### **VII.4.1.3.2 Contraindicaciones:**

El producto generalmente es bien tolerado, sin embargo tiene las siguientes contraindicaciones:

##### **VII.4.1.3.2.1 Hipersensibilidad a otras benzodiazepinas:**

Cuando existe hipersensibilidad a otras benzodiazepinas, es muy probable que se desarrollen reacciones cruzadas con otros representantes de este grupo de medicamentos, por lo que no debe administrarse.

##### **VII.4.1.3.2.2 Embarazo y lactancia:**

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres.

##### **VII.4.1.3.2.3 Glaucoma de ángulo estrecho:**

Se pueden precipitar crisis de glaucoma agudo debido a los efectos anticolinérgicos de esta sustancia por lo que su uso está contraindicado en pacientes portadores de esta enfermedad.

##### **VII.4.1.3.2.4 Pacientes con miastenia gravis:**

Al igual que todas las benzodiazepinas, el clobazán tiene efecto miorrelajante por lo que se agravarían los síntomas de una miastenia gravis.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**VII.4.1.3.2.5 Adultos mayores o personas con daño estructural cerebral:**

En estos casos se pueden presentar complicaciones como ataxia, confusión mental, caídas y desorientación por lo que su uso debe hacerse con mucha precaución.

**VII.4.1.3.2.6 Niños menores de 6 años:**

No se ha establecido la seguridad del producto en esta población de pacientes,

**VII.4.1.3.3 Reacciones adversas:**

Dependen de la sensibilidad de los pacientes, de la intensidad de la psicopatología y de la dosis del producto. Las más frecuentes son:

**VII.4.1.3.3.1 Somnolencia:**

Es la reacción adversa más frecuente. Generalmente se presenta al inicio del tratamiento y tiende a desaparecer. Depende de la dosis a la que se le administre al paciente. Se puede utilizar un estimulante suave del sistema nervioso central como café o té lo que la va a contrarrestar sin quitarle el efecto ansiolítico.

**VII.4.1.3.3.2 Mareo:**

Está relacionado con el anterior. Hay que hacer la diferencia de si es un síntoma de la misma ansiedad o es una reacción adversa ya que las dos alternativas se pueden presentar. Usualmente tiende a desaparecer con la reducción de la dosis.

**VII.4.1.3.3.3 Efectos anticolinérgicos:**

Las benzodiazepinas en general, poseen afinidad por el receptor muscarínico de la acetilcolina lo que se traduce en clínica por síntomas como: sequedad de boca, obstrucción nasal, estreñimiento, visión borrosa y taquicardia. Al disminuir la dosis tienden a desaparecer.

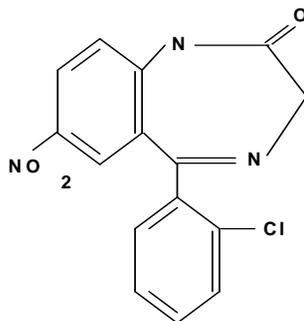
Menos frecuentemente se pueden presentar: cefalea, dismetría, lenguaje arrastrado, reacciones paradójicas, trastornos del sueño, letargia, cansancio, debilidad muscular, hipotensión arterial, incontinencia urinaria y fecal.

**VII.4.1.4 Clonazepán:**

El perfil farmacológico del clonazepán es similar al de las otras benzodiazepinas sin embargo su acción supresora del complejo espiga onda que se ve en el pequeño mal es ligeramente superior, lo que se manifiesta en una disminución de la frecuencia, amplitud, duración y difusión de las convulsiones de pequeño mal.

Su fórmula estructural es la siguiente:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**



Se conoce comercialmente con el nombre de Rivotril ® y viene en tabletas de 2 mg y gotas con 2,5 mg / cc (1 gota = 0.1 mg).

Se absorbe bien por vía oral con una concentración pico a la hora o dos horas. Se metaboliza en el hígado para dar metabolitos inactivos que se eliminan fundamentalmente por orina. Del 9 al 27 % se elimina por las heces.

#### VII.4.1.4.1 Indicaciones:

El clonazepán está indicado en los siguientes trastornos:

##### VII.4.1.4.1.1 Pequeño mal:

Es efectivo en el tratamiento de este problema bien sea como monoterapia o como coadyuvante de otros tratamientos. La dosis debe ser ajustada en forma individual dependiendo de la respuesta clínica y la tolerancia. En niños de hasta 10 años de edad o 30 Kg. de peso la dosis debe ser entre 10 y 30 mcg / Kg / día y no debe exceder de 50 mcg / Kg / día en tres tomas de igual cantidad. En caso de que las dosis no sean iguales, la mayor dosis debe darse antes de acostarse. En adultos la dosis puede iniciarse con 1,5 mg / día dividida en tres tomas. La dosis promedio es de 2 mg bid o tid. No debe pasarse la dosis de 10 mg / día.

##### VII.4.1.4.1.2 Trastornos ansiosos:

Algunos pacientes toleran mejor el clonazepán que otras benzodiazepinas en el manejo de los síntomas ansiosos. Está indicado en todos los cuadros en donde existe ansiedad como el trastorno de ansiedad generalizado. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar sedación excesiva o incoordinación motora. Usualmente la dosis varía entre 3 y 6 mg / día, dividida en dos o tres tomas. La dosis máxima por día es de 8 mg. Hay que evaluar al paciente periódicamente para ver si se le puede disminuir la dosis. Se deben de tomar en cuenta otros tratamientos no farmacológicos para que se restablezca en el menor tiempo posible.

##### VII.4.1.4.1.3 Trastorno obsesivo compulsivo:

Debido a que posee un efecto bloqueador del receptor serotoninérgico, le confiere utilidad en el manejo del trastorno obsesivo compulsivo. La dosis en este caso varía entre 4 y 6 mg / día.

#### VII.4.1.4.2 Contraindicaciones:

El producto generalmente es bien tolerado, sin embargo tiene las siguientes contraindicaciones:

##### VII.4.1.4.2.1 Hipersensibilidad a otras benzodiazepinas:

Cuando existe hipersensibilidad a otras benzodiazepinas, es muy probable que se desarrollen reacciones cruzadas con otros representantes de este grupo de medicamentos, por lo que no debe administrarse.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**VII.4.1.4.2.2 Embarazo y lactancia:**

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres.

**VII.4.1.4.2.3 Glaucoma de ángulo estrecho:**

Se pueden precipitar crisis de glaucoma agudo debido a los efectos anticolinérgicos de esta sustancia por lo que su uso está contraindicado en pacientes portadores de esta enfermedad.

**VII.4.1.4.2.4 Pacientes con miastenia gravis:**

Al igual que todas las benzodiazepinas, el clonazepán tiene efecto miorrelajante por lo que se agravarían los síntomas de una miastenia gravis.

**VII.4.1.4.2.5 Enfermedad hepática con insuficiencia funcional:**

Debe evitarse el uso de este producto en personas con insuficiencia hepática ya que el producto se tiende a acumular y se pueden presentar cuadros confusionales.

**VII.4.1.4.3 Reacciones adversas:**

Dependen de la sensibilidad de los pacientes y de la dosis del producto. Las más frecuentes son:

**VII.4.1.4.3.1 Somnolencia:**

Es la reacción adversa más frecuente. Se puede presentar hasta en el 50 % de los pacientes. Generalmente se presenta al inicio del tratamiento y tiende a desaparecer. Depende de la dosis a la que se administre. Se puede utilizar un estimulante suave del sistema nervioso central como café o té lo que le va a contrarrestar sin quitarle el efecto ansiolítico o anticonvulsivante.

**VII.4.1.4.3.2 Ataxia:**

Está relacionado con el anterior. Se presenta hasta en un 30 % de los pacientes. Usualmente tiende a desaparecer con la reducción de la dosis siempre y cuando la dosis no sea subterapéutica.

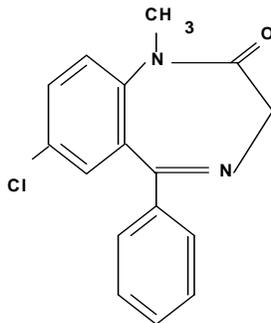
Menos frecuentemente se pueden presentar: alteraciones en el comportamiento como agresividad o irritabilidad, agitación, depresión, euforia, confusión mental, marcha inestable, vértigo, insomnio, diplopía, sialorrea, cefalea, lenguaje arrastrado, trastornos del sueño, letargia, cansancio, debilidad muscular, hipotensión arterial, incontinencia urinaria y fecal, hipersecreción en vías aéreas superiores.

**VII.4.1.5 Diazepán:**

El diazepam (DZ) fue la segunda benzodiazepina en sintetizarse y esto ocurrió a mediados de la década de los sesentas. Es la benzodiazepina que se prescribe con mayor frecuencia. Posee propiedades ansiolíticas, mío relajantes y anticonvulsivantes. Bloquea los reflejos espinales por lo que puede producir ataxia y lentitud a la reacción de los reflejos automáticos. Los estudios neurofisiológicos revelan que el sistema límbico es sensible a las dosis bajas mientras que los centros de la corteza cerebral sólo reaccionan a dosis relativamente mayores. Esto puede ser responsable de un efecto desinhibitorio con dosis bajas que podría dar la falsa sensación de ser un efecto estimulante. Al aumentar la dosis esto desaparece. Después de una administración prolongada puede producir un síndrome de abstinencia si se suprime bruscamente su ingesta. Este cuadro está caracterizado por: irritabilidad, nerviosismo, temblor, insomnio, alucinaciones visuales y en casos extremos puede llegar a ocasionar un cuadro psicótico.

Su fórmula estructural es la siguiente:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**



Se presenta comercialmente con los siguientes nombres: Valium ® en tabletas de 2, 5 y 10 mg, ampollas con 10 mg y jarabe con 2 mg / cdita. Diazepán MK ® en tabletas de 5 y 10 mg. Diazepán Gutis ® tabletas de 5 y 10 mg en empaque individual con 10 unidades y jarabe con 2 mg / cdita en frascos de 120 cc. Diazepán Prodes ® tabletas de 5 y 10 mg en cajas de 20 unidades y ampollas de 10 mg en cajas de 6 unidades. Diazepán Lisan ® tabletas de 5 y 10 mg en cajas de 20 unidades. Su prescripción requiere de receta de psicotrópicos.

El diazepán también produce metabolitos activos como el temazepán, desmetildiazepán y oxazepán.

#### VII.4.1.5.1 Indicaciones:

El diazepán está indicado en los siguientes trastornos:

##### VII.4.1.5.1.1 Trastornos ansiosos:

Está indicado en todos los cuadros en donde existe ansiedad como el trastorno de ansiedad generalizado. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar sedación excesiva o incoordinación motora. Usualmente la dosis varía entre 10 y 30 mg / día, dividida en dos o tres tomas. La dosis máxima por día es de 60 mg / día. Si se ha llegado a esa dosis y se siguen presentando síntomas ansiosos, hay que reevaluar el diagnóstico y utilizar otro psicofármaco. Hay que evaluar al paciente periódicamente para ver si se le puede disminuir la dosis. Se deben de tomar en cuenta otros tratamientos no farmacológicos para que se restablezca en el menor tiempo posible.

##### VII.4.1.5.1.2 Crisis de pánico:

Las crisis de pánico se presentan en forma inesperada. Se caracterizan por la aparición brusca de síntomas ansiosos como palpitaciones, sudoración, opresión torácica, temblor, náusea, dolores abdominales y sensación de muerte inminente. Pueden terminarse de la misma manera en que aparecieron. Se indica a la dosis de 5 a 10 mg bid o tid. Usualmente la duración del tratamiento es prolongada superando los seis meses de tratamiento. El uso concomitante de imipramina 25 mg tid ayuda a la recuperación.

##### VII.4.1.5.1.3 Reacciones de estrés:

Las reacciones de estrés tienden a ser de corta duración ya que la persona utiliza mecanismos de defensa automáticos que le permiten adaptarse a los estímulos ambientales adversos y recupera su salud mental. Se indica a la dosis de 5 a 10 mg bid. Se ajusta la dosis según respuesta terapéutica y la presencia de reacciones adversas. Usualmente la duración del tratamiento no supera los 30 días.

##### VII.4.1.5.1.4 Trastornos psicósomáticos:

Estos problemas tienden a producirse con exacerbaciones y remisiones por lo que el tratamiento debe ajustarse a las condiciones prevalencias. Las dosis en estos casos tienden a ser pequeñas, del orden de 2 mg bid o tid más tratamiento específico del cuadro somático.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**VII.4.1.5.1.5 Alcoholismo:**

En el síndrome de abstinencia del alcoholismo severo, la forma más eficaz es la parenteral, 1 ampolla IM cada 8 horas monitorizando la condición clínica del paciente. La dosis máxima parenteral es de 30 mg / día. Usualmente con dos a tres días de tratamiento parenteral es suficiente, pasándose luego a tratamiento oral. Debido a que los metabolitos del medicamento tienen una vida media prolongada, los efectos tienden a incrementarse con el tiempo. Debe evitarse su uso prolongado en estos pacientes porque tienen mayor posibilidad de producir dependencia al producto.

**VII.4.1.5.2 Contraindicaciones:**

El producto generalmente es bien tolerado, sin embargo tiene las siguientes contraindicaciones:

**VII.4.1.5.2.1 Hipersensibilidad a otras benzodiazepinas:**

Cuando existe hipersensibilidad a otras benzodiazepinas, es muy probable que se desarrollen reacciones cruzadas con otros representantes de este grupo de medicamentos, por lo que no debe administrarse.

**VII.4.1.5.2.2 Embarazo y lactancia:**

Algunos estudios han sugerido un aumento del riesgo de malformaciones congénitas asociadas al uso de CDZ por lo que su uso durante el embarazo raramente es justificado. En el periodo de lactancia también debe evitarse su uso ya que atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna.

**VII.4.1.5.2.3 Pacientes con miastenia gravis:**

Al igual que todas las benzodiazepinas, el diazepam tiene efecto miorelajante por lo que se agravarían los síntomas de una miastenia gravis.

**VII.4.1.5.2.4 Enfermedad hepática con insuficiencia funcional:**

Debe evitarse el uso de este producto en personas con insuficiencia hepática ya que tiende a acumularse y se pueden presentar cuadros confusionales o tóxicos.

**VII.4.1.5.3 Reacciones adversas:**

Dependen de la sensibilidad de los pacientes y de la dosis del producto. Las más frecuentes son:

**VII.4.1.5.3.1 Somnolencia:**

Es la reacción adversa más frecuente. Generalmente se presenta al inicio del tratamiento y tiende a desaparecer. Depende de la dosis a la que se administre. Se puede utilizar un estimulante suave del sistema nervioso central como café o té lo que la va a contrarrestar sin quitarle el efecto ansiolítico o anticonvulsivante.

**VII.4.1.5.3.2 Ataxia:**

Está relacionado con el anterior. Usualmente tiende a desaparecer con la reducción de la dosis siempre y cuando la dosis no sea subterapéutica.

**VII.4.1.5.3.3 Confusión mental:**

Se presenta con más frecuencia en pacientes adultos mayores o debilitados. Puede aparecer después de algún tiempo de estar tomando el medicamento debido al acumulo de metabolitos activos. En estos casos debe reducirse la dosis o cambiarlo.

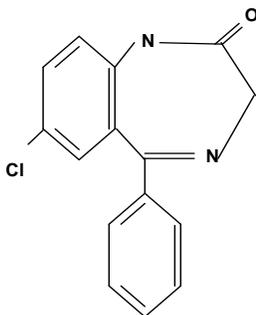
**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Menos frecuentemente se pueden presentar: alteraciones en el comportamiento como agresividad o irritabilidad, agitación, depresión, marcha inestable, vértigo, insomnio, diplopía, cefalea, lenguaje arrastrado, letargia, cansancio, debilidad muscular, hipotensión arterial que puede llegar al síncope, incontinencia de esfínteres, erupciones en piel, irregularidades menstruales, edema, efectos anticolinérgicos.

#### VII.4.1.6 Loflazepato de etilo:

Es una benzodiazepina de acción prolongada lo que permite administrarla en dos tomas por día. El hecho de que tenga esta acción tan prolongada hace que la posibilidad de desarrollar una farmacodependencia sea menor. Por otra parte esto hace que en personas adultas mayores o con insuficiencia hepática, tiendan a acumular metabolitos activos por lo que no se recomienda administrárselas.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Comercialmente se conoce con el nombre de Victán® y viene en tabletas de 2 mg en frascos de 30 unidades. Se requiere de receta de psicotrónicos para su despacho.

##### VII.4.1.6.1 Indicaciones:

El loflazepato de etilo está indicado en los siguientes trastornos:

###### VII.4.1.6.1.1 Trastornos ansiosos:

Está indicado en todos los cuadros en donde existe ansiedad como el trastorno de ansiedad generalizado. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar sedación excesiva o incoordinación motora. Usualmente la dosis varía entre 4 y 6 mg / día, dividida en dos tomas. La dosis máxima por día es de 8 mg / día. Si se ha llegado a esa dosis y se siguen presentando síntomas ansiosos, hay que reevaluar el diagnóstico y utilizar otro psicofármaco. Hay que evaluar al paciente periódicamente para ver si se le puede disminuir la dosis. Se deben de tomar en cuenta otros tratamientos no farmacológicos para que se restablezca en el menor tiempo posible.

###### VII.4.1.6.1.2 Crisis de pánico:

Las crisis de pánico se presentan en forma inesperada. Se caracterizan por la aparición brusca de síntomas ansiosos como palpitations, sudoración, opresión torácica, temblor, náusea, dolores abdominales y sensación de muerte inminente. Pueden terminarse de la misma manera en que aparecieron. En estas condiciones el loflazepato se utiliza como preventivo de las crisis, tomándolo todos los días. Se indica a la dosis de 1 tableta bid. Usualmente la duración del tratamiento es prolongada superando los seis meses de tratamiento. El uso concomitante de imipramina 25 mg tid ayuda a la recuperación.

###### VII.4.1.6.1.3 Reacciones de estrés:

Las reacciones de estrés tienden a ser de corta duración. Se presentan cuando existen hechos traumáticos reales importantes en la vida de un individuo o el acumulo de pequeños problemas que

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

hacen que la persona explote. Usualmente son de corta duración ya que la persona utiliza mecanismos de defensa automáticos que le permiten adaptarse y recuperar su salud mental. Se indica a la dosis de 2 mg bid o tid. Se ajusta la dosis según respuesta terapéutica y la presencia de reacciones adversas. Usualmente la duración del tratamiento no supera los 30 días.

#### **VII.4.1.6.1.4 Trastornos psicósomáticos:**

Estos problemas tienden a producirse con exacerbaciones y remisiones por lo que el tratamiento debe ajustarse a las condiciones prevalentes. Las dosis en estos casos tienden a ser pequeñas, del orden de ½ o 1 tableta bid más tratamiento específico del cuadro somático.

#### **VII.4.1.6.2 Contraindicaciones:**

El producto generalmente es bien tolerado, sin embargo tiene las siguientes contraindicaciones:

##### **VII.4.1.6.2.1 Hipersensibilidad a otras benzodiazepinas:**

Cuando existe hipersensibilidad a otras benzodiazepinas, es muy probable que se desarrollen reacciones cruzadas con otros representantes de este grupo de medicamentos, por lo que no debe administrarse.

##### **VII.4.1.6.2.2 Embarazo y lactancia:**

Algunos estudios han sugerido un aumento del riesgo de malformaciones congénitas asociadas al uso de CDZ por lo que su uso durante el embarazo raramente es justificado. En el periodo de lactancia también debe evitarse su uso ya que atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna.

##### **VII.4.1.6.2.3 Pacientes con miastenia gravis:**

Al igual que todas las benzodiazepinas, el loflazepato de etilo tiene efecto miorrelajante por lo que se agravarían los síntomas de una miastenia gravis.

##### **VII.4.1.6.2.4 Enfermedad hepática con insuficiencia funcional:**

Debe evitarse el uso de este producto en personas con insuficiencia hepática ya que tiende a acumularse y se pueden presentar cuadros confusionales o tóxicos.

#### **VII.4.1.6.3 Reacciones adversas:**

Dependen de la sensibilidad de los pacientes y de la dosis del producto. Las más frecuentes son:

##### **VII.4.1.6.3.1 Somnolencia:**

Es la reacción adversa más frecuente. Generalmente se presenta al inicio del tratamiento y tiende a desaparecer. Depende de la dosis a la que se administre. Se puede utilizar un estimulante suave del sistema nervioso central como café o té lo que la va a contrarrestar sin quitarle el efecto ansiolítico o anticonvulsivante.

##### **VII.4.1.6.3.2 Ataxia:**

Está relacionado con el anterior. Si al inicio no se presenta pero luego de 1 mes de tratamiento comienza a parecer es una señal de que el producto se está acumulando y hay que disminuir la dosis.

##### **VII.4.1.6.3.3 Confusión mental:**

Se presenta con más frecuencia en pacientes adultos mayores o pacientes con daño orgánico cerebral. Puede aparecer después de algún tiempo de estar tomando el medicamento debido al acumulo de metabolitos activos. En estos casos debe reducirse la dosis o cambiarlo.

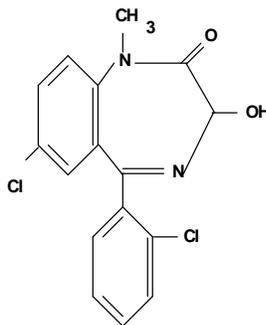
**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Menos frecuentemente se pueden presentar: alteraciones en el comportamiento como agresividad o irritabilidad, agitación, depresión, marcha inestable, vértigo, insomnio, diplopía, cefalea, lenguaje arrastrado, letargia, cansancio, debilidad muscular, hipotensión arterial que puede llegar al síncope, incontinencia de esfínteres, erupciones en piel, irregularidades menstruales, edema, efectos anticolinérgicos.

#### VII.4.1.7 Lorazepán:

Es una benzodiazepina de acción corta. A las dosis usuales, no posee acción depresora sobre el sistema respiratorio ni el cardiovascular (PDR, edición 2000, página 3348). La concentración plasmática pico se presenta después de 2 horas de administrado el producto. Viaja adherido en un 85 % a las proteínas plasmáticas. Debido a su corta duración de acción, su acumulación es mínima a través del tiempo.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce comercialmente con el nombre de Ativán® y viene en tabletas de 1 y 2 mg, Lorazepán MK® que viene en tiras de 10 unidades,

#### VII.4.1.7.1 Indicaciones:

El lorazepán está indicado en los siguientes trastornos:

##### VII.4.1.7.1.1 Trastornos ansiosos:

Está indicado en todos los cuadros en donde existe ansiedad como el trastorno de ansiedad generalizado. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar sedación excesiva o incoordinación motora. Usualmente la dosis varía entre 3 y 6 mg / día, dividida en dos o tres tomas. La dosis máxima por día es de 9 mg / día. Si se ha llegado a esa dosis y se siguen presentando síntomas ansiosos, hay que reevaluar el diagnóstico y utilizar otro psicofármaco. Hay que valorar al paciente periódicamente para ver si se le puede disminuir la dosis. Se deben de tomar en cuenta otros tratamientos no farmacológicos para que se restablezca la salud mental en el menor tiempo posible.

##### VII.4.1.7.1.2 Crisis de pánico:

Las crisis de pánico se presentan en forma inesperada. Se caracterizan por la aparición brusca de síntomas ansiosos como palpitaciones, sudoración, opresión torácica, temblor, náusea, dolores abdominales y sensación de muerte inminente. Pueden terminarse de la misma manera en que aparecieron. En estas condiciones el lorazepán, por su inicio de acción rápido puede controlar la crisis. Se indica a la dosis de 1 tableta de 2 mg STAT y luego 1 bid.

##### VII.4.1.7.1.3 Reacciones de estrés:

Las reacciones de estrés tienden a ser de corta duración. Se presentan cuando existen hechos traumáticos reales importantes en la vida de un individuo o el acumulo de pequeños problemas que hacen que la persona explote. Usualmente son de corta duración ya que la persona utiliza mecanismos de defensa automáticos que le permiten adaptarse y recuperar su salud mental. Se indica a la dosis de 2

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

mg bid o tid. Se ajusta la dosis según respuesta terapéutica y la presencia de reacciones adversas. Usualmente la duración del tratamiento no supera los 30 días.

#### **VII.4.1.7.1.4 Trastornos psicossomáticos:**

Estos problemas tienden a producirse con exacerbaciones y remisiones por lo que el tratamiento debe ajustarse a las condiciones prevalentes. Las dosis en estos casos tienden a ser pequeñas, del orden de ½ o 1 tableta bid más tratamiento específico del cuadro somático.

#### **VII.4.1.7.1.4 Depresiones mixtas:**

En algunos pacientes que presentan síntomas mixtos de depresión y ansiedad, el antidepresivo como medicamento único, no controla los síntomas ansiosos. En estos casos se puede agregar al tratamiento 1 tab de 1 mg bid o tid y la respuesta terapéutica es más favorable.

#### **VII.4.1.7.2 Contraindicaciones:**

El producto generalmente es bien tolerado, sin embargo tiene las siguientes contraindicaciones:

##### **VII.4.1.7.2.1 Hipersensibilidad a otras benzodicepinas:**

Cuando existe hipersensibilidad a otras benzodicepinas, es muy probable que se desarrollen reacciones cruzadas con otros representantes de este grupo de medicamentos, por lo que no debe administrarse.

##### **VII.4.1.7.2.2 Glaucoma de ángulo angosto:**

Este trastorno constituye una contraindicación para el uso de lorazepán ya que se puede presentar una crisis de glaucoma agudo, pese a que está con tratamiento específico para esta condición.

##### **VII.4.1.7.2.3 Embarazo y lactancia:**

Algunos estudios han sugerido un aumento del riesgo de malformaciones congénitas asociadas al uso de CDZ por lo que su uso durante el embarazo raramente es justificado. En el periodo de lactancia también debe evitarse su uso ya que atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna.

##### **VII.4.1.7.2.4 Pacientes con miastenia gravis:**

Al igual que todas las benzodicepinas, el lorazepán tiene efecto miorelajante por lo que se agravarían los síntomas de una miastenia gravis.

##### **VII.4.1.7.2.5 Pacientes que operan máquinas peligrosas:**

El lorazepán puede alterar la capacidad para operar máquinas peligrosas o conducir automóvil, especialmente al inicio del tratamiento. Cuando ya se ha establecido que la persona tolera bien la dosis administrada, si puede conducir nuevamente vehículos. Debe advertírsele que el efecto sedante se potencializa con el uso concomitante de otros depresores del sistema nervioso central o el alcohol.

#### **VII.4.1.7.3 Reacciones adversas:**

Dependen de la sensibilidad de los pacientes y de la dosis del producto. Las más frecuentes son:

##### **VII.4.1.7.3.1 Somnolencia:**

Es la reacción adversa más frecuente. Generalmente se presenta al inicio del tratamiento y tiende a desaparecer. Depende de la dosis a la que se administre. Se puede utilizar un estimulante suave del sistema nervioso central como café o té lo que la va a contrarrestar sin quitarle el efecto ansiolítico o anticonvulsivante.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**VII.4.1.7.3.2 Ataxia:**

Está relacionado con el anterior. Se presenta sobretodo en adultos mayores o con enfermedades degenerativas del SNC. Hay que disminuir la dosis o cambiar el producto.

Menos frecuentemente se pueden presentar: alteraciones en el comportamiento como agresividad o irritabilidad, agitación, depresión, marcha inestable, vértigo, insomnio, diplopía, cefalea, lenguaje arrastrado, letargia, cansancio, debilidad muscular, hipotensión arterial que puede llegar al síncope, incontinencia de esfínteres, erupciones en piel, irregularidades menstruales, edema, efectos anticolinérgicos.

**VII.4.1.8 Problemas relacionados con las benzodiazepinas:**

- Interactúan con el alcohol dando reacciones imprevisibles.
- Poseen efectos miorelajantes por lo que pueden ocasionar incontinencia de esfínteres en pacientes seniles o con enfermedades degenerativas del S. N. C.
- Son capaces de dar síndrome de abstinencia caracterizado por: intranquilidad, irritabilidad, insomnio, dolores musculares, temblores, agitación, sudoración, náusea, sabor metálico en la boca, hipersensibilidad al tacto, fotofobia, visión borrosa, hiperacusia, cuadros confusionales, mareos.
- Los de acción corta, tipo lorazepán, tienen mucha facilidad para producir farmacodependencia.
- Los de acción larga, tipo clordiazepóxido tienden a acumularse en el organismo especialmente en pacientes seniles o portadores de hepato y nefropatías.
- Interactúan con otros depresores del S.N.C. dando efectos que pueden ser potencialmente letales especialmente cuando se combinan con alcohol.

**VII.4.2 Derivados del difenilmetano:**

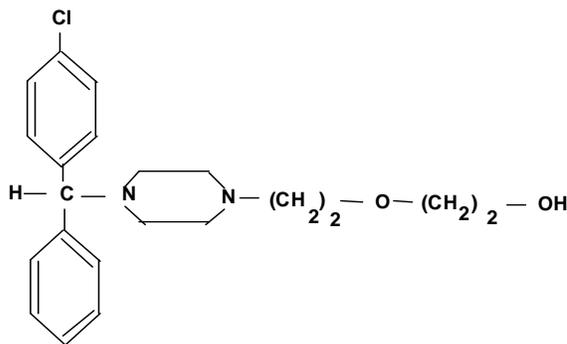
Este grupo está caracterizado por tener dos anillos fenilo unidos a un radical metano. Este grupo tiene un solo representante que es la hidroxicina.

**VII.4.2.1 Hidroxicina:**

Es el único representante de este grupo. Es considerado un antihistamínico. Su acción es subcortical. Posee ligera acción músculo relajante, analgésica y broncodilatadora (PDR, página 2472). A dosis terapéuticas no aumenta la secreción de jugo gástrico. Se absorbe rápidamente por la vía oral y sus efectos se notan a los 15 o 30 minutos después de haber sido ingerida.

Su fórmula estructural es la siguiente:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**



Se conoce con el nombre comercial de Atarax ® y viene en presentaciones de tabletas de 10 y 25 mg, jbe. 10 mg / cedita.

#### VII.4.2.1.1 Indicaciones:

Las principales indicaciones de la hidroxizina son las siguientes:

##### VII.4.2.1.1.1 Trastornos ansiosos:

Especialmente cuando exista intolerancia a las benzodiazepinas. La dosis usual es de 75 a 150 mg / día aunque se han llegado a administrar hasta 400 mg / día. En los pacientes de primera vez se recomienda iniciar con dosis bajas para luego ir las incrementando de acuerdo a tolerancia. En niños menores de 6 años se recomienda usar el jarabe sin pasar de una dosis de 50 mg / día.

##### VII.4.2.1.1.2 Reacciones alérgicas:

Las reacciones alérgicas pueden verse favorecidas con este producto. Dentro de ellas tenemos las neurodermatitis, el prurito especialmente el de los adultos mayores, el asma bronquial, la urticaria crónica. Las dosis son similares a las del punto anterior.

##### VII.4.2.1.1.3 Alcoholismo:

En la fase de supresión de la ingesta alcohólica se puede utilizar en dosis altas del orden de 150 a 200 mg / día. En la fase inter crítica se puede utilizar cuando existen elementos ansiosos en el cuadro clínico pero a una dosis más pequeña (75 a 100 mg / día).

##### VII.4.2.1.1.4 Insomnio:

En los casos de insomnio en los adultos mayores se puede utilizar a una dosis de 50 a 75 mg hs. En casos de niños se puede utilizar a la dosis de 1 a 3 ceditas hs o 1 pastilla de 25 mg hs.

#### VII.4.2.1.2 Contraindicaciones:

Las principales contraindicaciones de la hidroxizina son:

##### VII.4.2.1.2.1 Hipersensibilidad al medicamento:

Existen personas que no toleran este producto porque los hacen sentirse mal o porque le ocasionan muchos efectos anticolinérgicos por lo que debe usarse otro psicofármaco.

##### VII.4.2.1.2.2 Uso concomitante de otros depresores del SNC o alcohol:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Su efecto depresor del SNC se puede potencializar con el uso concomitante de otros depresores por lo que debe evitarse. Cuando se mezcla con alcohol puede ocasionar reacciones imprevisibles por que debe evitarse su uso en personas propensas a tomar licor.

#### VII.4.2.1.3 Reacciones adversas:

Las principales reacciones adversas son:

##### VII.4.2.1.3.1 Somnolencia:

Depende de la dosis y la sensibilidad del paciente. Usualmente es leve y pasajera. Cuando se presenta en forma intensa se recomienda bajar la dosis o fraccionarla dando una tercera parte al levantarse y dos terceras partes al acostarse.

##### VII.4.2.1.3.2 Efectos anticolinérgicos:

Son generalmente poco intensos. La principal es la sequedad de boca.

#### VII.4.3 Betabloqueadores:

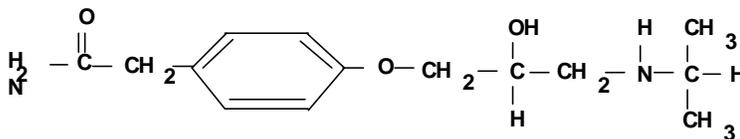
No se pueden considerar como un ansiolítico clásico pero tienen la capacidad de bloquear las manifestaciones periféricas de la ansiedad y de corregir algunas alteraciones bioquímicas secundarias, como por ejemplo: disminuir el colesterol que se eleva secundariamente a la angustia. Debe evitarse el uso de este grupo de medicamentos en aquellos pacientes que tienen o han tenido crisis de asma bronquial ya que pueden provocar broncoespasmo.

Dentro de este grupo tenemos el atenolol y el propranolol.

##### VII.4.3.1 Atenolol:

Es un betabloqueador específico, es decir, que actúa a nivel de los receptores del músculo cardíaco aunque en raros casos puede bloquear a los receptores de todo el organismo.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce comercialmente con el nombre de Tenormin® y se presenta en tabletas de 50 y 100 mg. También está disponible como Blokium® en tabletas de 50 y 100 mg.

##### VII.4.3.1.1 Indicaciones:

Sus indicaciones como tratamiento de la ansiedad son las siguientes:

###### VII.4.3.1.1.1 Taquicardiofobia:

Existen pacientes que tienen un intenso temor a experimentar la sensación de taquicardia. Constantemente se están tomando el pulso para ver en cuanto está. Al experimentar ansiedad, sufren de taquicardia o palpitaciones lo que les ocasiona intenso temor. En estos casos se puede utilizar el atenolol en dosis de 50 a 200 mg / día.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

**VII.4.3.1.1.2 Taquicardia secundaria al uso de otros psicofármacos:**

Algunos psicofármacos pueden ocasionar una taquicardia como reacción adversa que puede llegar a ser muy molesta para el paciente. Se puede usar este medicamento para controlarla a una dosis de 50 a 100 mg / día.

**VII.4.3.1.1.3 Crisis de pánico:**

Los pacientes con crisis de pánico son muy sensibles a la taquicardia y en ocasiones, con sólo experimentarla llegan a desarrollar el cuadro completo de la crisis. En estos casos es preferible asociarlo al uso de benzodiazepinas a la dosis de 50 o 100 mg / día.

**VII.4.3.1.2 Contraindicaciones:**

Las contraindicaciones del atenolol son las siguientes:

**VII.4.3.1.2.1 Asma bronquial:**

Aunque su efecto es específico sobre los receptores miocárdicos, en algunos pacientes su efecto se extiende a todo el organismo por lo que se pueden presentar crisis de broncoespasmo. Sin embargo, se puede utilizar una dosis pequeña de prueba para observar si clínicamente se presenta este problema.

**VII.4.3.1.2.2 Bradicardia sinusal:**

Esta condición puede verse agravada por el uso del atenolol por lo que debe evitarse.

**VII.4.3.1.2.3 Insuficiencia cardiaca congestiva:**

Al igual que en el punto anterior, debe evitarse su uso en la insuficiencia cardiaca ya que puede empeorar la condición clínica debido a que bloquea el estímulo simpático que es muy importante para corregir el problema.

**VII.4.3.1.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas son las siguientes:

**VII.4.3.1.3.1 Bradicardia:**

Se presenta frecuentemente aunque no produce mayores consecuencias. Es una forma de saber si el paciente se está tomando la mediación y si la dosis es suficiente. Si baja a menos de 60 pulsaciones por minuto, debe discontinuarse el tratamiento.

**VII.4.3.1.3.2 Mareo:**

Se presenta con alguna frecuencia. Desaparece con el tiempo o con la disminución de la dosis.

**VII.4.3.1.3.3 Náusea:**

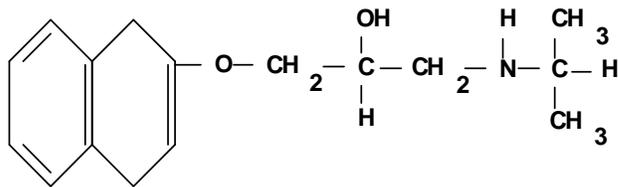
Es similar a la del punto anterior.

**VII.4.3.2 Propranolol:**

Es un betabloqueador inespecífico que bloquea tanto a los receptores periféricos como los cardíacos. Se ha utilizado como agente antihipertensivo.

Su fórmula estructural es la siguiente:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**



Se presenta comercialmente con el nombre de Inderal® y se presenta en tabletas de 10 y 40 mg.

#### VII.4.3.2.1 Indicaciones:

Las principales indicaciones como ansiolítico son las siguientes:

##### VII.4.3.2.1.1 Trastornos ansiosos:

Algunos pacientes ansiosos presentan como queja principal, las manifestaciones periféricas de las mismas refiriendo pocas molestias a nivel psíquico. Dentro de las primeras se encuentran: frialdad y sudoración de manos y pies, temblor, taquicardia. En estos casos las dosis que se recomiendan son de 80 a 120 mg / día.

##### VII.4.3.2.1.2 Trastorno de pánico con agorafobia:

En este cuadro, que consiste en una descarga masiva de NE y E que se presenta en forma súbita e imposible de controlar, ayuda a prevenirla logrando que el paciente vaya desarrollando una mayor seguridad en sí mismo lo que se convierte en un factor terapéutico importante. Las dosis recomendadas varían entre 80 y 120 mg / día.

#### VII.4.3.2.2 Contraindicaciones:

Está contraindicado en las siguientes circunstancias:

##### VII.4.3.2.2.1 Asma bronquial:

En los pacientes asmáticos, se pueden presentar crisis de broncoespasmo que complican la condición clínica de los pacientes por lo que su uso en estos casos está contraindicado.

##### VII.4.3.2.2.2 Bradicardia sinusal:

En estos casos la condición se puede agravar por lo que no se recomienda su uso.

##### VII.4.3.2.2.3 Insuficiencia cardiaca congestiva:

Al igual que en el punto anterior, debe evitarse su uso en la insuficiencia cardiaca ya que puede empeorar la condición clínica debido a que bloquea el estímulo simpático que es muy importante para corregir el problema.

#### VII.4.3.2.3 Reacciones adversas:

Las principales reacciones adversas son las siguientes:

##### VII.4.3.2.3.1 Broncoespasmo:

Puede presentarse una leve sensación de opresión torácica o puede llegar a manifestarse como una crisis de asma bronquial en una persona que no ha tenido este problema. Cuando se presenta esta reacción debe suspenderse el tratamiento.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

**VII.4.3.2.3.2 Bradicardia:**

Usualmente es leve pero si disminuye de 60 pulsaciones por minuto, debe suspenderse.

**VII.4.3.2.3.3 Depresión:**

Se ve cuando se utiliza este medicamento durante tiempo prolongado. Su inicio es insidioso por lo que el paciente no lo detecta. Si no se suspende el medicamento, la depresión no se corrige con anti-depresivos.

**VII.4.3.2.3.4 Fatiga:**

Se manifiesta como una falta de energía para realizar las labores cotidianas. Puede ser primaria o secundaria a una hipotensión arterial. Debe disminuirse la dosis o suspender el tratamiento.

**VII.4.4 Derivados arilpiperazínicos:**

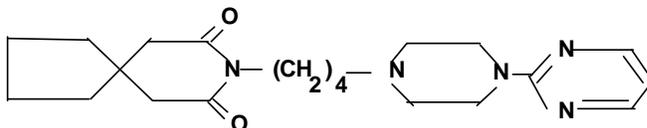
El único representante de este grupo en nuestro medio es la buspirona.

**VII.4.4.1 Buspirona:**

Es un ansiolítico reciente y novedoso. Se le ha considerado un ansioselectivo ya que produce poca o nula somnolencia. No está relacionado con las benzodiazepinas y posee muchas propiedades diferentes. En estudios controlados a doble ciego, se ha demostrado que la buspirona es tan efectiva como las benzodiazepinas en el control de la ansiedad. A diferencia de las benzodiazepinas se pueden recetar en recetarios blancos. Las principales características que la diferencian de las benzodiazepinas (además de su estructura química y mecanismo de acción) son las siguientes:

- Ausencia de efecto sedante.
- No tiene potencial de abuso.
- No potencializa los efectos del alcohol.
- No provoca disfunción motora ni cognitiva.
- No tiene propiedades miorelajantes.
- No tiene propiedades anticonvulsivantes.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce comercialmente con el nombre de Brispar® viene en tabletas de 5 y 10 mg

**VII.4.4.1.1 Indicaciones:**

2): Está indicado en las siguientes condiciones clínicas (Internet Mental Health: Buspirona, página

**VII.4.4.1.1.1 Trastornos ansiosos:**

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Como ansiolítico tiene un efecto moderado, ligeramente inferior a las benzodiazepinas. Sin embargo, debido a su poca capacidad para producir somnolencia es muy útil en aquellos pacientes que son muy sensibles al efecto sedante. La dosis diaria usual es de 15 a 60 mg / día (Monografía del Producto, página 35).

#### **VII.4.4.1.1.2 Intolerancia a las benzodiazepinas:**

Algunos pacientes experimentan mucha somnolencia con el uso de benzodiazepinas aún en dosis bajas por lo que no se pueden tratar con estos productos. Debido a que el Brispar® produce poca somnolencia, lo pueden tolerar mucho mejor. En estos casos las dosis son similares al punto anterior.

#### **VII.4.4.1.1.3 Estados tensionales:**

Caracterizados por cefalea, insomnio, dolores en distintas partes del cuerpo, molestias digestivas. En estos casos se puede utilizar en dosis de 15 a 30 mg / día.

#### **VII.4.4.1.2 Contraindicaciones:**

Está contraindicado en:

##### **VII.4.4.1.2.1 Insuficiencia hepática o renal:**

En estos casos debe evitarse su uso ya que tiende a acumularse en el organismo produciendo muchas reacciones adversas.

##### **VII.4.4.1.2.2 Embarazo y lactancia:**

No se recomienda su uso en estas condiciones ya que no existen estudios que demuestren su seguridad en estas condiciones.

##### **VII.4.4.1.2.3 Pacientes menores de 18 años:**

No existen estudios que demuestren su seguridad en estos grupos etarios.

#### **VII.4.4.1.3 Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas son pocas y poco significativas. Dentro de ellas se encuentran:

##### **VII.4.4.1.3.1 Somnolencia:**

En personas sensibles o en dosis relativamente altas se puede presentar esta reacción que desaparece generalmente disminuyendo la dosis.

##### **VII.4.4.1.3.2 Efectos anticolinérgicos:**

Son poco intensos y tienden a desaparecer. Consisten en sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, dificultad en iniciar el chorro al orinar. Generalmente ceden al disminuir la dosis.

##### **VII.4.4.1.3.3 Trastornos gastrointestinales:**

Como náusea, vómito, diarrea, flatulencia. Si son muy intensos debe suspenderse el tratamiento.

#### **VII.4.5 Antihistamínicos:**

Estas sustancias se han utilizado para el tratamiento de las distintas condiciones alérgicas desde comienzos de la década de los cincuentas. No poseen actividad ansiolítica primaria pero desde los comienzos se vio que producían sedación como efecto secundario inespecífico y por esta razón es que se utilizan para tratamiento de los trastornos ansiosos. Tienen la ventaja de que no producen miorelajación

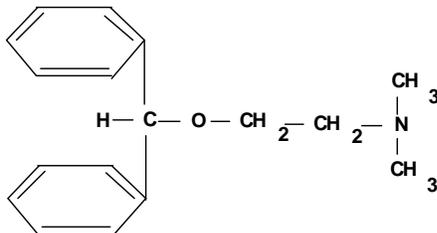
**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

ni dan habituación. Como desventaja se señala que en algunos pacientes no les quita la sensación de ansiedad sino a dosis a las que se produce mucha sedación por lo que su uso es limitado. Los pacientes de la tercera edad constituyen un grupo que se pueden beneficiar de estas sustancias. Existen dos representantes de este grupo en el mercado: la difenhidramina y la prometazina.

#### VII.4.5.1 Difenhidramina:

La difenhidramina es un antihistamínico inespecífico.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Comercialmente se conoce con el nombre de Benadryl® y viene en cápsulas de 25 mg, comprimidos de 50 mg, jarabe con 12.5 mg / cdita y frasco ampolla de 10 cc conteniendo 10 mg / cc. También existe el Benoctén® que se presenta en tabletas de 50 mg.

##### VII.4.5.1.1 Indicaciones:

Está indicada en:

###### VII.4.5.1.1.1 Trastornos ansiosos resistentes a tratamiento:

Cuando los síntomas ansiosos no han respondido al tratamiento con benzodiazepinas o por intolerancia a las mismas, el uso de la difenhidramina puede ser provechoso. En trastornos ansiosos de intensidad leve a moderada se puede utilizar a la dosis de 25 a 50 mg bid o tid (PLM 2000, página 109).

###### VII.4.5.1.1.2 Insomnio:

En el caso de adultos mayores se recomienda para manejo del insomnio a la dosis de 50 a 100 mg hs. En caso de niños se puede utilizar a la dosis de 1 mg / Kg. de peso (Werry, página 444). Cuando los síntomas ansiosos no han respondido al tratamiento con benzodiazepinas o por intolerancia a las mismas, el uso de la difenhidramina puede ser muy útil. En trastornos ansiosos de intensidad leve a moderada se puede utilizar a la dosis de 25 a 50 mg hs.

###### VII.4.5.1.1.3 Trastornos psicossomáticos con componente alérgico:

Por el hecho de tener propiedades antihistamínicas y sedantes puede usarse en trastornos psicossomáticos como dermatitis atópicas, urticaria, eczema. La dosis usual es de 25 a 50 mg bid o tid (PLM 2000, página 109). En caso de niños se puede utilizar a la dosis de 1 mg / Kg. de peso.

##### VII.4.5.1.2 Contraindicaciones:

Las siguientes son algunas contraindicaciones para el producto:

###### VII.4.5.1.2.1 Personas sensibles al producto:

Existen personas que no toleran el producto o que desarrollan reacciones alérgicas a él por lo que no deben tomarlo. También se han reportado casos de reacciones paradójicas.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**VII.4.5.1.2.2 Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho:**

En estos casos puede precipitarse una crisis aguda de glaucoma debido al efecto anticolinérgico que posee.

**VII.4.5.1.2.3 Pacientes con estenosis pilórica:**

El efecto anticolinérgico que posee puede ocasionar mayor obstrucción por lo que no se recomienda su uso.

**VII.4.5.1.2.4 Pacientes con hipertrofia prostática:**

El efecto anticolinérgico puede ocasionar dificultad para vaciar la vejiga produciéndose orina de estasis lo que favorece la sepsis urinaria baja.

**VII.4.5.1.2.5 Pacientes asmáticos:**

En estos casos se secan las secreciones y se hace más difícil la expectoración.

**VII.4.5.1.3 Reacciones adversas:**

Se pueden presentar las siguientes reacciones adversas:

**VII.4.5.1.3.1 Efectos anticolinérgicos:**

Se deben a su afinidad por el receptor muscarínico a la acetilcolina. Ocasiona síntomas como: sequedad de boca que se puede combatir mascando chicle de menta o tomando agua con frecuencia; obstrucción nasal que puede ocasionar voz nasal o ronquidos en las noches. Se combate con descongestionantes nasales como Afrín®, Otrivina®. Estreñimiento que se puede controlar ingiriendo alimentos que contengan abundante fibra como papaya, naranja, el salvado de trigo además de ingerir al menos 6 vasos de agua al día. Crisis de glaucoma agudo por aumento súbito de la presión intraocular por lo que de inmediato debe ser referido a un oculista. Taquicardia refleja que puede llegar a ser de 110 latidos por minuto. Se puede corregir dando atenolol 100 mg al desayuno. Visión borrosa que mejora al disminuir la dosis.

**VII.4.5.1.3.2 Sedación:**

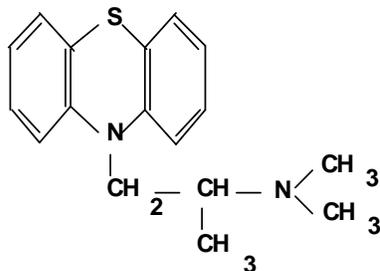
Depende de la dosis y de la sensibilidad de la persona. Con el tiempo se puede desarrollar tolerancia a la misma. También se puede reducir la dosis.

Otras reacciones menos frecuentes son: cefalea, ataxia, mareo, molestias digestivas, hipotensión arterial, anemia hemolítica.

**VII.4.5.2 Prometazina:**

Es un derivado fenotiazínico que no posee acción antipsicótica.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Se conoce comercialmente con el nombre de Fenergán®. Se presenta únicamente en ampollas con 50 mg por lo que su uso es más limitado a casos de emergencias y por un período de tiempo no mayor de 3 días.

#### **VII.4.5.2.1 Indicaciones:**

Está indicada en:

##### **VII.4.5.2.1.1 Crisis ansiosas agudas:**

Cuando se presentan síntomas ansiosos intensos de aparición súbita, se puede usar como alternativa al diazepam, la prometazina a la dosis de una ampolla de 50 mg STAT y repetirla cada 6 a 8 horas dependiendo de la respuesta. Una vez estabilizado el cuadro se puede pasar a la vía oral con alguno de los ansiolíticos disponibles.

##### **VII.4.5.2.1.2 Insomnio:**

En el caso de adultos mayores que no han podido dormir en varias noches se puede usar 1 ampolla de Fenergán® IM hs durante 2 a 3 noches y luego pasarlo a un hipnótico corriente por vía oral.

##### **VII.4.5.2.1.3 Tratamiento de crisis de agitación:**

Se utiliza con mucha frecuencia para potencializar el efecto sedante del haloperidol y para disminuir la posibilidad de aparición de extrapiramidalismo. La dosis es de 1 ampolla IM cada 8 horas.

#### **VII.4.5.2.2 Contraindicaciones:**

Las siguientes son algunas contraindicaciones para el producto:

##### **VII.4.5.2.2.1 Personas sensibles al producto:**

Existen personas que no toleran el producto o que desarrollan reacciones alérgicas a él por lo que no deben tomarlo. También se han reportado casos de reacciones paradójicas.

##### **VII.4.5.2.2.2 Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho:**

En estos casos puede precipitarse una crisis aguda de glaucoma debido al efecto anticolinérgico que posee.

##### **VII.4.5.2.2.3 Pacientes con estenosis pilórica:**

El efecto anticolinérgico que posee puede ocasionar mayor obstrucción por lo que no se recomienda su uso.

##### **VII.4.5.2.2.4 Pacientes con hipertrofia prostática:**

El efecto anticolinérgico puede ocasionar dificultad para vaciar la vejiga produciéndose orina de estasis lo que favorece la sepsis urinaria baja.

##### **VII.4.5.2.2.5 Pacientes asmáticos:**

En estos casos se secan las secreciones y se hace más difícil la expectoración.

#### **VII.4.5.2.3 Reacciones adversas:**

Se pueden presentar las siguientes reacciones adversas:

##### **VII.4.5.2.3.1 Efectos anticolinérgicos:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Se deben a su afinidad por el receptor muscarínico a la acetilcolina. Ocasiona síntomas como: sequedad de boca que se puede combatir mascando chicle de menta o tomando agua con frecuencia; obstrucción nasal que puede ocasionar voz nasal o ronquidos en las noches. Se combate con descongestionantes nasales como Afrín®, Otrivina®. Estreñimiento que se puede controlar ingiriendo alimentos que contengan abundante fibra como papaya, naranja, el salvado de trigo además de ingerir al menos 6 vasos de agua al día. Crisis de glaucoma agudo por aumento súbito de la presión intraocular por lo que de inmediato debe ser referido a un oculista. Taquicardia refleja que puede llegar a ser de 110 latidos por minuto. Se puede corregir dando atenolol 100 mg al desayuno. Visión borrosa que mejora al disminuir la dosis.

#### VII.4.5.2.3.2 Sedación:

Depende de la dosis y de la sensibilidad de la persona. Con el tiempo se puede desarrollar tolerancia a la misma. También se puede reducir la dosis.

Otras reacciones menos frecuentes son: cefalea, ataxia, mareo, molestias digestivas, hipotensión arterial, anemia hemolítica.

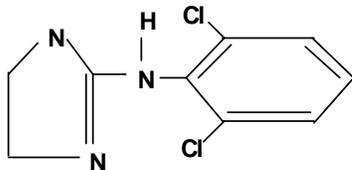
#### VII.4.6 Antiadrenérgicos:

Estos medicamentos se han utilizado como antihipertensivos debido a que estimulan al autoreceptor o receptor presináptico y por este mecanismo disminuyen la síntesis de catecolaminas con lo que se va a producir una disminución en la disponibilidad de NA. En nuestro medio el único representante que tenemos es la clonidina.

##### VII.4.6.1 Clonidina:

Se ha utilizado en clínica como hipotensor desde 1982.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce comercialmente con el nombre de Catapresán® y viene en grageas de 0.150 mg.

##### VII.4.6.1.1 Indicaciones:

Está indicada en:

###### VII.4.6.1.1.1 Pacientes ansiosos que no toleran benzodiazepinas:

La clonidina constituye una opción de tratamiento para aquellos pacientes que no toleran las benzodiazepinas. Su inicio de acción es más lento por lo que no se puede utilizar en crisis agudas. La dosis usual es de 1 tableta bid.

###### VII.4.6.1.1.2 Pacientes ansiosos con hipertensión arterial psicógena:

En este caso se favorecen ambos problemas que tienen una causa común que es el aumento de liberación de adrenalina. La dosis usual es de 1 tableta bid.

##### VII.4.6.1.2 Contraindicaciones:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Las siguientes son algunas contraindicaciones para el producto:

#### **VII.4.6.1.2.1 Personas sensibles al producto:**

Existen personas que no toleran el producto o que desarrollan reacciones alérgicas a él por lo que no deben tomarlo.

#### **VII.4.6.1.3 Reacciones adversas:**

Se pueden presentar las siguientes reacciones adversas:

##### **VII.4.6.1.3.1 Crisis hipertensivas si se suspende abruptamente la ingesta:**

Se puede presentar una crisis hipertensiva de rebote si este producto se suspende bruscamente.

##### **VII.4.6.1.3.2 Sequedad de boca:**

Se presenta en el 40 % de los pacientes (PDR 2001, página 968). Tiende a desaparecer con el tiempo de tratamiento.

Otras reacciones menos frecuentes son: somnolencia, mareo, estreñimiento, hipotensión ortostática.

#### **VII.4.7 Antipsicóticos:**

Este grupo de medicamentos está indicado principalmente en las psicosis pero debido a que tienen una acción bloqueadora de los receptores a la dopamina (DA) y norepinefrina (NA) también se justifica su uso en los trastornos ansiosos que no han cedido con tratamientos. Sus ventajas consisten en que no producen miorrelajación, no producen habituación (se recetan en formularios corrientes) y dan poca somnolencia a dosis bajas. Su desventaja principal es que producen extrapiramidalismo con bastante frecuencia y esto molesta mucho al paciente.

##### **VII.4.7.1 Indicaciones:**

Están indicados en:

###### **VII.4.7.1.1 Pacientes ansiosos que no han respondido a las benzodiazepinas:**

En casos de pacientes ansiosos resistentes a tratamiento, se pueden utilizar antipsicóticos a dosis bajas como: Stelazine ® tabletas de 1 mg, 1 bid o tid. Haldol ® 10 a 15 gotas bid o tid. Trilafón ® 1 tableta de 4 mg bid o tid. Meleril ® 10 mg bid o tid.

###### **VII.4.7.1.1.2 Pacientes hipocondríacos:**

Estos pacientes se quejan de gran cantidad de dolores en distintas partes del cuerpo. Debido a que los antipsicóticos bloquean las aferencias sensoriales, disminuyen la sensación de dolor. Se utilizan en dosis similares a las del punto anterior.

###### **VII.4.7.1.1.3 Pacientes ansiosos con mucha náusea:**

Los antipsicóticos tienen efecto antiemético por lo que moran los síntomas nauseosos. Se puede usar: Stelazine ® tabletas de 1 mg, 1 bid o tid. Haldol ® 10 a 15 gotas bid o tid. Trilafón ® 1 tableta de 4 mg bid o tid. Meleril ® 10 mg bid o tid.

##### **VII.4.7.2 Contraindicaciones:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Las siguientes son algunas contraindicaciones para estos productos:

#### **VII.4.7.2.1 Personas sensibles al efecto extrapiramidal:**

Aunque se administren en dosis bajas, las personas sensibles pueden desarrollar un cuadro extrapiramidal severo por lo que no se justifica su uso.

#### **VII.4.7.3 Reacciones adversas:**

Se pueden presentar las siguientes reacciones adversas:

##### **VII.4.7.3.1 Extrapiramidalismo:**

Se puede presentar parkinsonismo secundario, crisis distónicas y acatisia. (Ver antipsicóticos).

##### **VII.4.7.3.2 Somnolencia:**

Depende de la dosis. Se puede desarrollar tolerancia a la misma con el tiempo. Mejora al disminuir la dosis o al administrar un estimulante suave del SNC.

##### **VII.4.7.3.3 Efectos anticolinérgicos:**

Se deben a su afinidad por el receptor muscarínico a la acetilcolina. Ocasiona síntomas como: sequedad de boca que se puede combatir mascando chicle de menta o tomando agua con frecuencia; obstrucción nasal que puede ocasionar voz nasal o ronquidos en las noches. Se combate con descongestionantes nasales como Afrín®, Otrivina®. Estreñimiento que se puede controlar ingiriendo alimentos que contengan abundante fibra como papaya, naranja, el salvado de trigo además de ingerir al menos 6 vasos de agua al día. Crisis de glaucoma agudo por aumento súbito de la presión intraocular por lo que de inmediato debe ser referido a un oculista. Taquicardia refleja que puede llegar a ser de 110 latidos por minuto. Se puede corregir dando atenolol 100 mg al desayuno. Visión borrosa que mejora al disminuir la dosis.

Otras reacciones menos frecuentes son: fotosensibilidad, leucopenia, nausea, mareo, hipotensión arterial u ortostática.

#### **VII.4.8 Antagonistas del calcio:**

También se han utilizado como tratamiento de la hipertensión arterial y la angina de pecho desde 1962. Su mecanismo de acción consiste en bloquear la acción del calcio en el extremo presináptico con lo que se disminuye la liberación de catecolaminas y la disponibilidad de NA. El inicio de la acción es lento pero sostenido. Tienen la ventaja de que no producen miorelajación ni habituación. La desventaja es que en algún paciente les produce hipotensión arterial como efecto secundario. Los más utilizados en psiquiatría son: la nifedipina (Adalat Oros®, comprimidos de 30 y 60 mg) y el verapamil (Isoptin®), cuyas fórmulas son las siguientes:

##### **VII.4.8.1 Indicaciones:**

Sus indicaciones en el manejo de los pacientes ansiosos son:

###### **VII.4.8.1.1 Pacientes ansiosos que no han respondido a las benzodiazepinas:**

En casos de pacientes ansiosos resistentes a tratamiento, se pueden utilizar los antagonistas del calcio a dosis bajas como: Adalat Oros® 1 comprimido de 30 mg al desayuno. Isoptin® tabletas de 80 mg 1 bid o tid.

###### **VII.4.8.1.2 Crisis de pánico:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Con el uso prolongado de estos medicamentos, pueden prevenir la aparición de las crisis de pánico y en caso de que se presenten tienden a ser de más corta duración.

#### **VII.4.8.2 Contraindicaciones:**

Sus indicaciones en el manejo de los pacientes ansiosos son:

##### **VII.4.8.2.1 Embarazo y lactancia:**

Este producto no debe utilizarse durante el embarazo. Como pasa a la leche materna, se recomienda interrumpir la lactancia.

##### **VII.4.8.2.2 Insuficiencia cardiaca descompensada:**

Por sus acciones sobre el miocardio, pueden favorecer la descompensación del mismo.

##### **VII.4.8.2.3 Bloqueo aurículo ventricular:**

En estos casos puede aumentar el problema de la conducción por lo que no se deben usar en estas circunstancias.

##### **VII.4.8.2.4 Bradicardia:**

La bradicardia puede profundizarse lo que llega a producir problemas.

##### **VII.4.8.2.5 Hipotensión arterial previa:**

Estos medicamentos pueden incrementar su descenso.

#### **VII.4.8.3 Reacciones adversas:**

Sus indicaciones en el manejo de los pacientes ansiosos son:

##### **VII.4.8.3.1 Bradicardia:**

La bradicardia permite tener una idea de la dosis que está recibiendo el paciente. Si la bradicardia se acentúa, debe disminuirse porque está muy alta. Si no se presenta, podría ser que la dosis es baja o que el paciente no se la está tomando.

##### **VII.4.8.3.2 Enrojecimiento facial:**

Se debe a vasodilatación periférica. Usualmente se acompaña de sensación de calor. Si no es muy intensa se puede tolerar bien.

##### **VII.4.8.3.3 Hipotensión arterial:**

Está relacionada con su efecto vasodilatador. Si la presión baja de 90 / 60 debe disminuirse la dosis o cambiar el medicamento.

##### **VII.4.8.3.4 Bradicardia:**

Se debe a su efecto sobre la conducción cardiaca. Si fuera muy acentuada hay que administrar simpático miméticos.

Se pueden presentar con menor frecuencia: alteraciones gastrointestinales, sensación de fatiga, hormigueos en brazos y piernas, dolores musculares, temblor.

#### **VII.4.9 Antidepresivos:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Los antidepresivos se han utilizado como tratamiento de los trastornos ansiosos cuando ha existido una mala respuesta o intolerancia a los ansiolíticos de primera línea o cuando coexisten elementos depresivos en el cuadro clínico. Los antidepresivos que tienen mayor utilidad son los de tipo sedante.

De los antidepresivos tricíclicos se menciona que la amitriptilina una dosis de 30 a 75 mg por día da buenos resultados.

En la reunión anual 155 de la American Psychiatric Association, Steffany presentó la siguiente tabla de indicaciones para antidepresivos ISRS:

	Trastorno de ansiedad generalizado	Trastorno obsesivo compulsivo	Trastorno de pánico	Trastorno de estrés post traumático	Fobia social
Citaloprán					
Fluoxetina		X			
Fluvoxamina		X			
Paroxetina	X	X	X	X	X
Sertralina		X	X	X	
Venlafaxina	X				

## VII.5. INDICACIONES:

### VII.5.1 Trastornos ansiosos:

Debe tomarse en cuenta si el paciente ha tomado previamente estos medicamentos y a qué dosis.

#### VII.5.1.1 Si consulta por primera vez:

Debe iniciarse el tratamiento con una dosis baja de un ansiolítico poco sedante. Ejemplos:

- buspirona (Brispar®), tab. 5 mg 1 tid.
- diazepam (Diazepam MK®), tab. 2 mg, 1 tid.
- lorazepam (Ativan®), 1/2 tab. de 2 mg tid.
- hidroxizina tab. 10 mg, 1 bid o tid.

#### VII.5.1.2 Trastornos ansiosos crónicos:

El paciente ha ingerido estos medicamentos con frecuencia en el pasado o si es farmacodependiente de depresores del SNC como: tranquilizantes o alcohol, va a tolerar dosis más elevadas. Ejemplos:

- diazepam (Valium®), tab. 10 mg 1 tid.
- bromazepam (Lexotan®) tab. 6 mg, 1 bid o tid.
- loflazepato de etilo (Victán®), tab. de 2 mg, 1 bid o tid.

#### VII.5.1.3 Trastornos ansiosos con predominio de síntomas físicos:

Tales como temblores, sudoración y taquicardia. En estos casos puede usarse:

- nifedipina (Adalat®), cap de 10 mg, 1 bid o tid. Su inicio de acción es lento.
- verapamil (Isoptín®), comp de 80 mg, 1 bid.
- clonidina (Catapresán®), comp. de 0.150 mg, 1 bid.
- propranolol (Inderal®), tab. de 10 y 40 mg, 1 bid o tid (No usar en asmáticos)

#### VII.5.1.4 Trastornos ansiosos resistentes:

Se recomienda usar antipsicóticos a dosis bajas como:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

- trifluoperazina (Stelazine ®), grag de 1 mg, 1 bid o tid.
- levomepromazina (Sinogán ®), tab. de 25 mg, ¼ o ½ tab. bid o tid.
- perfenazina (Trilafón ®), grag de 4 mg, 1 bid o tid.

#### VII.5.1.5 En adultos mayores:

Donde los efectos miorelajantes son peligrosos porque pueden producir ataxia e incontinencia de esfínteres, es preferible utilizar los antihistamínicos, por ejemplo:

- difenhidramina (Benadryl ®), cap de 25 y 50 mg, 1 bid o tid.
- prometazina (Fenergán ®), 1 amp de 50 mg c/ 6-8 hr. (en pacientes muy agitados y por corto tiempo).

#### VII.5.2 Crisis histéricas de tipo disociativo:

Estas personas, generalmente mujeres jóvenes, llegan a salas de emergencias de los hospitales generales en una situación crítica, temiendo sus familiares que algo grave les pueda suceder, como un accidente vascular cerebral o un paro cardiaco. Se aconseja en estos casos utilizar diazepam 1 amp. 10 MG IM STAT y luego repetirla a las 6 u 8 horas, dependiendo de la respuesta clínica. Si se presentara el caso de crisis repetitivas, pese al tratamiento IM, se recomienda el uso de 5 ampollas de diazepam en un litro de suero glucosado, ajustando el goteo de acuerdo a la respuesta clínica.

Hay que tener presente que la crisis es el resultado de una situación conflictiva en la vida del paciente y por lo tanto, hay que complementar las medidas farmacológicas con una comunicación terapéutica posterior.

#### VII.5.3 Alcoholismo:

El paciente alcohólico, que llega con un cuadro de abstinencia marcado con o sin alucinaciones debe manejarse con:

- diazepam 1 amp 10 mg IM STAT o c/ 8 hr.
- prometazina (Fenergán ®), 1 amp de 50 mg IM STAT o c/ 6-8 hr.

Una vez que se hayan resuelto los síntomas agudos, se pasa a tratamiento de mantenimiento con:

- diazepam tab. 10 mg, 1 AM y 2 hs o 1 tid.
- bromazepam tab. 6 mg 1 bid o tid.
- alprazolam (Tafil ®, Ansiolit ®), tab. de 3 mg, 1 bid o tid.

Si un alcohólico, después de pasar el período de abstinencia, continúa con alucinaciones auditivas o visuales, es preferible pasarlo a tratamiento con antipsicóticos.

#### VII.5.4 Farmacodependencia:

En ocasiones un farmacodependiente consuetudinario u ocasional presenta un mal viaje y desarrolla un cuadro de pánico súbito que lo lleva a buscar ayuda de emergencia a un hospital general. Los medicamentos indicados son:

- diazepam 1 amp de 10 mg IM STAT.
- prometazina (Fenergán ®), amp de 50 mg, 1 o 2 amp IM STAT.

#### VII.5.5 Tratamiento del insomnio:

Cuando se ha establecido que el paciente presenta una disminución real del tipo de sueño o que el sueño no es reparador, se recomienda indicarle un ansiolítico con efecto hipnótico tomado 1 hora antes de irse a la cama, con una bebida caliente, preferiblemente leche (alto contenido de triptofano, inductor natural de sueño)

**VII.5.5.1 Insomnio inicial:**

Se recomienda una benzodicepina de acción corta para que produzca una buena inducción y no de efectos residuales a la mañana siguiente; por ejemplo:

- lorazepán (Ativán ®), 1 tab. 2 mg hs (especial para pacientes seniles)
- triazolán (Halción ®), 1 tab. de 0,25 mg hs.
- loprazolán (Dormonoct ®), 1 tab. de 2 mg hs.
- midazolán (Dormicum ®), 1 tab. de 15 mg hs.

**VII.5.5.2 Insomnio intermitente:**

Pueden utilizarse las siguientes:

- flunitrazepán (Rohypnol ®), 1 tab. de 2 mg hs.
- lormetazepán (Noctamid ®) 1 tab. de 1 mg hs.

**VII.5.5.3 Insomnio tardío:**

Se recomienda que sea una benzodicepina de acción prolongada para que pueda proteger al paciente en horas de la madrugada por ejemplo: flunitrazepán (Dalmadorm ®), 1 cap de 15 o 30 mg hs.

**VII.5.6 Epilepsia:**

El que tiene mayor efecto antiepiléptico es el clonazepán. Se puede asociar a otros anticonvulsivantes.

**VII.5.6.1 En el estado intercrítico:**

- clonazepán tab. de 2 mg, 1 bid o tid.

**VII.5.6.2 En el estado epiléptico:**

- diazepán 5 amp de 10 mg en 1 litro de suero glucosado ajustando el goteo de acuerdo a la respuesta clínica del paciente.

**VII.5.7 Disrritmia cerebral:**

Debe tratarse cuando hay anormalidades en el EEG y trastornos en el comportamiento como: agresividad, explosividad y poca tolerancia a la frustración. Se recomienda:

- diazepán (Valium ®) tab. de 5 mg, 1 bid o tid.
- clonazepán (Rivotril ®) tab. de 2 mg, 1 bid o tid.

**VII.5.8 Trastornos psicossomáticos:**

Por ejemplo: hipertensión arterial inestable, asma bronquial, colitis nerviosa, etc.

- clordiazepóxido 5 mg con amitriptilina 10 mg (Limbitrol ®), 1 grag bid o tid.
- lorazepán (Lorazepán MK ®), tab. 2 mg, 1 bid o tid.
- diazepán (Valium ®) tab 5 mg, 1 bid o tid.
- hidroxizina (Atarax ®), tab. 10 o 25 mg, 1 bid o tid.
- buspirona (Brispar ®), tab. 5 mg, 1 tid.

**VII.5.9 Retardo mental con crisis de agresividad:**

- diazepán (Diazepán MK ®), tab. 5 mg, 1 o 2 tid
- hidroxizina (Atarax ®), 1 o 2 tab. de 25 mg bid o tid.

**VII.5.10 En psiquiatría infantil:**

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

**VII.5.10.1 Terrores nocturnos:**

- diazepam jbe, 1 cdita (2 mg) hs.

**VII.5.10.2 Hiperquinesia:**

- diazepam jbe, 1 cdita bid o tid o hidroxizina (Atarax ®), jbe 10 mg / cdita, 1 cdita bid o tid.

**VII.5.11 En medicina interna:**

Se usan como miorelajantes en enfermedades que se asocian a contracturas musculares como por ejemplo esguinces, torticolis, fracturas, osteopatías degenerativas, etc. También se utilizan para mitigar el impacto psicológico de una enfermedad crónica, incapacitante o fatal.

Se puede usar:

- diazepam (Diazepam MK ®), tab. 5 mg, 1 o 2 tid
- lorazepam (Lorazepam MK ®), tab. 2 mg, 1 bid o tid.

**VII.6 CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:****VII.6.1 Miastenia gravis:**

Al igual que otras miopatías secundarias. En estos casos, el uso de medicamentos miorelajantes puede ocasionar un empeoramiento del problema físico.

**VII.6.2 Necesidad de mantener alto estado de alerta:**

Hay pacientes que necesitan mantener, por la índole de su trabajo, un alto estado de vigilia, por ejemplo: choferes de taxi o furgones, operadores de máquinas peligrosas, etc. Los ansiolíticos pueden disminuir las reacciones a situaciones de emergencia y pueden ocurrir accidentes graves.

En estos casos y especialmente al iniciar el tratamiento, es preferible incapacitar brevemente al paciente mientras se observa el grado de sedación que le produce. Después de algún tiempo de usarlos, se establece cierto grado de tolerancia y no hay dificultad para realizar las tareas habituales.

**VII.6.3 Consumidores de otros depresores del SNC:**

Su efecto sedante se potencializa con otros depresores del S.N.C. como: alcohol y antihistamínicos y puede presentarse somnolencia, disimetría, lentitud de reflejos automáticos al conducir automóvil, etc.

**VII.6.4 Depresiones inhibidas:**

Las depresiones inhibidas se pueden acentuar con el uso de ansiolíticos. No hay ninguna justificación para usarlos debido a que no se presentan síntomas ansiosos. Producen un aumento en la sensación de fatiga que hace que se sientan peor.

**VII.6.5 Primer trimestre del embarazo:**

Aunque su efecto teratogénico no está sólidamente demostrado se recomienda no usar estos medicamentos en esa época especialmente antes del tercer trimestre. Si el nivel de ansiedad fuera tan elevado que amenazara al embarazo, el más seguro sería el diazepam en dosis de 5 MG tid.

**VII.6.6 Hepato y nefropatías:**

Especialmente cuando tienen pruebas funcionales alteradas.

**VII.6.7 Pacientes seniles:**

En ellos deben de usarse con cautela, ya que con facilidad presentan ataxia de la marcha, incontinencia de esfínteres y cuadros confusionales o psicóticos.

**VII.7 REACCIONES ADVERSAS:****VII.7.1 Somnolencia:**

Es la más frecuente. Su manejo se puede hacer en base a una o varias de las siguientes posibilidades:

- disminuir la dosis.
- fraccionar la dosis diaria total en un tercio al desayuno y dos tercios al acostarse.
- dar concomitantemente un estimulante suave del S.N.C. como: una taza de café o una de té doble.
- esperar a que se produzca tolerancia, que generalmente ocurre a las dos semanas de tratamiento.
- suspender el ansiolítico y usar otro psicofármaco que sea menos sedante: un antihistamínico o glutamato de magnesio (PsicoSoma). Se puede usar la buspirona, actualmente el único ansiolítico sin efecto sedante.

**VII.7.2 Habitación:**

Se presenta en algunos pacientes que tienen tendencia a hacer habituaciones o adicciones, que son inseguros en sí mismos o que son pasivo-dependientes. Se considera que hay habitación cuando se toman dosis muy altas o muy pequeñas (subterapéuticas) o por tiempos excesivamente prolongados. Hay que hacerle ver este problema al paciente y tratar de motivarlo para que resuelva este problema. Si está de acuerdo en proponerse a suspender el ansiolítico, lo recomendable es hacer una disminución progresiva de la dosis (10 % de la dosis diaria menos cada semana) y sustituir con un antidepresivo como imipramina 10 MG bid o tid para que la dependencia psicológica se desplace al otro medicamento y luego se suspende también la imipramina en un lapso de 1 mes.

**VII.7.3 Fatiga:**

El paciente refiere que se cansa con más facilidad que antes del tratamiento. Con frecuencia se asocia a hipoactividad que generalmente ceden al disminuir la dosis.

**VII.7.4 Ataxia:**

Se presenta predominantemente en la marcha. Tiene el riesgo de que se puedan presentar caídas especialmente durante la noche cuando trata de ir al baño. Generalmente se presentan en pacientes seniles o portadores de una enfermedad degenerativa del S.N.C. Hay que suspender el ansiolítico y usar un antihistamínico.

**VII.7.5 Incontinencia de esfínteres:**

Predomina en viejitos pero se puede presentar a cualquier edad. Se debe a miorrelajación. Esto se debe tener presente ya que se podría pensar que se trata de un proceso canceroso y someter al paciente a múltiples exámenes que van a resultar negativos. Hay que suspender la medicación y usar un antihistamínico.

**VII.7.6 Reacciones paradójicas:**

Consisten en agitación, intranquilidad e incluso agresividad, que se presentan después de administrado el medicamento, especialmente en alcohólicos o farmacodependientes. Se les llama paradójicas porque en lugar de disminuir las molestias más bien empeoran. Hay que suspender el tratamiento y usar un medicamento de otro grupo como fenobarbital o un antihistamínico IM.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**VII.7.7 Impotencia sexual.**

Puede ser por falta de potencia en la erección o ausencia de eyaculación.

**VII.7.8 Aumento de la libido en la mujer.**

Esto se debe a que se atenúan las inhibiciones sexuales exageradas que presentan algunas mujeres y les liberan los impulsos sexuales normales.

**VII.7.9 Aumento de peso:**

No se conoce el mecanismo por el cual se produce. Cuando es marcado hay que suspender el tratamiento.

**VII.7.10 Reacciones alérgicas:**

Generalmente consisten en urticarias o prurito pero puede llegarse al edema angioneurótico. Hay que suspender el psicofármaco y dar tratamiento específico.

**VII.7.11 Efectos anticolinérgicos:**

Leves como: sequedad de boca, obstrucción nasal, fotosensibilidad y estreñimiento. Ceden al disminuir la dosis. La sequedad de boca puede disminuir al ingerir líquidos repetidamente o tener un trocisco en la boca como un chicle de menta o una gomita de eucalipto. La congestión nasal cede con el uso de descongestionantes como Otrivina o Dristán. La fotosensibilidad es más acentuada cuando hay luz solar por lo que se recomienda usar anteojos oscuros. El estreñimiento mejora con el uso de un laxante como leche de magnesia, aceite mineral, 15 gotas de Skilax hs, etc.

**VII.7.12 Trastornos asociados a dosis altas:**

Las dosis elevadas, que se mantienen por tiempos prolongados o en personas sensibles, pueden producir deterioro en la memoria, vértigo, disartria, confusión mental, letargo, disminución del reflejo nauseoso lo que aumenta el riesgo de broncoaspiración, síntomas depresivos e incontinencia de esfínteres.

**VII.8 BIBLIOGRAFIA:**

“BRISPAR, MONOGRAFÍA DEL PRODUCTO”, editado por Mead Jonson, División farmacéutica, sin fecha.

Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, Edición # 32, Thompson Healthcare, San José, Costa Rica, 2001.

GOLDMAN, H. H.: "Psiquiatría General", Editorial El Manual Médico Moderno, México, página 628-640, 1989.

GREENBLATT, D. y SHADER, R.: "Benzodiazepines", *New England J. of Medicine*. Vol. 291, páginas 1011-1015, 7 de noviembre 1974.

GREENBLATT, D. y SHADER, R.: "Benzodiazepines in Clinical Practice", Raven Press, New York, U.S.A., 1974.

HOLLISTER, L.: "Valium: A Discussion of Current Issues". *Psychosomatics*, VOL 18: 1, Páginas 45-58, 1977.

INTERNET MENTAL HEALTH: " Buspirone, Drug Monograph", [www.mentalhealth.com/drug/p30-b03.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-b03.html), sin fecha.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

MARKS, J.: "**The Benzodiazepines: Use, Overuse, Misuse, and Abuse**". University Park Press, Baltimore, U.S.A., 1978.

MINISTERIO DE SALUD DE COSTA RICA: "**Semana Epidemiológica**", # 47, 19 al 25 de noviembre de 1995.

MOIZESZOWICS, J.: "**Psicofarmacología Psicodinámica**". Editorial Paidós Buenos Aires, Argentina, 1982.

"**PHYSICIAN'S DESK REFERENCE (PDR)**", Edición # 55, Editorial Medical Economics, 2001.

PRIEST, R. G. et al.: "**Benzodiazepines: Today and Tomorrow**". International Medical Publishers, Lancaster, England, 1980.

REICH, J.: "The Epidemiology of Anxiety", *The J. of Nervous and Mental Disease*, Volt 174 (3), página 129, marzo de 1986.

SADOCK, B.J. Y SADOCK, V.: "**Comprehensive Textbook of Psychiatry / VII**", sétima edición, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Estados Unidos, 2000.

SANOFI PHARMA INTERNACIONAL: " Victán, el ansiolítico de acción muy prolongada. Documentación Básica", Monografía del Producto, sin fecha.

SCHATZBERG, A.F. y COLE, J.O.: "**Manual of Clinical Psychopharmacology**", American Psychiatry Press, Estados Unidos, página 139-172, 1986.

UHLENHUTH, E. H. et al.: "Minor Tranquilizers: Clinical Correlates of Use in an Urban Population". *Archives of General Psychiatry*, VOL 35 (5), páginas 650-655, 1978.

VALLEJO R., J.: "**Introducción a la Psicopatología y la Psiquiatría**", tercera edición, Salvat Editores, México, página 703-7109, 1991.

## CAPITULO VIII: ANTICONVULSIVANTES EN PSIQUIATRIA

### VIII.1 INTRODUCCION:

Los anticonvulsivantes han sido ampliamente utilizados en neurología durante mucho tiempo para controlar las crisis convulsivas. La observación hecha de que algunos pacientes con psicosis epilépticas respondían bien al tratamiento con valproato, no sólo desde el punto de vista epiléptico sino que también mejoraban los síntomas de psicosis (Emrich, 1980), condujo a la aplicación de este medicamento en trastornos primariamente psiquiátricos, especialmente con componentes afectivos como el trastorno bipolar o el esquizoafectivo.

Esta aplicación en un principio, estuvo envuelta en mucha controversia ya que aún flotaba en el ambiente la idea que condujo al descubrimiento del electroshock y que consistía en que una crisis convulsiva podría favorecer al mejoramiento de los síntomas psiquiátricos. Por lo tanto, si la descarga era bloqueada por un anticonvulsivo, no se iba a lograr la mejoría (Post, 1983)

La aplicación en este campo este inició en 1966 (McElroy, 1987) y se ha ido incrementando notablemente, favorecido por el hecho de que los antipsicóticos clásicos dan más extrapiramidalismo en los pacientes con trastornos afectivos y son menos tolerados que los anticonvulsivantes.

También ha sido sobresaliente el empleo de la carbamacepina como tratamiento de los pacientes bipolares que no toleran o no responden al litio y ha llegado a constituirse en una indicación ampliamente aceptada.

A principios de la década de los ochentas se fue generalizando el uso de los anticonvulsivantes como tratamiento de los trastornos psiquiátricos primarios (Post, 1983) y actualmente se emplean con mucha frecuencia.

Además, se ha visto que en algunos pacientes hay una respuesta favorable a un anticonvulsivante después de que otro ha sido ineficaz lo que habla a favor de que pueden existir diferencias en los mecanismos de acción a nivel bioquímico que todavía no están bien esclarecidos (Post, 1983)

El mecanismo de acción de estos fármacos como estabilizadores del afecto no está dilucidado. Estas drogas tienen muchas acciones y algunas de ellas pueden estar envueltas en la acción estabilizadora del afecto.

Las drogas anticonvulsivantes se han utilizado como antimaniacos basándose en la teoría de que las manías tendrían un efecto similar a las crisis convulsivas, su repetición induce el "encendido" (kindle) -avivar- del sistema, y provocan más convulsiones o más manías.

También en el área de los trastornos ansiosos se ha ido incrementando su uso basados en reporte de casos, estudios abiertos y reportes anecdóticos. Sin embargo hacen falta estudios más rigurosos con control de placebo para poder sacar conclusiones más sólidas. Uno de los factores que ha favorecido esto es que producen menos tendencia a crear habituación que las benzodiazepinas lo que hace más seguro su uso.

En los casos de ansiedad resistente o falta de respuesta a un tratamiento con sólo benzodiazepinas, está indicada una estrategia de potenciación con un anticonvulsivante.

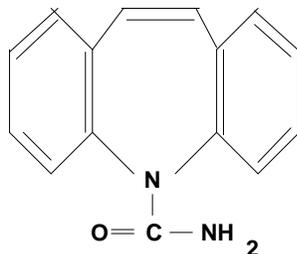
### VIII.2 CARBAMACEPINA:

Se ha utilizado extensivamente como anticonvulsivante y como tratamiento de la neuralgia del trigémino. Últimamente se ha venido utilizando con mayor frecuencia en algunos trastornos psiquiátricos. Se absorbe lentamente después de la administración oral, alcanzando las concentraciones pico dentro de las 4 a 24 horas (Internet Mental Health, Carbamacepine, Drug Monograph, página 2). Cuando se usan repetidamente las formas de liberación prolongada, producen una disminución en el promedio de la concentración máxima lo que disminuye las reacciones adversas intermitentes dependientes de la dosis

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

que son más amplias que cuando se usan las presentaciones corrientes. Los niveles plasmáticos efectivos están entre 4 y 12 mcg / ml.

Posee una estructura tricíclica que es similar a la de la imipramina.



En el comercio se conoce con el nombre de Tegretol® y viene en tabletas de 200 mg y en la forma de liberación prolongada como Tegretol CR de 200 y 400 mg.

### VIII.2.1 Indicaciones:

En psiquiatría, la carbamacepina ha demostrado ser efectiva en:

#### VIII.2.1.1 Manía:

La carbamacepina se puede utilizar como monoterapia o como tratamiento adjunto a antipsicóticos en casos de manía aguda (Sadock y Sadock, página 2284). La dosis recomendada es de 200 mg tid, aunque debe ajustarse a los requerimientos individuales de cada paciente. La dosis máxima es de 1.200 mg / día. Puede usarse en el tratamiento profiláctico de los trastornos afectivos bipolares tanto si predominan los síntomas maniacaes como los depresivos.

#### VIII.2.1.2 Depresión:

Debido a la similitud que tiene su estructura molecular con los antidepresivos tricíclicos, se ha visto que puede ser útil en el tratamiento de crisis depresivas que no sean muy severas. Se puede utilizar a la dosis de 200 mg tid. Puede prescribirse concomitantemente con antidepresivos con lo que se logra una mejor respuesta (Sadock y Sadock, página 1407).

#### VIII.2.1.3 Crisis de agresividad:

En pacientes que presentan crisis de agresividad como parte del cuadro clínico de una esquizofrenia, un trastorno esquizoafectivo, un trastorno orgánico de la personalidad, en la enfermedad de Alzheimer (Sadock y Sadock, página 3072), o una farmacodependencia, pueden mejorar estas crisis con el uso de carbamacepina a la dosis de 200 mg tid.

#### VIII.2.1.4 Síndrome de abstinencia a alcohol y a benzodiacepinas:

Existen estudios que hablan a favor de una respuesta equiparable a la de las benzodiacepinas como tratamiento del síndrome de abstinencia a alcohol (Sadock y Sadock, página 2284, 1082). Se puede utilizar a la dosis de 200 mg tid o qid. Lo mismo ocurre cuando se está tratando de deshabituarse a un paciente que ingiere altas cantidades de benzodiacepinas.

#### VIII.2.1.5 Potencializadora del litio, antidepresivos y antipsicóticos:

El uso concomitante de litio, antidepresivos o antipsicóticos puede aumentar la respuesta que se da cuando se utilizan aislados (Sadock y Sadock, página 1407). Debe tenerse presente que la carbamacepina no se debe usar junto con clozapina ya que se puede favorecer la aparición de problemas hematológicos. En esta indicación generalmente la dosis es de 400 a 600 mg / día.

#### VIII.2.1.6 Síndrome de estrés postraumático:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Especialmente en el niño y en los adolescentes, se ha visto que la carbamacepina puede ser útil (Sadock y Sadock, página 2767). En niños, las dosis varían entre 200 y 600 mg en dosis divididas (Werry, página 283).

#### **VIII.2.1.7 Crisis de pánico:**

En las crisis de pánico se han descrito algunos casos de buena respuesta tanto con carbamacepina como con ácido valproico (Keck, 1992). La ventaja de su uso estriba en que no produce tanta sedación como las benzodiazepinas y posee un ligero efecto antidepresivo que también es favorable.

#### **VIII.2.1.8 Esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo:**

En casos de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, refractarios a tratamiento con antipsicóticos como monoterapia, el uso concomitante de carbamacepina puede mejorar el cuadro clínico. La dosis usual es de 400 a 600 mg / día.

#### **VIII.2.1.9 Síndrome de comportamiento incontrolable en niños:**

Se ha descrito un síndrome de comportamiento incontrolable en niños (behavioral dyscontrol syndrome) que se manifiesta por crisis de actos impulsivos y de agresividad hacia sí mismos o hacia los otros en donde el uso de la carbamacepina ha sido efectivo (Keck, 1992)

#### **VIII.2.1.10 Trastorno limítrofe de la personalidad:**

En este tipo de trastorno, pueden presentarse crisis de agresividad, impulsividad, síntomas depresivos transitorios que pueden ser controlados con la carbamacepina a dosis de 200 mg bid (Sadock y Sadock, página 2230).

### **VIII.2.2 Contraindicaciones:**

Las contraindicaciones de la carbamacepina son las siguientes:

#### **VIII.2.2.1 Antecedentes de depresión de la médula ósea por otros fármacos:**

Cuando existan antecedentes de depresión de la médula ósea por otros fármacos como cloramfenicol o de anemia hemolítica, no se recomienda su uso ya que podría producir el mismo fenómeno. Su uso está contraindicado en pacientes que están tomando concomitantemente clozapina ya que se potencializa su efecto depresor sobre la médula ósea

#### **VIII.2.2.2 Hipersensibilidad al medicamento:**

Cuando se desarrolle hipersensibilidad al medicamento o que exista una hipersensibilidad previa a los antidepresivos tricíclicos como la imipramina o la amitriptilina ya que comparte con ellos parte de su fórmula estructural, debe evitarse su uso.

#### **VIII.2.2.3 Embarazo:**

Existen reportes que asocian a la carbamacepina con algunas anomalías congénitas como espina bífida, aunque no se han podido corroborar. Se ha catalogado como categoría D de riesgo congénito lo que implica que se debe evitar su uso a no ser que las posibles ventajas excedan esos riesgos.

#### **VIII.2.2.4 Antecedentes de epilepsia de tipo pequeño mal:**

Cuando existen ausencias secundarias a pequeño mal, la carbamacepina puede incrementar estas crisis por lo que se debe evitar su uso.

### **VIII.2.3 Reacciones adversas:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Se han reportado las siguientes reacciones adversas:

#### **VIII.2.3.1 Somnolencia:**

Es directamente proporcional a la dosis. Tiende a desaparecer con el tiempo de administración. En caso de que esto no ocurra, se debe disminuir la dosis siempre y cuando no se caiga en una dosis subterapéutica.

#### **VIII.2.3.2 Leucopenia:**

Se han descrito casos en que se ha producido una leucopenia por la administración de este producto que se puede o no asociar a agranulocitosis por lo que se recomienda hacer un hemograma si se presentan infecciones de vías aéreas superiores al inicio del tratamiento. En caso afirmativo debe manejarse la situación en equipo con un internista. En caso de que no se hayan presentado estos problemas, siempre se recomienda hacer un control semestral de hemograma en pacientes que ingieren regularmente este medicamento.

#### **VIII.2.1.3 Brote cutáneo:**

Tiende a ser de tipo micropapular especialmente en la región de la cara y cuello que cede al suspender el tratamiento. Raramente se puede presentar el síndrome de Stevens-Johnson que consiste en un eritema multiforme extenso y que consiste en lesiones ampollas en la boca, piel y ojos y que puede ser potencialmente fatal. Se ha considerado que es una reacción alérgica.

#### **VIII.2.1.4 Alteraciones en las enzimas hepáticas:**

Elevación transitoria de enzimas hepáticas (un aumento mayor de 2.5 puede ser indicativo de daño hepatocelular).

#### **VIII.2.1.5 Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética:**

Se presenta en el 6% a 31% de los pacientes tratados; más comunes en los enfermos geriátricos; ocurre preferentemente después de meses de tratamiento.

#### **VIII.2.1.6 Síntomas de sobredosificación:**

Pueden presentarse los siguientes síntomas: mareos, ataxia, visión borrosa y sedación.

Menos frecuentemente se puede presentar: neuropatía periférica, aumento de peso, alopecia, hipotiroidismo y efectos anticolinérgicos.

El tratamiento con Carbamacepina requiere de exámenes periódicos de enzimas hepáticas, recuento globular y fórmula sanguínea y TSH (hormona tiro estimulante). En los pacientes mayores de 65 años se recomienda EKG.

### **VIII.3 ACIDO VALPROICO:**

El valproato ha mostrado en animales de laboratorio un efecto cito protector y neurotrófico. El mecanismo de acción de estos efectos no está claramente dilucidado, pero podría estar mediado por un aumento de la concentración de la proteína citoprotectiva bcl/2 (también estimula la regeneración axonal) en la corteza frontal, especialmente en las capas II y III.

Los estudios volumétricos de neuroimagen cerebral de pacientes bipolares muestran aumento del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales con disminución del volumen de la sustancia gris en partes de la corteza orbital medial prefrontal, el estratium ventral y la corteza mesotemporal. También los estudios funcionales de neuroimagen cerebral en los pacientes bipolares, muestran en esas áreas, alteraciones del metabolismo y del flujo cerebral. Estudios realizados postmortem muestran evidencia directa de disminución del volumen regional y disminución de células en esas áreas. Las propiedades citoprotectoras y neurotróficas del valproato no solo serían un medio de controlar los síntomas del trastorno bipo-

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**



**VIII.3.1.3 Trastorno de pánico:**

En el trastorno de pánico existen tres componentes que son: crisis de pánico propiamente dicha, angustia anticipatoria y agorafobia. Al bloquear la aparición de las crisis, los otros dos componentes tienden a desaparecer con el tiempo (Sadock y Sadock, 2000, página 1493). Las dosis en estos casos deben ajustarse a la tolerancia y respuesta del paciente. Usualmente varía entre 500 y 750 mg / día.

**VIII.3.1.4 Trastorno de estrés postraumático:**

En este trastorno debe evitarse el desarrollo de la reacción de estrés cuando se presenten factores precipitantes. El medicamento debe ingerirse cotidianamente aunque no existan indicadores de que se va a presentar la reacción ansiosa. La dosis usual es de 250 mg bid o tid (KECK et al, página 36 S)

**VIII.3.1.5 Síndrome de abstinencia a alcohol o benzodiazepinas:**

En estos casos se puede usar a dosis de 250 a 500 mg tid. Tiene la ventaja que produce poca dependencia psicológica por lo que se evita el riesgo de aumentar el problema de la dependencia. La duración del tratamiento va a depender de la cantidad de alcohol o benzodiazepinas que se hayan ingerido previamente. Sin embargo, se considera que debe ser por un tiempo relativamente prolongado.

**VIII.3.1.6 Disquinesia tardía:**

En este tipo de problema cualquier medicamento que pueda resultar beneficioso debe intentarse. (Moizeszowics, 1988). La dosis usual es de 250 mg tid.

Se ha visto que el ácido valproico tiende a ser más efectivo en pacientes que tienen un trastorno afectivo y que tienen antecedentes de trauma craneal o un EEG disrítico (Stoll, 1994)

**VIII.3.2 Contraindicaciones:**

Dentro de las contraindicaciones del ácido valproico están las siguientes:

**VIII.3.2.1 Insuficiencia hepática:**

Debido a que el ácido valproico se metaboliza fundamentalmente en el hígado (PDR, 2001, página 423), debe evitarse cuando existe deficiencia funcional importante de ese órgano.

**VIII.3.2.2 Embarazo:**

El ácido valproico ha demostrado ser teratogénico en animales. En mujeres embarazadas se han reportado casos de malformaciones congénitas, especialmente espina bífida, aunque es difícil establecer una relación causa efecto debido a otros factores que intervienen o a las enfermedades concomitantes.

**VIII.3.3 Reacciones adversas:**

Dentro de las reacciones adversas están las siguientes:

**VIII.3.3.1 Somnolencia:**

Se presenta especialmente en adultos mayores demenciados. Depende de la dosis y disminuye reduciéndola. Con el tiempo de administración tiende a desarrollarse tolerancia.

**VIII.3.3.2 Molestias gastrointestinales:**

Pueden ser leves o llegar a ser muy incómodas para el paciente. Pueden consistir en hiperacididad, flatulencia, dolores abdominales tipo cólico. El uso de famotidina puede aliviarlas.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**VIII.3.3.3 Aumento de peso:**

Se presenta con mayor frecuencia en las mujeres. Si es muy pronunciado, debe suspenderse la medicación.

**VIII.3.3.4 Elevación de las enzimas hepáticas:**

En algunos pacientes se han encontrado elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas por lo que se recomienda hacer pruebas hepáticas cada seis meses en pacientes que toman este medicamento en forma continua.

**VIII.3.3.5 Náusea:**

Se ha reportado en el 48 % de los pacientes en los estudios con control de placebo (PDR, 2001, página 426). Puede asociarse a vómito. Disminuye al reducir la dosis sin llegar a ser subterapéutica.

**VIII.3.3.6 Cefalea:**

Se ha presentado en el 31 % de los pacientes en los estudios con control de placebo (PDR, 2001, página 426). Puede aliviarse con el uso de analgésicos como el acetaminofén.

**VIII.3.3.7 Pancreatitis:**

Se han reportado algunos casos de pancreatitis en pacientes que han estado tomando ácido valproico lo que debe tomarse en cuenta cuando un paciente presenta síntomas similares a los de esta enfermedad.

**VIII.3.3.8 Trombocitopenia:**

Se han presentado casos de trombocitopenia y prolongación del tiempo de sangrado por lo que hay que realizar exámenes de laboratorio cuando se sospecha esta reacción.

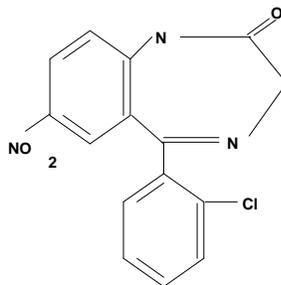
**VIII.4 CLONAZEPAN:**

Pertenece al grupo de las benzodiazepinas y se ha especializado en aumentar su potencial anti-convulsivante. Produce miorelajación por lo que debe tenerse precaución con pacientes seniles.

No se conoce el mecanismo de acción por el cual es efectivo en las crisis de pánico (PDR 2001, página 2759). Se cree que se debe a su capacidad para aumentar la actividad GABA que es el neurotransmisor inhibitorio más abundante en el sistema nervioso central.

Tiene un efecto bloqueador de la serotonina lo que le da una utilidad en el trastorno obsesivo-compulsivo.

Su fórmula es la siguiente:



Se presenta comercialmente con el nombre de Rivotril ® y viene en tabletas de 0,5 y 2 mg en frascos de 30 unidades y en frasco gotero de 10 ml en donde 1 gota = 0,1 mg.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

#### **VIII.4.1 Indicaciones:**

Las indicaciones del clonazepán en psiquiatría, fuera de las que tiene en neurología, son las siguientes:

##### **VIII.4.1.1 Trastorno bipolar:**

En el trastorno bipolar existen algunos estudios que demuestran su eficacia en el manejo de las crisis maniacaes (Schatzberg y Nemeroff, 2001, página 253), siendo su efecto comparable con el del haloperidol. No se ha podido establecer un mecanismo antimaniacal específico. Se considera que el efecto sedante puede mejorar esta condición. La dosis usual es de 6 a 12 mg por día. Por su efecto bloqueador de la recaptación de la serotonina, puede mejorar también la fase depresiva del trastorno y en este sentido es más efectivo que el litio.

##### **VIII.4.1.2 Trastorno de pánico:**

Esta es otra indicación para el uso de clonazepán. En pacientes que son sensibles al efecto sedante de otros medicamentos, la presentación en gotas puede facilitar el ajuste de la dosis logrando un buen efecto terapéutico sin producir sedación. En estos casos se puede utilizar a una dosis de 10 gotas bid o tid. Se puede asociar a un antidepressivo tricíclico como la imipramina 25 mg bid y se logran mejores resultados ya que en tratamientos prolongados puede presentarse una depresión secundaria (Schatzberg, 2001, página 254).

##### **VIII.4.1.3 Fobia social:**

El paciente con fobia social generalmente presenta uno de los siguientes síntomas: temor a hablar en público, a comer en público, a escribir en público, a usar los servicios sanitarios o a ser el centro de la atención (Schatzberg, 2001, página 436). En estos casos una dosis de 2 mg bid o tid puede ser efectiva.

##### **VIII.4.1.4 Acatisia:**

La acatisia es una sensación de intranquilidad que se presenta como una reacción adversa al uso de antipsicóticos, que el paciente refiere como una inquietud. En estos casos una dosis de 2 mg bid o tid es suficiente.

##### **VIII.4.1.5 Esquizofrenia:**

Los pacientes esquizofrénicos que están en tratamiento con antipsicóticos, pueden desarrollar síntomas de ansiedad que no son controlados por estos medicamentos. Al adicionarle clonazepán en dosis de 2 mg bid o tid, el cuadro tiende a mejorar y refieren sentirse mejor.

##### **VIII.4.1.6 Trastorno esquizoafectivo:**

El clonazepán se ha visto que es efectivo en algunos pacientes con trastorno esquizoafectivo en una forma similar al trastorno bipolar. Puede ser asociado a un antipsicótico como la trifluoperazina (Stelazine ®) a dosis de 10 mg bid y el clonazepán 2 mg bid o tid.

#### **VIII.4.2 Contraindicaciones:**

Las contraindicaciones del clonazepán son similares a las de las otras benzodiazepinas y son:

##### **VIII.4.2.1 Hipersensibilidad a otras benzodiazepinas:**

Cuando existe hipersensibilidad a otras benzodiazepinas, es muy probable que se desarrollen reacciones cruzadas con otros representantes de este grupo de medicamentos, por lo que no debe administrarse.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**VIII.4.2.2 Embarazo y lactancia:**

Algunos estudios han sugerido un aumento del riesgo de malformaciones congénitas tales como labio leporino y paladar hendido por lo que su uso en embarazadas sólo cuando los beneficios sean mayores que el riesgo para el feto, especialmente en el primer trimestre del embarazo. En el periodo de lactancia también debe evitarse su uso ya que pasa a la leche materna.

**VIII.4.2.3 Pacientes con miastenia gravis:**

Al igual que todas las benzodiazepinas, el clonazepán tiene efecto miorelajante por lo que se agravarían los síntomas de una miastenia gravis.

**VIII.4.2.4 Enfermedad hepática con insuficiencia funcional:**

Debe evitarse el uso de este producto en personas con insuficiencia hepática ya que tiende a acumularse y se pueden presentar cuadros confusionales o tóxicos.

**VIII.4.3 Reacciones adversas:**

Dependen de la sensibilidad de los pacientes y de la dosis del producto. Las más frecuentes son:

**VIII.4.3.1 Somnolencia:**

Es la reacción adversa más frecuente. Generalmente se presenta al inicio del tratamiento y tiende a desaparecer. Depende de la dosis a la que se administre. Se puede utilizar un estimulante suave del sistema nervioso central como café o té lo que la va a contrarrestar sin quitarle el efecto ansiolítico o anticonvulsivante.

**VIII.4.3.2 Ataxia:**

Está relacionado con el anterior. Usualmente tiende a desaparecer con la reducción de la dosis siempre y cuando la dosis no sea subterapéutica.

**VIII.4.3.3 Confusión mental:**

Se presenta con más frecuencia en pacientes adultos mayores o debilitados. Puede aparecer después de algún tiempo de estar tomando el medicamento debido al acumulo de metabolitos activos. En estos casos debe reducirse la dosis o cambiarlo.

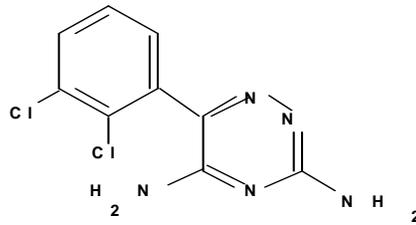
Menos frecuentemente se pueden presentar: alteraciones en el comportamiento como agresividad o irritabilidad, agitación, depresión, marcha inestable, vértigo, insomnio, diplopía, cefalea, lenguaje arrastrado, letargia, cansancio, debilidad muscular, hipotensión arterial que puede llegar al síncope, incontinencia de esfínteres, erupciones en piel, irregularidades menstruales, edema, efectos anticolinérgicos.

**VIII.5 LAMOTRIGINA:**

La lamotrigina es otro de los anticonvulsivantes que se han utilizado en el control de algunos problemas psiquiátricos. Pertenece a una clase diferente, feniltiazínicos.

Su fórmula estructural es la siguiente:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**



Comercialmente se conoce como Lamictal® en comprimidos de 25, 50 y 100 mg.

#### VIII.5.1 Indicaciones:

La lamotrigina está indicada en las siguientes condiciones:

##### VIII.5.1.1 Depresión bipolar:

El valproato y la carbamacepina como tratamiento del trastorno bipolar, puede mejorar la parte maníaca del problema pero la parte depresiva puede quedar parcialmente aliviada. La lamotrigina puede ser efectiva para este trastorno a la dosis de 100 a 300 mg / día (Bowden, páginas S 113 a SW 117)

##### VIII.5.1.2 Profilaxis del trastorno bipolar:

El tratamiento profiláctico del trastorno afectivo bipolar puede prevenir la aparición de nuevas recaídas. La lamotrigina en dosis de 100 a 200 mg / día puede ser efectiva como profilaxis.

##### VIII.5.1.3 Síndrome de estrés post traumático:

Recientemente se han hecho estudios controlados que indican que en estos casos se logran buenos resultados a las dosis usuales para el tratamiento de la depresión bipolar.

#### VIII.5.2 Contraindicaciones:

Está contraindicada en:

##### VIII.5.1.1 Hipersensibilidad a la droga:

Existen pacientes que no pueden tomarla porque se sienten mal, intranquilos, con molestias inespecíficas en la cabeza. En estos casos debe suspenderse el tratamiento y buscar una medicación alternativa.

##### VIII.5.1.2 Embarazo:

Este medicamento inhibe la reductasa de dihidrofolato por lo que existe el riesgo de malformaciones en el feto y debe ser evitada en mujeres embarazadas.

#### VIII.5.3 Reacciones adversas:

Puede presentarse:

##### VIII.5.3.1 Exantemas:

Se pueden presentar en algunos pacientes y debe suspenderse el tratamiento ya que se pueden generalizar.

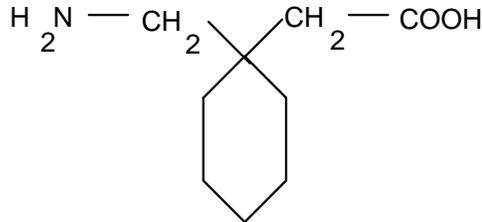
Con menos frecuencia se han presentado: somnolencia, cansancio, cefalea, náusea, mareos e insomnio.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

### VIII.6 GABAPENTINA:

La gabapentina es un anticonvulsivante que no guarda relación estructural con ninguno de los otros anticonvulsivantes. Se comenzó a utilizar en los Estados Unidos en el año de 1993. Se cree que su mecanismo de acción es a través de un aumento en la disponibilidad del GABA que es un neurotransmisor inhibitorio, liberándolo de las células gliales.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Comercialmente se conoce con el nombre de Neurontin® y se presenta en cápsulas de 300 mg.

#### VIII.6.1 Indicaciones:

Fuera de las indicaciones en neurología, en psiquiatría se puede usar en:

##### VIII.6.1.1 Trastorno bipolar:

En el trastorno bipolar, especialmente en los rápido ciclantes y en el tratamiento profiláctico, ha demostrado ser efectivo a la dosis de 600 a 900 mg / día (Sadock y Sadock, página 1423).

##### VIII.6.1.2 Extrapiramidalismo secundario:

En el extrapiramidalismo secundario ha demostrado tener un efecto beneficioso, especialmente en la acatisia (Sadock y Sadock, página 1423). La dosis en esta indicación es similar a la anterior.

##### VIII.6.1.3 Insomnio:

En el tratamiento del insomnio puede ser efectivo especialmente si se administra concomitantemente con otros hipnóticos. La dosis usual es de 300 a 600 mg una hora antes de acostarse.

##### VIII.6.1.4 Ansiedad:

Al tener un efecto similar al de las benzodiazepinas, puede ser utilizado para controlar al paciente ansioso y usado en forma cotidiana puede prevenir la aparición de crisis de pánico. La dosis usual es de 300 mg bid.

#### VIII.6.2 Contraindicaciones:

Existen pocas contraindicaciones.

##### VIII.6.2.1 Hipersensibilidad a alguno de sus componentes:

Hay personas que no toleran el medicamento porque les producen síntomas molestos, incluso con dosis bajas. En estos casos es preferible usar otro tipo de medicamento.

##### VIII.6.2.2 Embarazo y lactancia:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

No se ha establecido la seguridad del medicamento en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse sobretodo en el primer trimestre.

### VIII.6.3 Reacciones adversas:

Para la mayoría de las personas la gabapentina no tiene reacciones adversas.

#### VIII.6.3.1 Somnolencia:

Está relacionada directamente con la dosis. El organismo tiende a crear tolerancia por lo que puede disminuir con el tiempo. Se puede disminuir la dosis. Se ha reportado en el 19 % de los pacientes comparado con 9 % de los pacientes en placebo (Goldberg, página 3).

#### VIII.6.3.2 Mareo:

Se presenta en el 17 % de los casos. Desaparece al disminuir la dosis.

#### VIII.6.3.3 Inseguridad en la marcha:

Se ve en personas adultos mayores principalmente. Con el tiempo de administración tiende a desaparecer.

Otras reacciones adversas menos frecuentes son: nistagmus, temblor, fatiga, visión doble, cefalea, náusea.

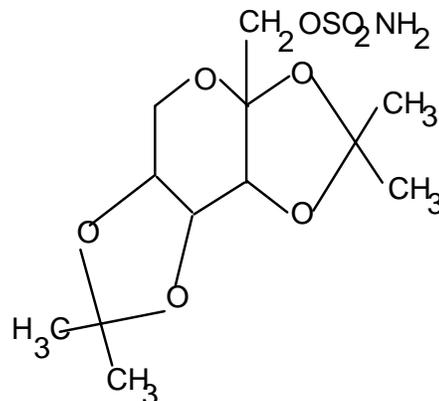
### VIII.7 TOPIRAMATO:

Es una de las últimas drogas antiepilépticas (DAE s) que se han lanzado al mercado y desde su lanzamiento se indica en el trastorno bipolar. Pertenecce a una nueva clase de anticonvulsivantes que se conoce como los monosacáridos sulfamato sustituidos.

Se absorbe rápidamente y alcanza la concentración máxima en 2 a 3 horas (Monografía del Producto, Janssen Cilag, 2002). No se modifica su absorción por la ingesta de comida. Se une a las proteínas plasmáticas en un 13 a 17 %. Se elimina principalmente por vía renal (81 % de la dosis). Hay evidencias de reabsorción tubular renal. Tiene una farmacocinética lineal. La vida media es de alrededor de 21 horas. Posee pocas interacciones farmacocinéticas con otras drogas.

El topiramato bloquea los canales de sodio, limitando la descarga repetitiva sostenida de las neuronas. También se ha mencionado que aumenta la actividad GABA en los receptores no benzodiazepínicos (subtipo GABA-A).

Su fórmula estructural es la siguiente:



Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Comercialmente se conoce con el nombre de Topamax ® y viene en tabletas de 25 y 100 mg.

### **VIII.7.1 Indicaciones:**

#### **VIII.7.1.1 Trastorno afectivo bipolar:**

Se ha visto que es efectivo en el trastorno afectivo bipolar especialmente los cicladores rápidos.

#### **VIII.7.1.2 Bulimia:**

Existen algunos reportes que hablan de esta indicación (Sadock y Sadock, página 1423).

#### **VIII.7.1.3 Manía:**

En algunos casos de manía refractaria a tratamiento se ha visto que es de utilidad. Puede asociarse a un antipsicótico y a otro estabilizador del afecto.

#### **VIII.7.1.4 Falta de respuesta a otros anticonvulsivantes:**

Cuando los otros estabilizadores del afecto no han dado buenos resultados, debe probarse el topiramato.

#### **VIII.7.1.5 Fobia social:**

Se ha visto en algunos casos, que puede tener un efecto favorable sobre la fobia social pero es necesario esperar a que aumente el número de casos para poder tener mayor experiencia y sacar conclusiones más sólidas.

#### **VIII.7.1.6 Alcoholismo:**

Se han hecho algunos estudios sobre el uso del topiramato en el alcoholismo y se ha visto que se efecto sobre el GABA / glutamato puede disminuir el deseo de buscar el licor en el alcohólico. Sin embargo existen pocos casos estudiados por lo que debe esperarse a contar con más información.

### **VIII.7.2 Contraindicaciones:**

Las contraindicaciones del topiramato son pocas.

#### **VIII.7.2.1 Hipersensibilidad a sus componentes:**

Algunas personas, debido a factores idiosincráticos, no toleran el producto y debe de suspenderse.

#### **VIII.7.2.2 Insuficiencia hepática o renal:**

Debido a que el topiramato se metaboliza en hígado y se elimina por riñón, cuando hay insuficiencia funcional de estos dos órganos, el producto tiende a acumularse y a dar reacciones adversas más severas.

#### **VIII.7.2.3 Antecedentes de cálculos renales:**

Las personas que tienen estos antecedentes no deben tomar este medicamento ya que aumenta el riesgo de que se produzcan nuevamente.

### **VIII.7.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas del topiramato son:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**VIII.7.3.1 Cefalea:**

Se presentó en el 24 % de los casos (Monografía del Producto).

**VIII.7.3.2 Mareo:**

Se presentó en 19 % de los casos.

**VIII.7.3.3 Fatiga:**

Se presentó en el 17 % de los casos.

**VIII.7.3.4 Somnolencia:**

Se presentó en el 14 % de los casos.

Menos frecuentemente ocurrieron las siguientes: pérdida de peso, diarrea, anorexia, parestesias, nerviosismo, confusión mental.

Medicación:	Bloqueo de los canales de Na <sup>+</sup>	Potencialización del GABA	Antagonista glutamatergico	Bloqueo de los canales de Ca <sup>++</sup>
Ácido valproico (VPA)	+	+		+
Carbamacepina (CBZ)	+			
Gabapentina (GBP)	+	+		
Lamotrigina (LTG)	+		+	
Topiramato (TPM)	+	+	+	+

Capítulo VIII, Tabla # 3: Mecanismos de acción de los anticonvulsivantes.

Reacciones adversas:	Litio	Carbamacepina	Ácido valproico	Topiramato
Hipotiroidismo	++	-	-	
Poliuria y diabetes insípida	++			
Aumento de peso	++	-	++	-
Pérdida de peso	-	+	-	++
Temblor	++	-	++	-
Pérdida de cabello	+	-	++	-
Rash y síndromes cutáneos	-	++	-	-
Leucocitosis	++	-	-	-
Trombocitopenia	-	+	++	-
Leucopenia / anemia aplástica	-	++	+	

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

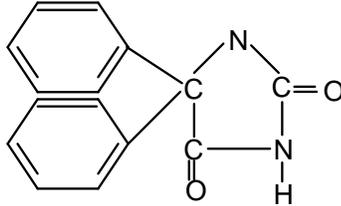
Teratogenicidad	++	++	++	?
Efectos cognitivos	+ / ++	+	+	++

**Capítulo VIII, Tabla # 2: Reacciones adversas de los anticonvulsivantes.**

**VIII.8 FENITOINA:**

La fenitoina (Epamin ®), fue uno de los primeros anticonvulsivantes en los que se puso la atención como posible tratamiento para los trastornos mentales.

Su fórmula es la siguiente:



Comercialmente se le conoce con el nombre de Epamin ® y se presenta en cápsulas de 100 mg.

**VIII.8.1 Indicaciones:**

En 1943, Kalinowski y Putnam (Post, 1983) reportaron que ocho de nueve pacientes maníacos mejoraron con el uso de fenitoina. También reportaron que tres de cinco deprimidos mejoraron. Como no tenían grupo control no se le dio mucha importancia a este hecho.

Recientemente se ha hecho mención de que puede prevenir las crisis maniacaes o las crisis de los rápido ciclantes (Sadock y Sadock, página 1410).

**VIII.8.2 Contraindicaciones:**

Son pocas las contraindicaciones.

**VIII.8.2.1 Hipersensibilidad a sus componentes:**

Algunas personas, debido a factores idiosincráticos, no toleran el producto y debe de suspenderse.

**VIII.8.2.2 Embarazo y lactancia:**

Se han reportado algunos casos de malformaciones congénitas en niños de madres que estaban tomando este producto. Sin embargo, por ser uno de los más usados, puede ser que relativamente no sea significativo. Sin embargo, queda a criterio médico decidir si la relación riesgo beneficio lo amerita.

**VIII.8.3 Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas más frecuentes están relacionadas con el sistema nervioso central y son:

**VIII.8.3.1 Mareo:**

Generalmente se presenta al inicio del tratamiento y depende de la dosis. Con el tiempo de administración se desarrolla tolerancia.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**VIII.8.3.2 Nerviosismo:**

El paciente lo refiere como una sensación de intranquilidad. Se puede contrarrestar con una benzodiacepina ansiolítica.

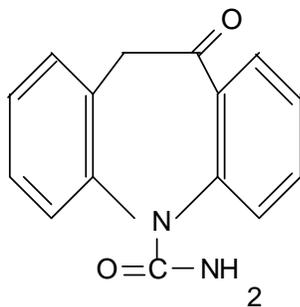
**VIII.8.3.3 Náusea y vómito:**

Generalmente tienden a ceder con el tiempo de administrado.

**VIII.9 OXCARBACEPINA:**

La oxcarbacepina (Trileptal®), es uno de los anticonvulsivantes de más reciente introducción en nuestro país.

Su fórmula es la siguiente:



Comercialmente se le conoce con el nombre de Trileptal® y se presenta en comprimidos divisibles de 300 mg. La dosis diaria usual es de 300 a 600 mg.

**VIII.9.1 Indicaciones:**

Debido a su reciente introducción en el mercado su indicación principal es como antiepiléptico en las crisis tónico clónicas generalizadas y crisis parciales con o sin generalización secundaria. Sin embargo, se considera que es un derivado oxigenado de la carbamacepina y puede tener usos muy similares a esta sustancia, especialmente en la estabilización del trastorno bipolar y las crisis maniacaes.

**VIII.9.2 Contraindicaciones:**

Son pocas las contraindicaciones.

**VIII.9.2.1 Hipersensibilidad a sus componentes:**

Algunas personas, debido a factores idiosincráticos, no toleran el producto y debe de suspenderse. Requiere especial mención aquellos pacientes que desarrollaron intolerancia a la carbamacepina ya que un 30 % pueden desarrollar lo mismo hacia este producto (PDR 2001, página 2224).

**VIII.9.2.2 Bloqueo atrioventricular:**

En estas condiciones puede aumentar el bloqueo por lo que no se recomienda su uso.

**VIII.9.2.3 Antecedentes de hiponatremia:**

En personas que han tenido antecedentes de hiponatremia su uso está contraindicado ya que el producto puede inducir una nueva crisis.

**VIII.9.3 Reacciones adversas:**

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Las reacciones adversas más frecuentes están relacionadas con el sistema nervioso central y son:

#### VIII.9.3.1 Somnolencia y fatiga:

Generalmente se presenta al inicio del tratamiento y depende de la dosis. Con el tiempo de administración se desarrolla tolerancia.

#### VIII.9.3.2 Ataxia y trastornos en la marcha:

Esta reacción es especialmente peligrosa si el paciente conduce automóviles o maneja máquinas peligrosas por lo que debe incapacitarse al paciente hasta que estas molestias hayan desaparecido.

#### VIII.9.3.3 Disminución de la efectividad de contraceptivos orales:

La administración simultánea de estas dos categorías de medicamentos puede disminuir la efectividad de los anticonceptivos por lo que se recomienda usar otras formas de contracepción no hormonales.

### VIII.10 BIBLIOGRAFIA:

EMRICH, H.M. et al: "Effect of Sodium Valproate on Mania", *Arch. Psychiatry.*, #229, página 1-16, 1980.

BOWDEN, C.L., MITCHEL, P. y SUPPES, T.: "Lamotrigine in the Treatment of Bipolar Depression", *European Neuropsychopharmacology*, Vol 9, Supplement 4, 1999.

GOLDBERG, I. y GREEN, B.: "Focus on Gabapentin", descargado de Internet de la siguiente dirección: <http://www.priory.com/focus8.htm>

INTERNET MENTAL HEALTH: "Carbamacepine, Drug Monograph", [www.mentalhealth.com/drug/p30-t01.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-t01.html), sin fecha.

INTERNET MENTAL HEALTH: "Valproic Acid, Drug Monograph", [www.mentalhealth.com/drug/p30-d02.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-d02.html), sin fecha.

KECK, P.E. et al: "Valproate and Carbamacepine in the Treatment of Panic and Posttraumatic Stress Disorders, Withdrawal States and Behavioral Syndromes", *J. of Clin. Psychopharmacology*, Vol 12 (1) Supply. página S36 a S41, 1992.

McELROY, S.L. et al: "Sodium Valproate: Its Use in Primary Psychiatric Disorders", *J. of Clin. Psychopharmacology*, Vol 7 (1), página 16 a 24, 1987.

MOIZESZOWICZ, J.: "Psicofarmacología Psicodinámica", segunda edición, Editorial Paidós, Buenos Aires, página 102, 1988.

"PHYSICIAN'S DESK REFERENCE (PDR)", Edición # 55, Editorial Medical Economics, Nueva Jersey, Estados Unidos, 2001.

POST, R.M. y UHDE, T.W.: "Treatment of Mood Disorders with Antiepileptic Medications Clinical and Theoretical Implications", *Epilepsia*, Vol 24, Suppl. 2, página S97-S107, 1983.

ROSENSTEIN, E.: "Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM)", Edición número 32, Ediciones PLM S.A. de C V, México, año 2001.

SADOCK, B.J. Y SADOCK, V.: "Comprehensive Textbook of Psychiatry / VII", séptima edición, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Estados Unidos, 2000.

SCHATZBERG, A y NEMEROFF Ch.: "Essentials of Clinical Psychopharmacology", Washington, Estados Unidos, 2001.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

STOLL, A.L. et al: "Neurological Factors Predict a Favorable Valproate Response in Bipolar and Schizoaffective Disorders", *J. of Clin. Psychopharmacology*, Vol 14 (5), páginas 311 a 313, 1994.

VAN VALKENBURG, C.: "Therapeutic Levels of Valproate for Psychosis", *Psychopharm. Bull.*, Vol 26 (2), página 254, enero 1990.

WERRY, J.S. y AMAN, M.G.: "**Practitioner's Guide to Psychoactive Drugs for Children and Adolescents**", segunda edición, Plenum Medical Book Company, Nueva York, Estados Unidos, 1999.

## CAPITULO IX: IONES CON USO PSIQUIATRICO

### IX.1 LITIO

#### IX.1.1 HISTORIA:

El litio fue descubierto en 1817 por un químico sueco llamado Arfwedson al analizar un mineral conocido con el nombre de petalita. Lo denominó litio por la palabra griega "lithos" que significa piedra. Posteriormente se ha visto que no es exclusivo del reino mineral sino que también se encuentra, aunque en menor cantidad en algunos tejidos de plantas y animales. En el hombre, usualmente no se detecta. A principios de este siglo, el litio se usó en metalúrgica y en cerámica especialmente por ser el elemento metálico más liviano y sus aleaciones tienen poco peso. También se utilizó en sistemas de refrigeración y como aditivo de lubricantes. Ha sido empleado en procesos de fusión y fisión nucleares y en la construcción de la bomba de hidrógeno.

En medicina se comenzó a utilizar como tratamiento para la gota en la forma de sulfato de litio en el entendido de que el urato de litio era más soluble que el de sodio pero las dosis necesarias eran demasiado altas.

Posteriormente se usó el bromuro de litio como anticonvulsivante durante un tiempo corto porque fue sustituido por otros medicamentos más efectivos y más seguros.

En 1940 comenzó a utilizarse como cloruro de litio en sustitución de la sal de mesa corriente en pacientes cardíacas e hipertensos. Pero ya en 1949 había suficiente información para afirmar que era tóxico y algunos pacientes llegaron a fallecer por esta causa. Posteriormente se vio que al restringir el sodio, el litio se eleva desmesuradamente.

Esto ocasionó que en ese año, se prohibiera el uso de litio en medicina.

Sin embargo, en ese mismo año de 1949, Cade en Australia, demostró que el carbonato de litio tenía propiedades psicoactivas y que era capaz de controlar crisis maniacaes. Estas experiencias fueron vistas con mucho recelo y no se ampliaron.

En 1954, un investigador danés, Mogens Schou, describió un método sencillo para determinar la concentración sanguínea de litio usando un fotómetro de llama. Esto reactivó el interés en el litio ya que era uno de los pocos psicofármacos que podían cuantificarse en sangre, lo que le daba una mayor seguridad a la dosis a que se debía recomendar. Esto hizo que se hicieran trabajos de investigación con el carbonato de litio.

En 1963, Maggs en Inglaterra, publica un estudio con control de placebo y establece la eficacia del litio en los estados maniacaes.

En 1968, Fieve, un psiquiatra del New York State Psychiatric Institute, confirma la eficacia del litio que se había hecho patente en estudios anteriores.

En 1970, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos aprueba el uso clínico de este medicamento y a raíz de esto, comienza una gran cantidad de investigaciones tratando de establecer todas las posibilidades terapéuticas. Se ha producido una gran cantidad de publicaciones y en todas se confirma su eficacia en la manía pero también se hace énfasis en que su empleo es delicado, ya que el margen de seguridad (diferencia entre la dosis efectiva y la dosis tóxica) es pequeño y que deben hacerse determinaciones sanguíneas periódicas.

El carbonato de litio tiene para las compañías farmacéuticas poco interés ya que no se puede patentar por ser una sustancia natural y además su procedimiento de obtención es barato, lo que le resta interés económico.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

### IX.1.2 Mecanismo de acción:

Existen varias acciones que realiza el litio a nivel del sistema nervioso central.

#### IX.1.2.1 Sustitución del sodio:

El litio es un elemento alcalino metálico que en la Tabla Periódica de los Elementos se encuentra cercano al sodio y al potasio, que son cationes muy importantes para los seres vivos y con los cuales comparte características físicas y químicas especialmente, la gran solubilidad en agua y el alto potencial de ionización. En el sistema nervioso central, el sodio juega un papel muy importante en la conducción del impulso nervioso del cuerpo de la neurona hasta el final del axón.

Es a ese nivel en donde el litio compite con el sodio y lo desplaza siguiendo la ley de acción de masas que establece: a mayor concentración del litio, menor concentración de sodio y viceversa. Al ser desplazado el sodio por el litio, cambian las propiedades neurofisiológicas de las neuronas en el sentido de que se produce un enteltecimiento en la transmisión de impulsos nerviosos y disminuye la velocidad de los procesos de pensamiento, con lo que se normaliza uno de los problemas del maníaco, cual es la aceleración del pensamiento. Este proceso de sustitución no se realiza inmediatamente sino que se logra en el lapso de 7 a 10 días, lo que explica el período de latencia que se aprecia en clínica. Esto hace que el litio no se debe utilizar en el período crítico de un cuadro maniaco, sino, una vez que se haya normalizado o que por lo menos haya dejado de ser una emergencia psiquiátrica. En el período crítico es preferible utilizar un antipsicótico por vía parenteral, ya que actúa inmediatamente con su efecto sedante.

#### IX.1.2.2 Inhibición sobre la AMPc:

Otro mecanismo de acción es a través de su efecto inhibitorio sobre el adenosin-mono-fosfato cíclico (AMPc) y su enzima productora, la adenilciclase activa. Esto hace que disminuya la cantidad disponible de AMPc que es una sustancia ampliamente difundida en el organismo y que tiene una gran importancia en los procesos hormonales, por lo que se ha denominado el segundo mensajero. Esto le proporciona al litio una acción muy amplia en el organismo pero también lo hace responsable de una gran cantidad de efectos secundarios que ocasiona y que hace que muchos psiquiatras prefieran no utilizarlo. Al disminuir el AMPc en el extremo postsináptico de la neurona hace que el impulso químico que se produjo con los neurotransmisores sea difícilmente convertido en un nuevo impulso eléctrico con lo que la actividad cerebral se ve disminuida.

#### IX.1.2.3 Acción sobre los neurotransmisores:

Sobre los neurotransmisores, se ha visto que el litio acelera la destrucción presináptica y la recaptación de norepinefrina (NE).

A nivel de la serotonina, aumenta la neurotransmisión en diversos grados en distintas partes del cerebro y en distintos tipos de receptores serotoninérgicos. Esta acción del litio podría explicar su efecto antidepresivo y su capacidad de potenciar a las drogas antidepresivas.

La actividad de los neurotransmisores se encuentra aumentada en los estados maniacales y regresa a lo normal cuando se produce la mejoría clínica.

El litio reduce la transmisión dopaminérgica, lo que podría contribuir a su efecto antimaniaco.

Otros neurotransmisores afectados por el litio son: NE, acetilcolina y GABA.

#### IX.1.2.4 Acción sobre el microambiente celular:

También el litio altera el microambiente celular que determina la velocidad de algunas reacciones intracelulares y los procesos energéticos, tanto en el SNC como en el resto del organismo, lo que constituye una cierta desventaja ya que para controlar un trastorno emocional, se va a alterar todo el organismo, en áreas en donde su funcionamiento es normal.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

#### IX.1.2.5 Acción sobre el calcio:

El litio bloquea la entrada de calcio a la célula al interferir con el intercambio Na-Ca (Rif, 1990); lo que se traduce en una menor liberación de los neurotransmisores a nivel sináptico.

#### IX.1.2.6 Acción sobre la proteína G:

La administración prolongada de litio parece disminuir la función de la proteína G, lo que teóricamente podría atenuar los procesos de transmisión (señales) excesivas a distintos niveles de los circuitos cerebrales. Esta acción tal vez sea el resultado de la inhibición de la enzima inositol monofosfatasa que participa en el sistema fosfatidil inositol que modula las proteínas G o, de una alteración de la expresión del gene por modulación de la proteinquinasa.

#### IX.1.2.7 Acción neurotrófica:

Los estudios volumétricos de neuroimagen cerebral de pacientes bipolares muestran aumento del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales con disminución del volumen de la sustancia gris en partes de la corteza orbital medial prefrontal, el estratum ventral y la corteza mesotemporal. También los estudios funcionales de neuroimagen cerebral en los pacientes bipolares, muestran en esas áreas, alteraciones del metabolismo y del flujo cerebral. Estudios realizados postmortem muestran evidencia directa de disminución del volumen regional y disminución de células en esas áreas.

Las propiedades citoprotectoras y neurotróficas del litio no solo serían un medio de controlar los síntomas del desorden bipolar, sino que también protegerían de los cambios patológicos estructurales observados en estos enfermos. Aunque hay fuerte evidencia del efecto neurotrófico y neuroprotector del litio en los estudios preclínicos, no está claro aún, si pueden ejercer un efecto similar en el cerebro humano *en vivo*. Hay estudios realizados con MRI tridimensional en pacientes maníaco depresivos tratados con litio que parecen presentar un aumento en el volumen de la sustancia gris cerebral.

El efecto estabilizador de los circuitos neuronales del litio se debe, entonces, a la acción sobre las redes de transmisión de señales [signal transduction networks] en el cerebro. Este sistema está compuesto de muchas proteínas, enzimas y pequeños componentes moleculares ligados a la membrana celular y también presentes en el espacio intracelular. Este sistema transmite las señales extracelulares a los sistemas intracelulares que procesan las respuestas, ya sea en forma inmediata, o afectando, a largo plazo, procesos neuroplásticos y a la memoria celular.

#### IX.1.2.8 Acción sobre la proteína quinasa C:

Hay cierta evidencia de que la actividad de la proteína quinasa C (PKC) está aumentada en los trastornos bipolares y que el litio disminuye esta actividad enzimática. El litio y el valproato, químicamente diferentes, parecen que inhiben la PKC por vías distintas, lo que sería consistente con las observaciones clínicas que muestran que algunos enfermos responden al litio y otros al valproato y que parecen tener efecto terapéutico aditivo.

#### IX.1.3 Metabolismo:

El litio es un elemento que no sufre ningún cambio metabólico en el organismo. Así como se ingiere, así se elimina. Se absorbe rápidamente en el aparato digestivo superior, en donde produce gastritis. Por este motivo se recomienda ingerirlo siempre después de haber comido algún alimento y preferiblemente en la forma de cápsulas. Se logra una concentración plasmática pico a los 30 minutos y una meseta a las 12 a 24 horas. Pero luego tiene que distribuirse por igual en los espacios intravascular, intersticial e intracelular lo que toma alrededor de 15 días y esa es la razón por lo que se deben hacer litemias frecuentes al inicio del tratamiento para saber si la dosis a que se está ingiriendo es la adecuada. Cuando se suspende el tratamiento, se continúa eliminando durante 15 días, por lo que se considera que es un medicamento de lento inicio y eliminación, lo que puede dar lugar a intoxicaciones crónicas.

Las condiciones que determinan una disminución del agua corporal como p.e.: la diarrea, el vómito, los procesos febriles, la insolación y los diuréticos van a ocasionar un aumento en la litemia. Las

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

condiciones que se acompañan de aumento del líquido corporal como p.e.: ingerir grandes cantidades de agua o cerveza van a producir una hemodilución y por consiguiente una disminución en la litemia.

Muy importante es el hecho de que una dieta hiposódica va a ocasionar un aumento en la litemia ya que el riñón, por conservar sodio, disminuye concomitantemente la eliminación de litio.

El litio se elimina en un 99% por riñón y el resto lo hace a través de la saliva, sudor y heces. En el glomérulo y túbulo contorneado proximal, el litio se comporta al igual que el sodio, pero en las porciones más distales, prácticamente no se reabsorbe, por lo que diuréticos que impiden la reabsorción de sodio son inefectivos en las intoxicaciones por litio.

Cuando se ha logrado un estado de equilibrio dinámico (steady state) en la distribución de litio en el organismo, la litemia se considera el método más efectivo para determinar la dosis a la que se debe administrar.

La mayoría de los autores está de acuerdo en que los niveles terapéuticos de litemia oscilan entre 0.8 y 1.2 mEq / l, aunque la práctica clínica ha demostrado que niveles entre 0.4 y 0.8 mEq / l son suficientes como tratamiento de mantenimiento en los períodos intercríticos.

Para obtener una dosis oral óptima se siguen dos esquemas de tratamiento:

#### **IX.1.3.1 Esquema de Cooper:**

Se administran 600 mg de carbonato de litio al desayuno y 24 horas después, se hace una litemia y se determina la cantidad de mEq / l que produce una tableta de litio, que es lo que se denomina: índice de litemia y se obtiene al dividir la litemia en mEq / l, entre el número de tabletas por día que se ingirió, que en este caso, son 2. Al obtener el número de tabletas necesario para alcanzar una litemia de 0.8 mEq / L se tiene una idea de la dosis aproximada. Este método tiene la desventaja de que en 24 horas, no se ha logrado el estado de equilibrio dinámico por lo que probablemente, la dosis va ser inferior a la terapéutica.

#### **IX.1.3.2 Esquema de Amdisen:**

Se administra una tableta de carbonato de litio de 300 mg cada 12 horas durante 8 días, al cabo de los cuales, se hace una litemia y se obtiene el índice de litemia. Se calcula la dosis requerida para lograr una litemia de 0.8 mEq / L y se hace una nueva determinación 8 días después.

Esta determinación refleja el estado de equilibrio dinámico ya que se establece a los 15 días de tratamiento.

Luego se recomienda una litemia al mes y otra a los 2 meses. Si el paciente acata las instrucciones, se tiene la dosis necesaria. Si el paciente no es disciplinado en cuanto al tratamiento las litemias van a fluctuar en forma inexplicable.

La litemia se recomienda hacer en las primeras horas de la mañana para obtener el nivel mínimo del día. El paciente puede haber desayunado ya que no se encuentra litio en cantidades apreciables en los alimentos que se usan como desayuno. No se debe ingerir la primera dosis de litio hasta que no se haya obtenido la muestra para laboratorio. La determinación debe realizarse en un laboratorio confiable ya que existen algunos factores que modifican los resultados cuando se utilizan técnicas inapropiadas, especialmente cuando se trata de un elemento que se encuentra en escasa cantidad.

Antes de iniciar la terapia con litio, se recomienda pedir los siguientes exámenes de laboratorio:

- nitrógeno ureico y creatinina.
- examen general de orina.
- colesterol.
- pruebas de funcionamiento tiroideo.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Cuando existe retención nitrogenada o sepsis urinaria no se recomienda el uso de litio. Se ha logrado establecer tanto en sujetos normales voluntario como en paciente, que existen 2 grandes grupos de eliminadores de litio: los rápido-eliminadores que dan índices de litemia de 0.15 a 0.20 mEq / L/ tableta y que por lo tanto, requieren de dosis mayores y los lento-eliminadores que dan índices de litemia de 0.4 a 0.5 mEq / L/ tableta y que por lo tanto, tienden a acumular el medicamento y a dar intoxicaciones crónicas.

#### **IX.1.4 Indicaciones:**

##### **IX.1.4.1 Enfermedad maniaco-depresiva:**

En los pacientes que presentan cuadros maniacales, debido al período de latencia que tiene este ión, se recomienda el uso de antipsicóticos como inicio del tratamiento ya que actúan más rápidamente, y cuando están en remisión parcial, se les inicia el tratamiento con litio. Se recomienda comenzar con 1 tableta de carbonato de litio de 300 mg cada 12 horas, hacer litemia a los 8 días y luego ajustar la dosis.

Corrientemente se requieren de 4 a 6 tabletas por día para lograr dosis terapéuticas. Una vez que el paciente se ha estabilizado, se recomienda disminuir la dosis de los antipsicóticos ya que se ha visto que su asociación con litio aumenta las posibilidades de extrapiramidalismo y reacciones tóxicas. La efectividad en los cuadros maniacales es del 80% (Schou, 1997, página 16) En las fases depresivas de esta enfermedad, su eficacia es mucho menor, en el orden del 40 % (Schou, 1997, página 17) Sin embargo, se ha determinado que el litio potencializa la acción de los antidepresivos y su uso concomitante los puede beneficiar.

Como tratamiento profiláctico de las recaídas de un cuadro maniacal, se ha visto que es más efectivo que el placebo (Schou, 1997, página 10) Si el litio no se tolerara debido a reacciones adversas, la segunda alternativa de tratamiento profiláctico, sería la carbamacepina (Schou, 1997, página 10)

Además, el litio previene el aceleramiento que se puede producir en un M-D en fase depresiva cuando se utilizan antidepresivos.

##### **IX.1.4.2 Personalidades hipomaniacas:**

Se caracterizan por tener un elevado nivel de funcionamiento psíquico que a veces los lleva a incurrir en errores. En estos casos, el uso de 1 tableta de carbonato de litio cada 12 horas es suficiente para lograr un grado aceptable de funcionamiento.

##### **IX.1.4.3 Alcoholismo:**

Se ha observado que en algunos pacientes alcohólicos, el uso de litio en dosis de 600 a 1.200 MG por día disminuye el deseo de tomar licor, por un mecanismo que aún no está bien claro, aunque se cree que es a través de un mecanismo de aumento de la actividad serotoninérgica (Feighner, 1991)

##### **IX.1.4.4 Paciente agresivo o personalidades explosivas:**

Son sujetos que fácilmente reaccionan en forma desproporcionadas a los estímulos ambientales. Generalmente una dosis de 600 mg por día es suficiente.

##### **IX.1.4.5 Neurosis obsesivo-compulsivas:**

En estos casos, los resultados son muy pobres, pero es bueno hacer una prueba terapéutica con 600 MG por día cuando no ha existido ninguna mejoría con otros tratamientos.

##### **IX.1.4.6 Trastornos del movimiento muscular:**

Como en la corea de Huntington, se observan mejorías importantes con dosis de 600 a 900 mg por día.

Como en el caso de la corea de Huntington.

##### **IX.1.4.7 Enfermedades psicósomáticas:**

Como el asma bronquial y la colitis ulcerativa se han logrado buenos resultados con dosis de 600 mg / día. Pero algunos autores lo consideran un medicamento demasiado riesgoso para una mejoría relativa.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**IX.1.4.8 Medicina general:**

Se ha utilizado en el tratamiento del hipertiroidismo, cuando se da tratamiento con radioyodo y en la secreción inadecuada de ADH.

**IX.1.4.9 Esquizofrenia paranoide:**

Con crisis de agresividad se ha utilizado con buenos resultados en dosis de 600 y 1.200 mg por día. En estos casos tiene la ventaja de que produce poca sedación que es una reacción secundaria muy poco tolerada por los paranoides.

**IX.1.4.10 Potencialización de antidepresivos:**

Se ha visto que pacientes que están tomando antidepresivos tricíclicos y no se logra una buena respuesta, pueden mejorar si se le agrega al tratamiento litio 300 mg bid (Heninger, 1983)

**IX.1.5 Contraindicaciones:****IX.1.5.1 Hipotiroidismo:**

En estos pacientes el uso de litio puede acentuar el problema ya que por su efecto sobre el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, disminuye la producción de TRH, TSH y T<sub>4</sub>.

**IX.1.5.2 Embarazo:**

No se debe administrar a mujeres embarazadas ya que se ha visto que produce anomalías congénitas en un 9.1%. Además, es capaz de producir hipotiroidismo en el recién nacido. Como se elimina por la leche materna, tampoco es recomendable para madres que estén amamantando a sus hijos.

**IX.1.5.3 Insuficiencia renal:**

Cualquier enfermedad que ocasione una disminución en la capacidad filtradora del riñón, se considera una contraindicación para litio ya que en caso de una intoxicación, es la vía principal de eliminación.

**IX.1.5.4 Depresiones severas o antecedentes de suicidio serios:**

Debe usarse con mucha cautela ya que una ingesta suicida de este medicamento generalmente produce la muerte porque su margen de seguridad es pequeño.

**IX.1.5.5 Epilepsias o con disrritmias cerebrales severas:**

No se recomienda su uso ya que puede ocasionar crisis convulsivas por una baja en el umbral a las mismas.

**IX.1.5.6 Pacientes que viven lejos**

A los que se le hace difícil los controles periódicos o el acceso a un centro hospitalario adecuado en donde manejar un posible cuadro de intoxicación.

**IX.1.5.7 Paciente con tendencia a automedicarse**

En estos casos es imposible ajustarle una dosis apropiada.

**IX.1.5.8 Presencia de gastritis severa o úlcera gástrica sangrante**

Ya que puede exacerbar ambas condiciones.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**IX.1.5.9 Pacientes que están recibiendo tratamiento con digitálicos**

Ya que el litio puede disminuir el nivel de potasio intracelular por sustitución del mismo y dar lugar a intoxicaciones.

**IX.1.6 Reacciones adversas:****IX.1.6.1 Gastritis:**

Se recomienda tomar el litio después de las comidas o fraccionando en 4 tomas por día, para evitar esta complicación, que puede originar un cuadro crónico acompañado de anorexia, pérdida de peso importante y desnutrición. En las gastritis agudas el uso de antiácido reduce este problema.

**IX.1.6.2 Temblor:**

Generalmente es fino y se siente más que se aprecia visualmente. El uso de propranolol (Inderal®) en dosis de 40 a 80 mg por día reduce estas molestias.

**IX.1.6.3 Aumento de la frecuencia al orinar:**

Esto se observa generalmente al inicio del tratamiento y se debe a una liberación disminuida de hormona ADH por la hipófisis posterior. En la mayoría de los casos, cede espontáneamente.

**IX.1.6.4 Nefritis intersticial:**

Hace 40 años, en que se comenzó a utilizar el litio con más frecuencia, se consideraba la nefritis intersticial como una reacción adversa frecuente y que conducía a una insuficiencia renal progresiva. Sin embargo recientemente (Schou 1997, página 22)

**IX.1.6.5 Diarrea o heces semisólidas:**

Se debe a que el litio bloquea la absorción de agua en el intestino delgado. Generalmente es poco severa y cede espontáneamente. Si fuera muy severa, hay que suspender el tratamiento.

**IX.1.6.6 Hipotiroidismo:**

Se presenta aproximadamente en el 10% de los pacientes que reciben litio en forma crónica. El tratamiento consiste en dar terapia sustitutiva.

**IX.1.6.7 Bocio:**

Se presenta en el 4% de los pacientes y se debe a que ante una disminución de T<sub>4</sub>, la hipófisis produce un aumento de TSH. Al dar T<sub>4</sub> sintética, el problema desaparece.

**IX.1.6.8 Mareos:**

A veces constituye un síntoma inicial de una intoxicación pero a veces se presenta con cifras de litemia normales en cuyo caso el uso de difenidol (Vontrol®) en dosis de 1 tab de 25 mg tid puede remitir las molestias.

**IX.1.6.9 Hiperparatiroidismo:**

Es una rara reacción en pacientes que toman litio en forma crónica. Cuando se detecta, se recomienda suspender el tratamiento.

**IX.1.6.10 Signos neurológicos:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Se han descrito algunas anomalías neurológicas durante el tratamiento a largo plazo con litio como: parálisis del sexto par craneal (Slonin, 1985)

#### IX.1.6.11 Intoxicación aguda:

Se produce cuando se ha ingerido una dosis elevada o se ha generado una disminución en la eliminación del litio.

Cuando la litemia alcanza una cifra de 2.4 mEq / L se comienza a producir los primeros síntomas y cuando pasa de 3.5 mEq / L hay peligro de muerte inminente. Los síntomas iniciales son: mareo, vómito, diarrea, visión borrosa, temblor fuerte, lenguaje arrastrado, poliuria y alteraciones en la conciencia. Al examen físico se encuentra hiperreflexia O-T generalizada, caída en la presión arterial, deshidratación, alteraciones en el ritmo cardíaco y cambios en la onda T del EKG.

En casos severos se produce: fiebre, convulsiones y muerte por paro cardíaco. El manejo de la intoxicación aguda debe hacerse en un hospital general en donde se disponga del equipo físico y humano apropiado para el manejo de emergencias médicas. El tratamiento consiste en:

**1.6.11.1** Tomar una vía con suero fisiológico hipertónico a goteo rápido.

**1.6.11.2** Agregar diuréticos osmóticos tipo Mannitol para favorecer diuresis. No usar otros diuréticos.

**1.6.11.3** Alcalinizar la orina por lo que se debe agregar un frasco de bicarbonato de sodio a los sueros alternos.

**1.6.11.4** Se deben realizar litemias hasta 3 veces por día para observar el progreso del tratamiento. En caso de que ese progreso no sea adecuado debe valorarse la necesidad de una hemodiálisis.

**1.6.11.5** Si se presentan convulsiones, se recomienda el uso de diazepam (Valium®) en ampollas de 10 mg IV lento P.R.N.

**1.6.11.6** Si hay fiebre se recomienda controlarla mediante medios físicos.

**1.6.11.7** Si se presenta agitación, es preferible sujetar al paciente.

**1.6.11.8** Los signos vitales deben ser observados con mucha frecuencia y ojalá se monitoreen continuamente.

**1.6.11.9** Tomar un EKG para evaluar funcionamiento cardíaco.

**1.6.11.10** Una vez que las litemias han regresado a cifras normales, debe continuarse el tratamiento con soluciones IV por 3 días más, para evitar que un paso excesivo del litio intracelular al intravascular, provoque un nuevo cuadro de intoxicación.

**1.6.11.11** Estudiar la causa de la intoxicación y valorar la suspensión del tratamiento.

#### IX.1.6.12 Intoxicación crónica:

Se ve con cierta frecuencia y se asocia generalmente con litemias elevadas. Los síntomas sugestivos de este cuadro son: anorexia, somnolencia, fatigabilidad fácil, contracturas musculares, pseudodemencia, alteraciones neurológicas como parálisis de sexto par o convulsiones. Su manejo debe hacerse disminuyendo la dosis y administrando líquidos abundantes por vía oral. Debe valorarse si se justifica continuar con el tratamiento.

#### IX.1.7 Bibliografía:

BUENO, J. A. et al: "El Litio", en Psicofarmacología Clínica, Editorial Salvat Editores, S.A., Barcelona, España, página 211-242, 1985.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

- BUNNEY, E. et al: "A Behavioral-Biochemical Study of Lithium Treatment" *Am. J. of Psychiatry*, Vol. 125 (4), página 499, octubre 1968.
- DE PAULO, R. et al: "Renal Function and Lithium: A Longitudinal Study". *Am. J. of Psychiatry*, Vol. 143 (7), página 892, julio 1986.
- FEIGHNER, J. P. y BOYER, W. F.: " **Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina**", John Wiley & Sons, Nueva York, Estados Unidos, página 128, 1991.
- FIEVE, R. R. Y PLATMAN, S.: "Lithium and Thyroid Function in Manic-Depressive Psychosis", *Am. J. of Psychiatry*, Vol. 125 (4), página 527, octubre 1968.
- GERBINO, L., OLESHANSKY, M. Y GERSHON, S.: "Clinical Use and Mode of Action of Lithium", *Am. J. of Psychiatry*, Vol. 125 (4), página 527, octubre 1968.
- GOODWIN, F.K.: "The Lithium Ion", *Arch. of Gen. Psychiatry*, Special Issue, Vol. 36 (8), 20 de julio 1979.
- GOODNICK, P.J. Y FIEVE, R.R.: "Plasma Lithium Level and Interepisode Functioning in Bipolar Disorder", *Am. J. of Psychiatry*, Vol. 142 (6) página 761, junio 1985.
- HENINGER, G.R. et al.: "Lithium Carbonate Augmentation of Antidepressant Treatment", *Arch. Gen Psychiatry*, Vol. 40 (12), página 1335, diciembre 1983.
- LIPTON, M.A.: "**Psychopharmacology: A Generation of Progress**", Raven Press, Nueva York, Estados Unidos, página 1261-1273, 1978.
- NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH: "**Lithium in the Treatment of Mood Disorders**". Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration, DHEW Publication # (ADM) 74- 73, Maryland, Estados Unidos 1974.
- RIF, S. y JAZIRI, W.A.: "Calcium Channel Blockers in Affective Illness: Role of Sodium-Calcium Exchange", *J. of Clin. Psychopharm.*, Vol 10 (3), página 205, junio 1990.
- SADOCK, B.J. Y SADOCK, V.: "**Comprehensive Textbook of Psychiatry / VII**", séptima edición, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Estados Unidos, 2000.
- SLONIN, R. : "Sixth Cranial Nerve Palsy, Unusual Presenting Symptom of Lithium Toxicity", *Can. J. of Psychiatry*, Vol 30 (6), página 344, octubre 1985.
- SCHATZBERG, A.F. y COLE, J.O.: "**Manual of Clinical Psychopharmacology**", American Psychiatry Press, Estados Unidos, página 108-138, 1986.
- SCHOU, M. et al: "Lithium Poisoning", *Am. J. of Psychiatry*, Vol. 125 (4), página 520, octubre 1968.
- SCHOU, M. : "Forty Years of Lithium Treatment", *Arch. of General Psychiatry*, Vol 54 (1), enero 1997.
- SINGER, I. Y ROTENBERG, D.: "Mechanisms of Lithium Action", *The N. Engl. J. of Med*, Vol, 289 (5), página 254-260, 2 agosto 1973.
- VALLEJO R., J.: "**Introducción a la Psicopatología y la Psiquiatría**", tercera edición, Salvat Editores, México, página 699-703, 1991.

## IX.2 BROMUROS

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

**IX.2.1 Historia:**

Los bromuros han sido los sedantes más extensamente utilizados antes de la era de las benzodiazepinas. Se comenzaron a utilizar en 1853 (Goodman, 1985)

Son compuestos inorgánicos ionizables que se conservan bastante bien en solución acuosa.

Corrientemente constituyen una mezcla de bromuro de sodio, de potasio y de amonio para dar una concentración de 500 mg / cda.

**IX.2.2 Mecanismo de acción:**

Son compuestos sedantes del sistema nervioso central que deben su acción a la presencia del ión bromuro. Este ión se intercambia con el ión cloruro siguiendo la ley de acción de masas.

En el ser humano, una dosis de 1 a 2 gramos son capaces de calmar la hiperexcitabilidad en sujetos ansiosos. Esta calma puede predisponer al sueño.

También se ha visto que poseen un efecto anticonvulsivante sobre las epilepsias de origen cortical, aunque su uso como antiepilépticos ha sido desplazado por los medicamentos de aparición más reciente ya que son más efectivos.

**IX.2.3 Metabolismo:**

Los bromuros se absorben fácilmente del tracto gastrointestinal en donde provocan irritación de la mucosa gástrica, lo que puede provocar epigastralgia, náuseas y vómito.

Si se ingiere una sobredosis accidental o con fines suicidas, se produce un espasmo pilórico que luego ocasiona vómito, de tal forma que es imposible morir por ello.

Una vez absorbidos, pasan a la sangre y se distribuyen en todos los tejidos al igual que los cloruros, a los que desplaza del espacio intracelular.

Se excretan principalmente en orina sin sufrir ningún cambio metabólico en el organismo. Su excreción es lenta y con el tiempo tiende a acumularse en el organismo.

También se eliminan por sudor, lágrimas, heces y en la leche materna, secreciones que aumentan notoriamente cuando se produce una intoxicación crónica por estas sustancias.

**IX.2.4 Indicaciones:****IX.2.4.1 Trastornos ansiosos:**

Anteriormente se utilizaban con mucha frecuencia como tratamiento de los trastornos neuróticos en dosis de una cucharada de poción polibromurada bid o tid. Su uso ha sido sustituido por las benzodiazepinas principalmente. Cuando una persona no tolera las benzodiazepinas, puede responder bien a ellos.

**IX.2.5 Contraindicaciones:****IX.2.5.1 Insuficiencia renal:**

En este caso, la vía principal de eliminación está limitada por lo que se facilita su acumulación en el organismo y la producción del cuadro de intoxicación crónica que se llama bromismo.

**IX.2.5.2 Diarrea:**

Al presentarse un cuadro diarreico, se produce hemoconcentración y el riñón, en su afán de conservar agua, retiene también a los bromuros, lo que favorece el aumento local de su concentración en las células nerviosas que son las más sensibles.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

### IX.2.5.3 Úlcera gástrica:

Debido a su poder de producir gastritis, puede exacerbar una úlcera preexistente o provocar un sangrado digestivo.

### IX.2.5.4 Afecciones cutáneas:

Al eliminarse por el sudor se convierten en un irritante para una piel que se encuentra inflamada aumentando la severidad de las lesiones.

## IX.2.6 Reacciones adversas.

### IX.2.6.1 Gastritis:

Si es leve, se trata con antiácidos pero si es severa hay que suspender el tratamiento.

### IX.2.6.2 Intoxicación crónica:

Se conoce con el nombre de bromismo y se caracteriza por anorexia severa que va produciendo un cuadro de desnutrición progresivo, con pérdida del tejido grasoso, emaciación, color plomizo en los tegumentos, aumento en las secreciones corporales: lagrimeo (epifora), salivación (sialorrea), sudoración (diaforesis) y diarrea. Además se puede producir un cuadro confusional con desorientación, letargo y alucinaciones visuales. El tratamiento consiste en:

#### IX.2.6.2.1 Suspender la ingesta:

Esta es la primera medida que se debe tomar para facilitar la eliminación del medicamento.

#### IX.2.6.2.2 Favorecer la diuresis:

Se logra mediante el empleo de soluciones endovenosas para aumentar la eliminación renal. Se debe asociar al uso de una sonda Foley para que se expulse rápidamente del organismo la orina producida.

#### IX.2.6.2.3 Tratamiento sintomático:

Los síntomas que se vayan presentando deben de irse manejando individualmente, manteniéndose siempre un buen monitoreo del paciente.

## IX.2.7 Bibliografía:

GOODMAN, A. et al: " **The Pharmacological Basis of Therapeutics**", séptima edición, Macmillan Publishing Co., Nueva York, Estados Unidos, página 339, 1985

## IX.3 MAGNESIO

### IX.3.1 Historia:

Este catión bivalente, es importante en el organismo ya que es un activador de varios procesos enzimáticos y su deficiencia se acompaña de alteraciones tanto funcionales como estructurales.

El total de magnesio en un hombre de 70 Kg. de peso es de 2.000 mEq. La mitad se encuentra depositada en los huesos.

Los niveles plasmáticos varían de 1.5 a 2 mEq / L y una tercera parte está ligada a las proteínas. El resto se halla en los músculos esquelético y cardiaco y en los riñones, hígado y cerebro.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

La ingesta promedio es de 20 a 40 mEq por día. Se ha utilizado desde hace mucho tiempo en medicina para tratar diversos padecimientos. Sus sales como el hidróxido y el sulfato de magnesio, se han utilizado como antiácidos.

### **IX.3.2 Mecanismo de acción:**

Es un ión predominantemente intracelular que se comporta en forma similar al potasio.

En el sistema nervioso central participa en algunos procesos enzimáticos relacionados con el metabolismo neuronal como la ATPasa. A este nivel posee una acción depresora que ocasiona sedación y un ligero efecto anticonvulsivante. En dosis lo suficientemente altas puede producir coma, parálisis respiratoria y muerte.

Además posee un efecto curarizante bloqueando el impulso nervioso del nervio motor al músculo estriado, disminuyendo la cantidad de acetilcolina liberada en las terminaciones nerviosas motoras y deprime la excitabilidad de las fibras musculares a la estimulación directa produciendo una parálisis de tipo periférico. Esto ocasiona que se disminuyan los reflejos osteotendinosos profundos.

En el sistema vascular periférico produce ligera vasodilatación.

### **IX.3.3 Metabolismo:**

Las sales insolubles no se absorben en el tracto digestivo.

El sulfato de magnesio se puede usar por vía endovenosa pero produce irritación tisular si se extravasa.

Se elimina por riñón y depende de la cantidad de líquido intravascular para el proceso de filtración.

La eficiencia en la reabsorción tubular de magnesio es tal, que la depleción experimental del mismo no puede ser producida en los humanos por una ingesta deficiente únicamente.

En la diarrea crónica se puede producir hipomagnesemia (Felig, 1983).

En el alcoholismo crónico se puede presentar hipomagnesemia debido a una pobre ingesta del ión, a vómitos o diarrea, a aldosteronismo secundario y a los efectos directos del alcohol a nivel del glomérulo renal (Felig, 1983).

### **IX.3.4 Indicaciones:**

#### **IX.3.4.1 Delirium tremens:**

Se recomienda la vía intramuscular con una ampolla de sulfato de magnesio cada 8 horas. También se puede usar cuando se presenta un síndrome de abstinencia alcohólico con mucho temblor o con el síndrome de pseudotetania en donde se presenta un cuadro de irritabilidad neuromuscular similar a la tetania pero con niveles de calcio normales.

#### **IX.3.4.2 Eclampsia gravídica:**

Cuando se presentan crisis convulsivas en la eclampsia puede utilizarse el sulfato de magnesio que viene en ampollas de 10 cc al 10% o sea que cada una contiene 1 gm de  $Mg SO_4$ . Se recomienda la dosis de 1 amp IM cada 8 horas.

#### **IX.3.4.3 Trastornos ansiosos:**

Existen en el comercio dos productos que contienen magnesio. Uno de ellos tiene además ácido gamma-amino-β- hidroxibutírico y piridoxina que se conoce con el nombre comercial de Gamalate B<sub>6</sub>

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

que tiene una acción sedante suave, mejorando la memoria y la capacidad de concentración. Otro está asociado a un antihistamínico (prometazina) que se conoce con el nombre de Psico-Soma que se puede utilizar en niños hiperactivos leves, en terrores nocturnos o insomnio, en la dosis de 1 grag bid o tid o 1 hs.

Tienen la ventaja de que no producen hábito y tienen pocas reacciones adversas.

#### **IX.3.4.4 Trastornos psicósomáticos:**

Tanto el Gamalate B<sub>6</sub> como el PsicoSoma están indicados en pacientes con trastornos psicósomáticos como colitis nerviosa, neurodermatitis o asma bronquial.

#### **IX.3.5 Contraindicaciones:**

Prácticamente no tiene contraindicaciones si se utiliza por la vía oral. Cuando se utiliza la vía IV debe tenerse un riñón funcionando adecuadamente ya que de lo contrario se pueden presentar intoxicaciones.

#### **IX.3.6 Reacciones adversas:**

La reacción adversa que se presenta con más frecuencia es la somnolencia, generalmente es poco severa y cede al disminuir la dosis.

#### **IX.3.7 Bibliografía:**

FELIG, P. et al: " **Endocrinología y Metabolismo**", Editorial Mc Graw-Hill, México, página 1134-1137, 1983.

LITTER, M.: " **Farmacología Experimental y Clínica**", Quinta edición, Editorial "El Ateneo", Buenos Aires, Argentina, página 1070-1073, 1975.

ROSENSTEIN, E.: " **Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, PLM**", Vigésimo quinta edición, Editorial para los Médicos, Panamá, páginas 597 y 964, 1994.

## CAPITULO X: BETABLOQUEADORES Y ANTIADRENERGICOS

### X.1 INTRODUCCION:

Se ha demostrado que en algunos síntomas de alteraciones mentales como la ansiedad, la manía, la agresividad, los temblores y la sudoración; existe un exceso de actividad adrenérgica tanto central como periférica.

Esto se ha correlacionado con un aumento en la eliminación de metabolitos de la adrenalina y la noradrenalina; con un EEG con ritmo de alta frecuencia y baja intensidad, sobretodo a nivel del locus coeruleus; un aumento el estado de vigilia; tendencia al insomnio y sensación de intranquilidad.

Por otra parte, estudiando los trastornos bioquímicos que median en la hipertensión arterial también se ha llegado a la conclusión de que existe un exceso de actividad adrenérgica y los medicamentos que han sido eficaces para tratarla, también logran disminuir las manifestaciones de los síntomas arriba mencionados.

El primer medicamento que se utilizó en estudios animales, fue el diclorisoproterenol (1958) pero no se llegó a usar en humanos.

El primer beta bloqueador que se usó ampliamente en clínica, fue el propranolol y sigue siendo el representante más recetado.

Estudiando la fisiopatología de la hipertensión arterial, se ha llegado a la conclusión de que en el sistema nervioso simpático, a nivel central, existe un predominio de norepinefrina (NE) mientras que a nivel periférico es la adrenalina (A)

También se ha demostrado mediante el uso de sustancias agonistas y antagonistas, que existen dos tipos de receptores adrenérgicos: los de tipo  $\alpha$  y los de tipo  $\beta$ .

La estimulación o el bloqueo de estos receptores van a ocasionar una serie de efectos favorables o desfavorables que se han estudiado extensivamente en clínica.

Los  $\alpha$  receptores son responsables de mantener la presión sanguínea. Existen dos tipos de receptores  $\alpha$ : los  $\alpha_1$  y los  $\alpha_2$ . Los primeros son bloqueados por los antipsicóticos, especialmente las fenotiazinas de tipo alifático como la clorpromazina (Largactil) Los segundos se encuentran en los autorreceptores del extremo presináptico que al ser estimulados actúan sobre el cuerpo de la neurona provocando una disminución de la síntesis de neurotransmisores de este grupo. Pueden ser estimulados por los mismos mediadores (NE y A) de tal forma que se trata de mantener el equilibrio homeostático y constituye un mecanismo de autorregulación para evitar que se produzca un exceso incontrolado de actividad adrenérgica. Esto hace que cuando el sistema se vea estimulado excesivamente, como cuando se consume cafeína o cocaína, se produce el fenómeno de la tolerancia. También, si se mantiene la sobreestimulación, se produce el fenómeno del agotamiento y el individuo entra en depresión y otros trastornos mentales más severos.

Existen medicamentos que son capaces de estimular directamente a los autorreceptores  $\alpha_2$  con lo que disminuye la disponibilidad de NE y A y se les llama agonistas  $\alpha_2$  o antiadrenérgicos.

En los receptores  $\beta$  se han podido diferenciar dos grupos: los  $\beta_1$  y los  $\beta_2$ .

Los primeros se encuentran ubicados especialmente en el corazón y pueden ser bloqueados por los betabloqueadores selectivos como el atenolol, sin que se modifiquen los receptores de otras zonas.

Los segundos se encuentran en el músculo liso de las arterias y los intestinos y pueden ser bloqueados por algunas sustancias como la butoxamina.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Cuando un medicamento es capaz de bloquear a ambos, se dice que es un bloqueador inespecífico como es el caso del propranolol, nadolol, pindolol y timolol.

## X.2 BETABLOQUEADORES:

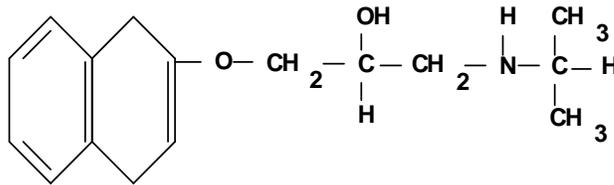
Tienen la capacidad de bloquear las manifestaciones periféricas de la ansiedad y de corregir algunas alteraciones bioquímicas secundarias, como por ejemplo: disminuir el colesterol que se eleva secundariamente a la angustia. Debe evitarse el uso de este grupo de medicamentos en aquellos pacientes que tienen o han tenido crisis de asma bronquial ya que pueden provocar broncoespasmo.

Dentro de este grupo tenemos el propranolol y el atenolol.

### X.2.1 Propranolol:

Es un antagonista inespecífico que bloquea tanto a los receptores  $\beta$  periféricos como los cardiacos. Se ha utilizado como agente antihipertensivo.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se presenta comercialmente con el nombre de Inderal® y se presenta en tabletas de 10 y 40 mg.

#### X.2.1.1 Indicaciones:

Las principales indicaciones son las siguientes:

##### X.2.1.1.1 Temblor inducido por el litio:

Es frecuente observar en el paciente que está ingiriendo carbonato de litio, que desarrolle un temblor fino que más que se observa, es sentido por el paciente. En ocasiones puede llegar a ser muy severo que la impide firmar o manejar los pedales de un automóvil.

En este caso son efectivas dosis de 20 a 40 mg / día. Cuando se administra en forma prolongada puede ser útil también para otro tipo de temblores como los de origen esencial, familiar y senil.

##### X.2.1.1.2 Trastornos del comportamiento:

Como los que quedan como secuelas de lesión cerebral.

En este caso se recomiendan dosis más elevadas, en el orden de los 60 a 320 mg / día.

##### X.2.1.1.3 Síndrome de abstinencia a depresores del SNC:

Como alcohol y benzodiazepinas. En este caso las dosis recomendadas fluctúan entre 80 y 120 mg / día.

##### X.2.1.1.4 Trastornos ansiosos:

Algunos pacientes ansiosos presentan como queja principal, las manifestaciones periféricas de las mismas refiriendo pocas molestias a nivel psíquico. Dentro de las primeras se encuentran: frialdad y sudoración de manos y pies, temblor, taquicardia, especialmente cuando hayan fallado las benzodiazepinas.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

pinas. Es de notar que este medicamento no produce miorrelajación, cosa que si producen las benzodiazepinas, lo que lo convierte en un a indicación para pacientes seniles o sensibles a este efecto. Las dosis recomendadas son entre 80 y 120 mg / día.

#### **X.2.1.1.5 Taquicardiofobia:**

Lo que se ha llamado neurosis cardiaca o taquicardiofobia. Al presentarse este síntoma, bien sea espontáneamente o como un efecto secundario de la medicación, se desarrolla una ansiedad muy intensa por lo que al bloquearse, va desapareciendo la anticipación del cuadro. Las dosis recomendadas son similares al punto anterior. El grado de bradicardia que se vaya produciendo es un indicador de la eficacia de la dosis.

#### **X.2.1.1.6 Trastornos de pánico con agorafobia:**

En este cuadro, que consiste en una descarga masiva de NE y E que se presenta en forma súbita e imposible de controlar, ayuda a prevenirla logrando que el paciente vaya desarrollando una mayor seguridad en sí mismo lo que se convierte en un factor terapéutico importante. Las dosis recomendadas varían entre 80 y 120 mg / día.

#### **X.2.1.1.7 En cuadros hipomaniacales:**

Cuando estos cuadros son muy intensos es preferible utilizar antipsicóticos pero cuando no son tan severos o cuando se trata de una persona hiperactiva su uso está bastante recomendado. Las dosis pueden variar entre 40 y 160 mg / día.

#### **X.2.1.1.8 En cuadros de intoxicación por cocaína:**

Esta sustancia produce una liberación masiva de aminas simpaticomiméticas de las vesículas presinápticas que al actuar sobre los receptores postsinápticos son las responsables de los síntomas que se presentan. Al estar bloqueados los receptores, se logra controlar el cuadro.

En estos casos se puede utilizar el propranolol en forma IV de 1 a 8 mg lo que hace que su efecto sea casi inmediato.

#### **X.2.1.1.9 Extrapiramidalismo:**

Tanto en los síntomas extrapiramidales como en la disquinesia tardía, su uso ha dado buenos resultados. Las dosis en estos casos varían entre 30 y 120 mg / día.

#### **X.2.1.1.10 En esquizofrenia:**

La esquizofrenia ha sido relacionada con un aumento de la dopamina (DA) cerebral. Al estar bloqueado el receptor a la misma se puede notar alguna mejoría. Sin embargo no todas las formas responden con igual intensidad. La de tipo paranoide y el episodio agudo son los que muestran la mayor mejoría.

Las dosis en estos casos han llegado a ser sumamente altas, en el orden de los 400 a 1.000 mg / día.

#### **X.2.1.1.11 En el trastorno explosivo intermitente:**

En donde el paciente presenta crisis de agresividad de inicio súbito, sin ninguna causa precipitante. La dosis en estos casos es del orden de 80 a 120 mg / día.

### **X.2.1.2 Contraindicaciones:**

Está contraindicado en las siguientes circunstancias:

#### **X.2.1.2.1 Asma bronquial:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

El propranolol está contraindicado en pacientes asmáticos ya que puede desencadenar una nueva crisis. Debe usarse con precaución en pacientes hipotensos, bradicárdicos o con insuficiencia cardíaca ya que puede aumentar estos problemas. No se debe suspender abruptamente ya que puede presentarse un cuadro agudo de hipertensión arterial o de angina de pecho por lo que se recomienda que la suspensión sea gradual.

#### X.2.1.2.2 Bradicardia sinusal:

En estos casos la condición se puede agravar por lo que no se recomienda su uso.

#### X.2.1.2.3 Insuficiencia cardíaca congestiva:

Al igual que en el punto anterior, debe evitarse su uso en la insuficiencia cardíaca ya que puede empeorar la condición clínica debido a que bloquea el estímulo simpático que es muy importante para corregir el problema.

#### X.2.1.3 Reacciones adversas:

Las principales reacciones adversas son las siguientes:

##### X.2.1.3.1 Broncoespasmo:

Puede presentarse una leve sensación de opresión torácica o puede llegar a manifestarse como una crisis de asma bronquial en una persona que no ha tenido este problema. Cuando se presenta esta reacción debe suspenderse el tratamiento.

##### X.2.1.3.2 Bradicardia:

Usualmente es leve pero si disminuye de 60 pulsaciones por minuto, debe suspenderse.

##### X.2.1.3.3 Depresión:

Se ve cuando se utiliza este medicamento durante tiempo prolongado. Su inicio es insidioso por lo que el paciente no lo detecta. Si no se suspende el medicamento, la depresión no se corrige con anti-depresivos.

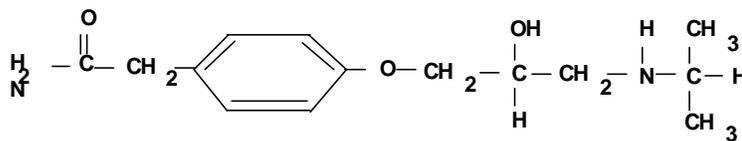
##### X.2.1.3.4 Fatiga:

Se manifiesta como una falta de energía para realizar las labores cotidianas. Puede ser primaria o secundaria a una hipotensión arterial. Debe disminuirse la dosis o suspender el tratamiento.

#### X.2.2 Atenolol:

Es un betabloqueador específico, es decir, que actúa a nivel de los receptores del músculo cardíaco aunque en raros casos puede bloquear a los receptores de todo el organismo.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce comercialmente con el nombre de Tenormin® y se presenta en tabletas de 50 y 100 mg. También está disponible como Blokium® en tabletas de 50 y 100 mg.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

**X.2.2.1 Indicaciones:**

Sus indicaciones como tratamiento de la ansiedad son las siguientes:

**X.2.2.1.1 Taquicardiofobia:**

Existen pacientes que tienen un intenso temor a experimentar la sensación de taquicardia. Constantemente se están tomando el pulso para ver en cuanto está. Al experimentar ansiedad, sufren de taquicardia o palpitaciones lo que les ocasiona intenso temor. En estos casos se puede utilizar el atenolol en dosis de 50 a 200 mg / día.

**X.2.2.1.2 Taquicardia secundaria al uso de otros psicofármacos:**

Algunos psicofármacos pueden ocasionar una taquicardia como reacción adversa que puede llegar a ser muy molesta para el paciente. Se puede usar este medicamento para controlarla a una dosis de 50 a 100 mg / día.

**X.2.2.1.3 Crisis de pánico:**

Los pacientes con crisis de pánico son muy sensibles a la taquicardia y en ocasiones, con sólo experimentarla llegan a desarrollar el cuadro completo de la crisis. En estos casos es preferible asociarlo al uso de benzodiazepinas a la dosis de 50 o 100 mg / día.

**X.2.2.2 Contraindicaciones:**

Las contraindicaciones del atenolol son las siguientes:

**X.2.2.2.1 Asma bronquial:**

Aunque su efecto es específico sobre los receptores miocárdicos, en algunos pacientes su efecto se extiende a todo el organismo por lo que se pueden presentar crisis de broncoespasmo. Sin embargo, se puede utilizar una dosis pequeña de prueba para observar si clínicamente se presenta este problema.

**X.2.2.2.2 Bradicardia sinusal:**

Esta condición puede verse agravada por el uso del atenolol por lo que debe evitarse.

**X.2.2.2.3 Insuficiencia cardiaca congestiva:**

Al igual que en el punto anterior, debe evitarse su uso en la insuficiencia cardiaca ya que puede empeorar la condición clínica debido a que bloquea el estímulo simpático que es muy importante para corregir el problema.

**X.2.2.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas son las siguientes:

**X.2.2.3.1 Bradicardia:**

Se presenta frecuentemente aunque no produce mayores consecuencias. Es una forma de saber si el paciente se está tomando la medicación y si la dosis es suficiente. Si baja a menos de 60 pulsaciones por minuto, debe discontinuarse el tratamiento.

**X.2.2.3.2 Mareo:**

Se presenta con alguna frecuencia. Desaparece con el tiempo o con la disminución de la dosis.

**X.2.2.3.3 Náusea:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Es similar a la del punto anterior.

Esta sustancia, por ser un  $\beta$  bloqueador de acción específica sobre los receptores del miocardio, tiene un uso más restringido, especialmente en aquellos pacientes que presentan taquicardiofobia.

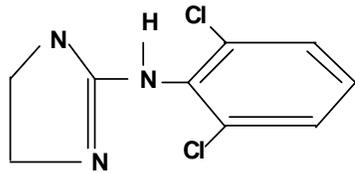
### X.3 ANTIADRENERGICOS:

Estas sustancias actúan estimulando los autorreceptores, los que a su vez, van a provocar una disminución de la síntesis de catecolaminas con lo que se disminuye la disponibilidad de las mismas, disminuyendo los efectos que ocasionan. Su inicio de acción es lento (entre 10 y 15 días). En nuestro país, el único representante de este grupo es la clonidina.

#### X.3.1 Clonidina:

La clonidina se ha utilizado ampliamente como hipotensor. Debido a su efecto inhibitor de la síntesis de catecolaminas, disminuye la disponibilidad de norepinefrina a nivel del sistema nervioso central lo que hace que se controlen los síntomas de ansiedad.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce comercialmente con el nombre de Catapresán® y se presenta en tabletas de 0,150 mg.

#### X.3.1.1 Indicaciones:

Se utilizado en psiquiatría para tratamiento de las siguientes condiciones:

##### X.3.1.1.1 Abstinencia de opiáceos:

Se ha demostrado en estudios animales, que en el síndrome de abstinencia por opiáceos existe un exceso de actividad noradrenérgica central. Esto ha inducido al tratamiento de este problema en seres humanos y se ha visto que produce buenos resultados. La dosis a que se recomienda es de 0.15 mg tid o qid.

##### X.3.1.1.2 Esquizofrenia:

Se ha utilizado juntamente con otros antipsicóticos en pacientes esquizofrénicos que presentan conducta agresiva con resultados variables. La dosis indicada es de 0.15 mg tid.

##### X.3.1.1.3 Trastorno bipolar:

Se ha utilizado en el manejo del paciente en fase hipomaniaca, cuando no es una emergencia médica ya que su inicio de acción es lento. La dosis recomendada es de 0.15 mg tid.

##### X.3.1.1.4 Disquinesia tardía:

Esta es una complicación del uso crónico de antipsicóticos y consiste en la presencia de movimientos involuntarios del área peribucal que ocasionan molestias al paciente, especialmente cuando usa prótesis dentales. Las dosis recomendadas son de 0.45 a 0.9 mg / día, dependiendo de la aparición de síntomas secundarios.

##### X.3.1.1.5 Síndrome de Korsakoff:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Este es una complicación del alcoholismo crónico aunque también puede verse en pacientes no alcohólicos. Se ha asumido que en ellos existe un daño en las neuronas ascendentes del tronco cerebral que contienen norepinefrina y esto es responsable de los trastornos de memoria que presentan.

La dosis recomendada es de 0.15 mg tid asociada a al resto del tratamiento indicado para esta enfermedad.

#### **X.3.1.1.6 Síndrome de Tourette:**

Este es un trastorno que se origina en la infancia y que se caracteriza por trastornos motores (grandes tics), coprolalia, comportamiento peculiar y en ocasiones cursa con deterioro mental. Se ha mencionado que en éste síndrome existe una alteración en las vías noradrenérgicas del sistema reticular ascendente. Al disminuir la disponibilidad de NE, disminuyen los síntomas. La dosis recomendada es de 0.45 a 0.9 mg / día.

#### **X.3.1.1.7 Trastorno obsesivo-compulsivo:**

Este es un cuadro que usualmente responde poco con todos los tratamientos disponibles en el armamentario del psiquiatra. En vista de que se han reportado mejorías en algunos pacientes que tienen este problema, vale la pena hacer una prueba terapéutica con clonidina. La dosis usual es de 0.45 mg / día.

#### **X.3.1.1.8 Trastornos ansiosos:**

Algunos pacientes que presentan síntomas de ansiedad no responden a los tratamientos con benzodiacepinas por lo que constituyen una indicación para el uso de clonidina, especialmente si tienen concomitantemente una hipertensión arterial lo tienen mucho temblor. La dosis recomendada es de 0.15 mg bid.

#### **X.3.1.2 Contraindicaciones:**

La clonidina está contraindicada en infarto reciente de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal.

#### **X.3.1.3 Reacciones adversas:**

Las reacciones más frecuentes son:

##### **X.3.1.3.1 Somnolencia:**

Se presenta predominantemente en los primeros días del tratamiento. Está directamente relacionado con la dosis. Algunas personas muestran una susceptibilidad aumentada a este efecto. Con el tiempo tiende a crearse tolerancia. Si las molestias fueran muchas es preferible disminuir la dosis.

##### **X.3.1.3.2 Síndrome de supresión:**

Si la ingesta de este medicamento se suspende abruptamente, se pueden presentar síntomas de abstinencia como nerviosismo, agitación, cefalea, temblor y un rápido aumento en la presión arterial por lo que los pacientes deben ser instruidos para que no lo suspendan bruscamente (PDR, página 967).

##### **X.3.1.3.3 Hipotensión arterial:**

Cuando se disminuye la presión arterial se pueden presentar síntomas como: mareo, cansancio fácil, cefalea y visión borrosa al ponerse de pie bruscamente. Estos síntomas desaparecen al disminuir la dosis.

##### **X.3.1.3.4 Sequedad de boca:**

Se debe a un efecto anticolinérgico

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**X.4 BIBLIOGRAFIA:**

- GORMAN, M. J. et al : " Effects of Acute  $\beta$ -Adrenergic Blockade on Lactate-Induced Panic", *Archives of General Psychiatry*, Vol. 40 (10), página 1079, octubre de 1983.
- GOODMAN GILMAN, A. Y GOODMAN, L.S.: " **The Pharmacological Basis of Therapeutics**", Sétima Edición, Macmillan Publishing Co., Nueva York, Estados Unidos, 1985.
- GRUTER, W. : "**Psychoses and Beta-Blockers**", en KIELHOLZ, P. Beta-Blockers and the Central Nervous System, Hans Huber Publishers, Viena, Austria, página 149, 1977.
- HOFFMAN, B. : " $\alpha$  Adrenergic Receptor Subtypes: Physiological Relationships and Mechanisms", *Psychopharmacology Bulletin*, Vol. 18 (3), página 107, julio 1982.
- JEFFERSON, J.W. : " $\beta$ -Adrenergic Receptor Blocking Drugs in Psychiatry", *Archives of General Psychiatry*, Vol. 31 (5), página 681, noviembre 1974.
- JOHNSON, J.M.: " Psychiatric Uses of Antiadrenergic and Adrenergic Blocking Drugs", *The J. of Nervous and Mental Disease*, Vol. 172 (3), página 123, marzo de 1984.
- KIELHOLZ, P.: "**The Use of  $\beta$ -Blockers in the Management of Withdrawal Syndromes**", en Beta-Blockers and the Central Nervous System, Hans Huber Publishers, Viena, Austria, página 149, 1977
- KUPERMAN, S. y STEWART, M.A. : " Use of Propranolol to Decrease Aggressive Outbursts in Younger Patients", *Psychosomatics*, Vol. 28 (6), página 315, junio 1987.
- MATTES, A.J. : " Metoprolol for Intermittent Explosive Disorder", *The American J. of Psychiatry*, Vol. 142 (9), página 1108, setiembre 1985.
- NOYES, R. Jr. : " $\beta$  Blocking Drugs and Anxiety", *Psychosomatics*, Vol. 23 (2), página 155, febrero de 1982.
- PATTEN, S.B. : "Propranolol and Depression: Evidence from the Antihypertensive Trials", *Canadian J. of Psychiatry*, Vol. 35 (3), página 257, diciembre de 1983.
- PRAKASH, R.T. et al : "Psychosis with Propranolol: A Case Report", *Canadian J. of Psychiatry*, Vol. 28 (8), página 651, diciembre de 1983.
- RATEY, J. et al : " $\beta$ -Blockers in the Severely and Profoundly Mentally Retarded", *The J. of Clinical Psychopharmacology*, Vol. 6 (2), página 103, abril 1986.
- ROSENTHAL, E.N. et al : "Atenolol in Seasonal Affective Disorders: A Test of the Melatonin Hypothesis", *The American J. of Psychiatry*, Vol. 145 (1), página 52, enero 1988.
- SORGI, P. et al : "  $\beta$ -Adrenergic Blockers for the Control of Aggressive Behaviors in Patients with Chronic Schizophrenia", *The American J. of Psychiatry*, Vol. 143 (6), página 775, junio 1985.
- THERESE, A.C. : "Pharmacological Blocking Agents for Treating Substance Abuse", *The J. of Nervous and Mental Disease*, Vol. 179 (10), página 583, octubre 1991.
- TORA, H. et al : " Propranolol in Schizophrenia", *Archives of General Psychiatry*, Vol. 37 (6), página 685, junio 1980.
- YASSA, R. et al : " Propranolol in the Treatment of Tardive Akathisia: A Report of Two Cases", *The J. of Clinical Psychopharmacology*, Vol. 8 (4), página 283, agosto 1988.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

## CAPITULO XI: ANTAGONISTAS DEL CALCIO

### XI.1 ASPECTOS FISIOLÓGICOS DEL CALCIO:

El calcio es un catión bivalente cuyas propiedades sobre el músculo liso fueron descritas por Ringer a fines del siglo pasado al estudiar la contractilidad del corazón de la rana. Posteriormente se ha visto que tiene una gran cantidad de funciones dentro de la célula, de tal forma que se ha llegado a considerar que es esencial para la vida.

Desde el punto de vista psicofarmacológico tiene gran importancia en liberación de neurotransmisores de tipo excitatorio como la dopamina (DA) y la norepinefrina (NE).

A nivel del cerebro, debe mencionarse que lo importante es la cantidad de calcio intracelular, que guarda cierta correlación con la concentración plasmática aunque existen mecanismos de control a nivel local que permiten una mayor estabilidad (homeostasis).

Al ser incorporado a la célula, se liga a una proteína que se denomina calmodulina (del inglés **calcium modulating protein**), que se encarga de almacenarlo para liberarlo en el momento necesario.

A nivel periférico, una disminución del calcio sérico se ha asociado con estados de delirium (síndrome mental orgánico agudo), psicosis de tipo orgánico, irritabilidad, ansiedad y manía.

La hipercalcemia puede producir depresión estupor y coma.

El calcio se introduce a la célula a través de estructuras macromoleculares que se han denominado canales de calcio. Estos canales pueden ser bloqueados por medicamentos conocidos con el nombre de antagonistas del calcio o bloqueadores de los canales de calcio, que logran disminuir la disponibilidad del calcio intracelular.

Los bloqueadores del calcio constituyen un grupo heterogéneo de sustancias que se han utilizado desde 1963, en cardiología como tratamiento de la hipertensión arterial, arritmias cardíacas, angina de pecho e isquemia del miocardio. En Medicina Interna se han utilizado en el tratamiento de cefaleas vasculares, dismenorrea y asma bronquial.

### XI.2 MECANISMOS DE ACCIÓN:

#### XI.2.1 Impiden o disminuyen la liberación de NE y D:

El ión calcio es importante para que se produzca la liberación de algunos neurotransmisores. Al estar bloqueado por estas sustancias, disminuye su disponibilidad a nivel sináptico lo que se traduce en una menor excitabilidad del sistema nervioso central.

#### XI.2.2 Aumentan el flujo sanguíneo cerebral:

Este mecanismo se logra mediante un proceso de vasodilatación generalizada que se debe a su acción sobre la musculatura lisa de los vasos sanguíneos. Esto tiene especial importancia para los pacientes psicogerátricos que sufren de obstrucción de las arterias cerebrales debido a arteriosclerosis.

#### XI.2.3 Activan complejos enzimáticos:

Existen reportes (Rif, 1990) de que el complejo Ca-calmodulina activa la tirosina hidroxilasa que es importante en la síntesis de dopamina y norepinefrina. También actúa sobre la adenilciclasa que es importante en la generación de AMP<sub>c</sub>

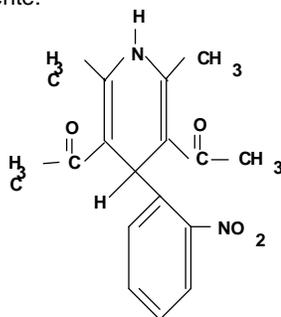
Los representantes de este grupo, son los siguientes:

### XI.3 NIFEDIPINA:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Se ha utilizado ampliamente en clínica como antianginoso. Su mecanismo de acción consiste en el bloqueo del paso a través de la membrana del calcio. A nivel de músculo cardíaco produce dilatación de las arterias coronarias y una disminución del consumo de oxígeno por parte de las fibras miocárdicas.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce comercialmente con el nombre de Adalat® y viene en cápsulas de 10 mg y la presentación de Adalat Retard® en comprimidos de 20 mg.

### XI.3.1 Indicaciones psiquiátricas:

En psiquiatría tiene las siguientes indicaciones:

#### XI.3.1.1 Trastornos ansiosos:

Especialmente aquellos casos que no han respondido a los tratamientos convencionales. Estos medicamentos, al reducir la disponibilidad de neurotransmisores excitatorios como la norepinefrina, disminuyen los síntomas de la ansiedad. La dosis usual en estos casos es de 10 mg tid, para una dosis máxima de 80 mg / día.

#### XI.3.1.2 Esquizofrenia crónica:

Debido a que algunos esquizofrénicos crónicos presentan síntomas residuales o reacciones adversas a los neurolépticos, se justifica intentar tratamientos que poseen un perfil diferente a los antipsicóticos clásicos. Cuando se administra un bloqueador de los canales del calcio a un paciente esquizofrénico, se elevan los niveles de prolactina de una manera similar a lo que ocurre cuando toman neurolépticos (Stedman, 1991, página 43). También se ha visto que pueden reducir la presencia de síntomas negativos, en algunos casos.

Cuando se usan concomitantemente con antipsicóticos, potencializan los efectos de éstos ya que disminuye su destrucción por un efecto inhibitorio sobre la enzima citocromo P<sub>450</sub> que se encarga de destruirlos (Stedman, 1991, página 45). Se recomienda a la dosis de 10-20 mg tid.

#### XI.3.1.3 Crisis de pánico:

En las crisis de pánico son capaces de reducir las frecuencias de las mismas y cuando éstas se presentan, son menos severas. Se requiere un tiempo de estarlo usando para que sea efectivo. La dosis diaria usual es de 20 a 30 mg.

### XI.3.2 Contraindicaciones:

Está contraindicado cuando existe una hipersensibilidad al producto, cuando el paciente es un hipotenso crónico, en insuficiencia cardíaca congestiva, en el embarazo, en nefro y hepatopatías con insuficiencia.

### XI.3.3 Reacciones adversas:

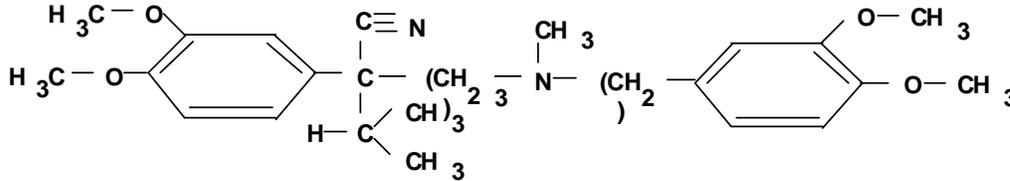
Las principales reacciones adversas son: mareo, sensación de enrojecimiento facial, cefalea, cansancio, náusea, dolores musculares, edema periférico.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**XI.4 VERAPAMIL:**

Ejerce su acción farmacológica mediante la modulación de la entrada del ión calcio a la membrana celular del músculo liso de las arterias así como a las miofibrillas del corazón, aumentando el aporte de oxígeno al corazón. Ha sido utilizado durante mucho tiempo para el tratamiento de la angina de pecho, (PDR, página 2981)

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce comercialmente con el nombre de Isoptín® que viene en grageas de 80 mg, Isoptín Retard® en grageas de 120 mg e Isoptín SR® en comp de 240 mg.

**XI.4.1 Indicaciones psiquiátricas:**

Desde el punto de vista psiquiátrico está indicado en las siguientes condiciones:

**XI.4.1.1 Cuadros maniacales:**

Su uso en cuadros maniacales se inició cuando se vio que algunos neurolépticos tenían propiedades de bloquear al calcio (Tourjman, 1987) y se pensó que este grupo de medicamentos podría tener aplicación. Su acción se hace notoria después de 2 a 4 semanas de tratamiento (Rif, 1990) por lo que no se recomiendan para manejar situaciones de emergencia en cuyo caso es preferible usar neurolépticos a dosis altas. Su dosis es de 80 mg bid e ir subiendo la dosis progresivamente cada 5 días hasta lograr la remisión clínica. La dosis diaria máxima en estos casos es de 320 mg.

También se han reportado casos de rápido-ciclantes (> de 6 crisis en 1 año), en los que se han disminuido estos episodios.

En cuadros depresivos unipolares, la efectividad de éstos es menor (Rif, 1990).

**XI.4.1.2 Disquinesia tardía:**

La disquinesia tardía es una complicación del tratamiento a largo plazo con neurolépticos, especialmente en el esquizofrénico crónico. En algunos casos, estos síntomas son irreversibles y causan una disminución en la calidad de vida de los pacientes; por lo que vale la pena intentar cualquier tratamiento posible. Existen varios reportes en la literatura (Adler, 1988; Stedman, 1991; Duncan, 1990) que sugieren un efecto positivo del verapamil en el tratamiento de la disquinesia tardía a una dosis de 80 mg bid o tid.

**XI.4.1.3 Crisis de pánico:**

En las crisis de pánico son capaces de reducir las frecuencias de las mismas y cuando éstas se presentan, son menos severas. Se han utilizado dosis de 80 mg de Isoptín® tid.

**XI.4.1.4. Síndrome de tensión premenstrual:**

Se han reportado casos de buena respuesta del verapamil en pacientes con trastornos premenstruales (Rif, 1990) en dosis de 80 mg tid.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**XI.4.2 Contraindicaciones:**

Las principales contraindicaciones son: hipotensión arterial, bloqueo aurículo ventricular, insuficiencia cardíaca congestiva, embarazo.

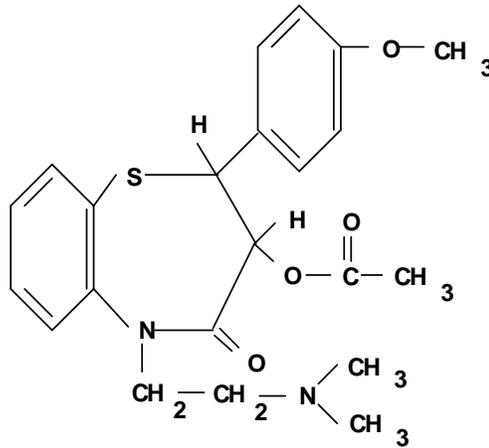
**XI.4.3 Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas más frecuentes son: bradicardia, estreñimiento, mareo, náusea, hipotensión arterial, enrojecimiento facial, cefalea.

**XI.5 DILTIAZEM:**

Al igual que los anteriores, su mecanismo de acción es a través de su antagonismo del ión calcio. Desde el punto de vista psiquiátrico actúa inhibiendo la liberación de la noradrenalina.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce comercialmente con el nombre de Tilazem AS 60 ®, que viene en tabletas de 60 mg y Tilazem AS 90 ® que viene en tabletas de 90 mg.

**XI.5.1 Indicaciones psiquiátricas:**

Está indicado en casos de ataques de pánico a la dosis de 60 mg bid o tid. Su efecto se va instaurando lentamente. Se puede utilizar para prevenir la aparición de recaídas en pacientes con trastorno afectivo bipolar (PDR, página 693).

**XI.5.2 Contraindicaciones:**

Está contraindicado en el síndrome del seno enfermo, en bloqueos A V, en insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio.

**XI.5.3 Reacciones adversas:**

Las más frecuentes son: cefalea, mareo, bradicardia, bloqueo A V de primer grado, edema, astenia.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**XI.6 NIMODIPINA:**

Tiene un mecanismo de acción similar a los anteriores. Su característica principal es su efecto vasodilatador a nivel de las arterias cerebrales. Se conoce con el nombre comercial de Nimotop® y viene en comprimidos de 30 mg.

**XI.6.1 Indicaciones:**

Su principal indicación es cuando hay arteriosclerosis cerebral con síntomas sugestivos de isquemia cerebral como fallas en la memoria, cortos periodos confusionales, mareo. La dosis usual es de 60 a 90 mg / día.

**XI.6.2 Contraindicaciones:**

Está contraindicado en las mismas condiciones que los anteriores.

**XI.6.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas son: hipotensión arterial, edema, diarrea, cefalea (PDR, página 864).

**XI.6 BIBLIOGRAFIA:**

- ADLER, L. et al : " Effects of Calcium Channel Antagonists on Tardive Diskinesia and Psychosis", *Psychopharmacol. Bull.*, Vol. 24 (3), página 421, 1988.
- DUNCAN, E. et al : " Nifedipine in the Treatment of Tardive Disquinesia", *J. of Clin. Psychopharm.*, Vol. 10 (6), página 414, diciembre 1990.
- GARZA-TRAVIÑO, E.S.: " Verapamil versus Lithium in Acute Mania", *The Am. J. of Psychiatry*, Vol. 148 (1), página 121, 1992.
- KLINE, E. y UHDE, T. : "Controlled Study of Verapamil for the Treatment of Panic Disorder", *The Am. J. of Psychiatry*, Vol. 145 (4), página 431, abril 1988.
- "PHYSICIAN'S DESK REFERENCE (PDR)", Edición # 55, Editorial Medical Economics, Nueva Jersey, Estados Unidos, página 2206, 2001.
- PICKAR, D. et al : " Clinical and Biochemical Effects of Verapamil Administration to Schizophrenic Patients", *Arch. Gen. Psychiatry*, Vol. 44, página 113, febrero 1987.
- POLLACK, M.H. et al : " Calcium Channel Blockers in Psychiatry", *Psychosomatics*, Vol. 28 ( 7), página 356, julio 1987.
- RIF, S. y JAZIRI, W.A.: " Calcium Channel Bloquers in Affective Illness: Role of Sodium-Calcium Exchange", *J. of Clin. Psychopharm.*, Vol. 10 (3), página 203, junio 1990.
- SOLOMON, L. y WILLIAMSON, P.: " Verapamil in Bipolar Illness", *Can. J. of Psychiatry*, Vol. 31, página 442, junio 1986.
- STEDMAN, T.J. et al: " Effects of Nifedipine on Psychosis and Tardive Disquinesia in Schizophrenic Patients", *J. of Clin. Psychopharm.*, Vol. 11 (1), página 43, febrero 1991.
- TOURJMAN, S. V. et al : "Verapamil en the Treatment of Chronic Schizophrenia", *Psychopharmacol. Bull.*, Vol. 23 (1), página 227, 1987.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

## CAPITULO XII: ANTIDEPRESIVOS

### XII.1 INTRODUCCION:

La depresión es uno de los síntomas que con mucha frecuencia se presenta en los pacientes ambulatorios y hospitalizados. Puede constituir una entidad nosológica en sí misma, llamándose depresión primaria, o formar parte de otra enfermedad en cuyo caso se llama depresión secundaria.

Se caracteriza por un humor depresivo o tristeza que invade a la persona y la hace reaccionar negativamente ante los acontecimientos de la vida. Generalmente el paciente se siente decaído, sin fuerzas, llora con frecuencia, pierde el apetito, le cuesta conciliar el sueño y concentrarse, la atención es dispersa, le cuesta tomar decisiones por lo que dependen de otras personas para que le ayuden en esta tarea, tiene tendencia a reprocharse por errores cometidos en el pasado, que en algunos casos son imaginarios y en otros están desproporcionados al estímulo que los originó. Puede estar acompañada de síntomas somáticos como estreñimiento, sequedad de boca, palpitaciones, trastornos menstruales, cefalea, caída del cabello, aumento en la frecuencia de resfriados y reacciones alérgicas.

Desde el punto de vista farmacológico existen varios tipos de depresión de acuerdo a su respuesta a los psicofármacos:

#### XII.1.1 Depresión reactiva:

Se presenta cuando una persona tiene una pérdida afectiva o económica importante y reacciona deprimiéndose. En este caso los antidepresivos brindan poca ayuda ya que tiene que adaptarse a la nueva situación y esto implica el uso de mecanismos de defensa psicológicos que requieren tiempo para llegar a producir esos cambios.

#### XII.1.2 Depresión endógena:

En este tipo de depresión se producen cambios en la bioquímica cerebral que altera tanto el funcionamiento cerebral como el resto del organismo. Generalmente existe disminución de la disponibilidad de norepinefrina, serotonina y dopamina que son los responsables de las manifestaciones del cuadro. En este tipo de depresión se agrupan los cuadros más severos y que requieren un tratamiento más energético. Es el tipo que mejor responde a los antidepresivos.

#### XII.1.3 Depresión primaria:

Es cuando los síntomas depresivos constituyen la enfermedad de fondo y por lo tanto hay una mejor respuesta a los medicamentos.

#### XII.1.4 Depresión secundaria:

Los síntomas depresivos forman parte de una constelación mayor que puede corresponder a una esquizofrenia, a un síndrome mental orgánico o a una farmacodependencia en cuyo caso la respuesta antidepresiva va a depender de la enfermedad principal y del tratamiento que ella reciba.

#### XII.1.5 Depresión psicógena:

Es cuando los síntomas se presentan en respuesta a un estímulo psicológico y no existen suficientes elementos orgánicos que expliquen el cuadro. En este caso la respuesta a psicofármacos es buena, sobretodo si se asocia a algún tratamiento psicoterapéutico.

#### XII.1.6 Depresión orgánica:

En este caso existen alteraciones anatómicas o bioquímicas que hacen que la respuesta a psicofármacos sea variable dependiendo de la etiología que la produzca. Cuando hay disminución del número de neuronas funcionantes, la respuesta va a tender a ser mala y los efectos secundarios se notan antes que los efectos primarios. Cuando se debe a la ingesta de drogas médicas o ilícitas o al consumo de al-

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

cohol si no se suspenden éstas, el cuadro no va a responder a los antidepresivos.

#### **XII.1.7 Depresión ansiosa:**

En este tipo el paciente no pierde el contacto con la realidad pero experimenta síntomas ansiosos bastante molestos. En este grupo, la respuesta a psicofármacos tiende a ser poco notoria y el tratamiento debe asociarse a alguna forma de psicoterapia. Tienden a evolucionar hacia la cronicidad.

#### **XII.1.8 Depresión inhibida:**

Este es un tipo de depresión en donde existe inhibición psicomotora, lentitud, apatía, cansancio. En este tipo, es preferible prescribir antidepresivos que tengan efecto estimulante como la fluoxetina, la anfebutamona o la reboxetina.

#### **XII.1.9 Depresión psicótica:**

Aquí los síntomas depresivos se asocian a ideas delirantes por ejemplo: sentirse vacíos por dentro, sentir los órganos "podridos", que están perjudicando a sus familiares, que no valen nada, que nadie los quiere o que están contaminando el ambiente. Puede haber alucinaciones visuales con sombras, figuras de personas, malos espíritus, etc. En estos casos es recomendable asociar antipsicóticos a los antidepresivos.

#### **XII.1.10 Depresión atípica:**

Se llaman también equivalentes depresivos, de-presiones enmascaradas u oligo sintomáticas y consisten en que el paciente no experimenta humor depresivo ni tiene los trastornos somáticos de las otras depresiones. Como ejemplos están: insomnio rebelde a tratamiento, pérdida de peso sin una causa que lo explique, algunos tipos de prostitución y alcoholismo, algunos casos de cleptomanía y algunos actos compulsivos como la necesidad de estarse lavando las manos repetidamente. En estos casos debe intentarse primero un tratamiento con ansiolíticos y si no hay respuesta entonces se pueden usar los antidepresivos.

#### **XII.1.11 Depresión normal:**

Es una depresión poco intensa y de corta duración que la mayoría de las personas experimentamos en algunas épocas de nuestras vidas y que sentimos que no amerita ningún tratamiento, que no acarrea ninguna consecuencia importante para nuestro organismo y que puede desaparecer con solo tomarse unas vacaciones, cambiar hábitos de vida, etc. En este caso no se justifica el uso de antidepresivos.

#### **XII.1.12 Depresión patológica:**

Es cuando la persona experimenta síntomas depresivos bastante intensos y durante un tiempo prolongado y que puede asociarse a componentes somáticos importantes. En este caso se recomienda el uso de estos medicamentos.

#### **XII.1.13 Depresión aguda:**

Tiene una evolución relativamente corta, generalmente menos de seis meses. Está asociada con frecuencia a hechos traumáticos que la desencadenan. Su respuesta a los antidepresivos suele ser buena, especialmente si existe una personalidad pre mórbida bien estructurada.

#### **XII.1.14 Depresión crónica:**

Consiste en un tipo de depresión que evoluciona con fluctuaciones durante un periodo largo de tiempo. Con frecuencia se asocia a antecedentes familiares de trastornos afectivos. Se considera que una depresión sea considerada crónica debe haber estado presente por al menos dos años. Dentro de esta categoría se incluye la distimia, que es una forma no muy severa de depresión pero que tiende a ser

duradera. Hay que descartar la posibilidad de que se hayan estado administrando dosis subterapéuticas. Se deben asociar dos o más sustancias antidepresivas para que se potencialice su efecto.

### XII.1.15 Depresión resistente:

Para considerar a un paciente dentro de esta categoría, debe haber tomado por lo menos dos antidepresivos de distinto grupo por un mínimo de cinco semanas cada uno y haber recibido una serie de tratamientos electro convulsivos. Generalmente requieren estrategias de potenciación y el uso de dosis elevadas. La historia farmacológica del paciente es muy importante para establecer las estrategias que se emplearán.

## XII.2 FACTORES A CONSIDERAR EN LA ELECCIÓN DE UN ANTIDEPRESIVO:

Cuando un médico se dispone a recetar un antidepresivo, debe tomar en cuenta varios factores para lograr una buena respuesta terapéutica con un mínimo de reacciones adversas. Para alcanzar este objetivo deben tomarse en consideración factores que dependen del medicamento y los que dependen del paciente para lograr hacer la elección más apropiada.

### XII.2.1 Factores que dependen del medicamento:

Estos factores están relacionados con las características propias de cada molécula y son los siguientes:

#### XII.2.1.1 Seguridad:

La seguridad está determinada principalmente por la relación entre dosis efectiva y dosis tóxica. Entre mayor sea esta diferencia, más seguro puede estar el médico para prescribirlo. Algunos pacientes se automedican subiendo las dosis sin informárselo a su médico y si el medicamento tiene un margen de seguridad pequeño, pueden presentarse cuadros de sobre dosificación que luego el médico no comprende porque a la dosis que se lo mandó no deben de ocurrir.

Debe considerarse la seguridad del producto en casos agudos y de corta duración. En estos grupos, los pacientes pueden requerir dosis mayores para combatir síntomas más severos por lo que deben tener pocos efectos secundarios.

Si los efectos secundarios se presentan con dosis relativamente pequeñas, el paciente va a tener tendencia a no cumplir con el tratamiento con lo cual no va a mejorar y va a desconfiar del tratamiento que se le está prescribiendo.

Por otra parte va a pensar que su médico no maneja bien al producto y entonces también va a desconfiar de su médico.

En el caso de la depresión, que con frecuencia implica un tratamiento prolongado, el medicamento debe ser seguro a largo plazo. Los que tienen metabolitos de larga vida media, tienen tendencia a acumularse y podrían dar problemas con los mecanismos de desintoxicación en hígado y riñones.

La seguridad también debe tenerse en cuenta en las posibles interacciones con otros medicamentos ya que es muy probable que requiera otros productos para tratar dolencias concomitantes.

Estas interacciones pueden ser a nivel farmacocinético en donde puede interferir con la biodisponibilidad de ellos, bloqueando la absorción, desplazándolos de las proteínas plasmáticas, inhibiendo su destrucción o interfiriendo con su eliminación. La fluoxetina y la fluvoxamina, al inhibir en mayor grado al citocromo P450, pueden dar mayor problema con los pacientes que toman diazepam o triazolam ya que son destruidos por este sistema enzimático.

También pueden ser interacciones a nivel farmacodinámico en donde pueden darse situaciones de antagonismo o potenciación en el ámbito de los sitios de acción. Los antidepresivos sedantes pueden interactuar con antihistamínicos, ansiolíticos, el alcohol u otros productos que no necesitan receta médica y dar problemas en el estado de alerta que pueden conducir a caídas o a accidentes automovilísticos.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

En este sentido los ISRS son más seguros que los tricíclicos ya que no bloquean a los receptores histamínicos que es donde se genera este problema.

Los que son de tipo estimulante pueden ocasionar estados de hiperexcitabilidad del sistema nervioso central cuando interactúan con depresores del apetito o con drogas ilícitas como la cocaína o la marihuana.

En este sentido, la seguridad de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina es mayor que la de los tricíclicos ya que con éstos últimos se han presentado casos de intoxicaciones fatales por intento de suicidio ya que producen arritmias cardíacas que pueden ocasionar la muerte. Esto le ofrece más seguridad al médico en aquellos pacientes que son potencialmente suicidas.

Los antidepresivos tricíclicos son bloqueadores de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y podrían ocasionar una baja excesiva en la presión arterial de pacientes hipertensos que están en tratamiento con un beta bloqueador o un diurético. También inhiben los canales rápidos de sodio por lo que pueden potencializar los efectos en la conducción cardíaca de otros medicamentos como los antiarrítmicos, los antagonistas del calcio y los beta bloqueadores.

En general, se acepta que los ISRS tienen efectos farmacológicos más focales por lo que resultan más seguros.

#### XII.2.1.2 Tolerabilidad:

La tolerabilidad se refiere al grado en que el organismo del paciente acepta un determinado medicamento. Puede ser de tipo clínico en el sentido de ocasionar pocos efectos secundarios; o de tipo químico que consiste en no producir alteraciones en los parámetros biológicos del paciente como por ejemplo alterar su glicemia o su colesterolemia.

Esta tolerabilidad debe ser buena tanto en la fase aguda del tratamiento como en el largo plazo.

Entre menor sea esta tolerabilidad, más precaución debe tener el médico al recetarla y más cuidadoso debe ser el paciente que lo ingiera.

La tolerabilidad de los ISRS es mayor que la de los ATC ya que tienen poca afinidad por receptores como los muscarínicos (menos efectos anticolinérgicos), los histamínicos (menor tendencia a ganar de peso durante el tratamiento), los  $\alpha$  adrenérgicos (mareos) que es donde se generan los efectos secundarios más frecuentes. Esto hace que los pacientes que toman ATC tengan 3 veces más de probabilidad de suspender el tratamiento.

#### XII.2.1.3 Efectividad:

La eficacia consiste en el grado en que un medicamento puede mejorar un estado patológico y a la dosis en que generalmente se logra.

La eficacia de un producto debe ser significativamente mejor que el placebo ya que de lo contrario no sería una droga efectiva y daría lo mismo prescribir una sustancia inerte.

Debe estar claramente definido en cuáles alteraciones psicopatológicas son más efectivas ya que algunos antidepresivos están más indicados en determinadas depresiones y otros en cuadros diferentes.

Un antidepresivo nuevo debe ser tan eficaz o más que los medicamentos más antiguos ya que de lo contrario no habría necesidad de cambiarlos.

Un antidepresivo que tenga una eficacia inferior al 70 % de los casos, inspira poca confianza en el médico que debe recetarla. Por lo tanto, la información que le llega debe ser clara en este sentido. Esto está relacionado con las dosis promedio y con las dosis máximas a que se puede emplear. La dosis máxima es importante para saber hasta cuánto se puede elevar una dosis antes de pensar en cambiar el

producto. En este sentido, pese a que los ISRS son más seguros y tienen mayor tolerabilidad que los ATC, mantienen una eficacia similar (80 %) Esto se desprende de estudios de tipo meta análisis de trabajos comparando la efectividad de distintos antidepresivos entre sí y con placebo.

Se considera una buena respuesta al tratamiento, cuando el producto baja en un 50 % el puntaje de una escala de evaluación como la HAMD.

Si un antidepresivo es más efectivo en un subgrupo de depresiones, esto favorece sus indicaciones exitosas con lo que tanto la compañía farmacéutica como el médico salen ganando.

El período de latencia, que es el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y el principio del efecto terapéutico, es muy importante para poder cualificar los riesgos que se corren cuando una persona está sumamente deprimida. Si el período de latencia es muy prolongado, hay que valorar otras alternativas terapéuticas como el internamiento o la terapia electro convulsiva.

Debe contarse con algunos informes sobre la efectividad del medicamento en la fase de mantenimiento para no incurrir en dosis subterapéuticas.

También debe ser más efectivo que el placebo para prevenir recaídas (tratamiento profiláctico) ya que la depresión es una enfermedad que con mucha frecuencia es recurrente y el poder evitar una nueva crisis es muy importante.

Se ha visto que algunos pacientes que no responden a los ATC si responden a los ISRS y viceversa por lo que debe tenerse esto presente a la hora de tener una falla terapéutica.

También he podido observar que algunos pacientes pueden presentar síntomas negativos (astenia, adinamia, anhedonia, alogia), que se podrían confundir con una depresión y que están relacionados con un aumento en la disponibilidad de la serotonina. En estos casos, un ISRS puede aumentar el cuadro.

#### **XII.2.1.4 Costo:**

El costo del tratamiento es un factor muy importante ya que cada paciente tiene un presupuesto determinado para la compra de medicamentos. Si el costo del producto excede dicho presupuesto o no cumple adecuadamente con el tratamiento o lo suspende.

El médico siempre debe tener presente la capacidad económica del paciente. Un producto caro no se le puede recetar a un paciente deprimido que no pueda comprarlo ya que se puede deprimir más.

#### **XII.2.1.5 Simplicidad de la administración:**

La simplicidad se refiere a cuán fácil es para el médico recetar un producto como para el paciente tomarlo. Entre más sencilla sea la forma de administrar el medicamento más se favorecerá su cumplimiento. Se ha visto que entre más veces haya que tomarlo más probabilidades de fallar en tomarlo.

Cuando la administración es de sólo una vez al día no se requiere andar con el medicamento en la cartera o la bolsa para tomarlo durante el día y esto es mejor para el paciente.

El tener una dosis promedio bien establecida, también favorece la acción del médico al recetarla y las fallas terapéuticas son menores.

Si el medicamento requiere condiciones especiales para ingerirlo como por ejemplo tomar algún alimento, complica más su administración ya que se dependerá de la existencia de comida para tomarlo.

Si se requieren exámenes de laboratorio antes o durante el tratamiento, se complica más su administración y el paciente puede estar más propenso a rechazarlo.

Generalmente los ATC deben comenzarse a una dosis subterapéutica e irala incrementando hasta lograr la respuesta esperada para que se vaya realizando un tolerancia a los efectos secundarios. Los ISRS permiten comenzar el tratamiento con una dosis terapéutica de una sola vez.

### **XII.2.2 Factores que dependen del paciente:**

Existen otro grupo de factores que dependen del paciente que recibe el tratamiento y hacen que la ciencia y el arte de recetar sean exitosos o no.

Un mismo antidepresivo puede ser bien tolerado por un determinado paciente y no por otros.

Para poder establecer alguna luz que nos pueda guiar en esta decisión, se deben tener presente algunos aspectos clínicos de importancia.

#### **XII.2.2.1 Factores hereditarios:**

Es importante conocer la historia familiar del paciente. Si algún pariente cercano no toleró un determinado producto, existen posibilidades de que el paciente tampoco lo vaya a tolerar.

Por el contrario, si alguien en la familia toleró bien un producto, existen mayores posibilidades de éxito.

Al analizar algunas reacciones adversas que han tenido familiares también podemos tener una idea de lo que se puede esperar del paciente ante un producto que tenga un perfil similar.

#### **XII.2.2.2 Características clínicas:**

Hay pacientes que tienen síntomas de depresión y ansiedad concomitantemente y el uso de un antidepresivo que tenga efectos sedantes puede beneficiarlo. Dentro del grupo de los ISRS, la fluvoxamina y la paroxetina tienen efectos sedantes por lo que estarían más indicados en estos casos.

Cuando en el cuadro clínico predominan los síntomas depresivos de tipo inhibido, es preferible utilizar un ISRS que tenga propiedades activadoras como es el caso de la fluoxetina, la setralina y el citalopram.

Un paciente que presente un estreñimiento crónico, un glaucoma o una hipertrofia prostática no pueden tomar medicamentos que tengan mucho efecto anticolinérgico ya que les pueden exacerbar estas patologías.

#### **XII.2.2.3 Antecedentes personales:**

Si en el pasado, el paciente ingirió un ATC y le produjo mucho efecto anticolinérgico, es preferible no utilizar otro ATC en el presente porque probablemente se repetirá el problema. Es aconsejable utilizar uno de otro grupo.

#### **XII.2.2.4 Otras patologías concomitantes.**

En el paciente psicogerátrico es frecuente que existan otras patologías concomitantes. Es importante tenerlas en cuenta tanto por las interacciones de los antidepresivos con las alteraciones fisiopatológicas de la enfermedad como con los medicamentos que se están tomando simultáneamente.

Los medicamentos que requieren ser destruidos en el hígado, deben administrarse con cautela ya que las hepatopatías que cursan con insuficiencia hepática, prolongan el tiempo de eliminación de la sangre lo que puede ocasionar elevaciones plasmáticas importantes y síntomas de intoxicación concomitantes.

Los medicamentos que se eliminan en una alta proporción en forma inalterada por el riñón, también tienden a acumularse en el organismo.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Las interacciones farmacocinéticas entre los antidepresivos y otros medicamentos se revisten de una gran importancia. En este sentido, las inhibiciones de los sistemas enzimáticos que dependen del citocromo P-450 son muy importantes. Algunos antidepresivos actúan por inhibición competitiva de este sistema y pueden producir acumulaciones excesivas de los otros medicamentos.

Se ha visto que la fluoxetina y la paroxetina producen una inhibición importante de la enzima CYP 2D6 mientras que la sertralina, la fluvoxamina y el citalopram son las que menos lo inhiben (Preskorn, páginas 165)

Entre más selectivos sean los mecanismos de acción menos problemas de interacción a nivel farmacocinético presentarán. En este sentido, el citalopram que es uno de los más selectivos, es el que menos interacciones pueden generar.

El citalopram y su metabolito desmetilado, está unido sólo el 80 % a la proteína plasmática por lo que existe mucho menos posibilidad de desplazamiento de otros medicamentos por lo que disminuye la posibilidad de interacciones medicamentosas (Bauman, páginas 288)

#### **XII.2.2.5 Disciplina en el cumplimiento de las indicaciones.**

Entre más disciplinado sea el paciente en el cumplimiento de las indicaciones médicas, mejores resultados se obtendrán. Los pacientes que no se toman el medicamento como se lo prescribió el médico son difíciles de valorar en cuanto a si la dosis es suficiente o no, si están teniendo una buena respuesta o no y si los efectos secundarios se deben al medicamento o a otros factores.

#### **XII.2.2.6 Motivación para el tratamiento.**

Entre más deseo exista de aliviarse, mejores resultados se obtendrán. Los pacientes que tengan alguna ganancia secundaria responderán más pobremente al tratamiento.

#### **XII.2.2.7 Inteligencia.**

La inteligencia juega un papel importante con relación a la respuesta al tratamiento. Entre más inteligente sea un individuo mejor puede comprender cuál es el efecto del medicamento y cuales son los problemas relacionados con su enfermedad.

### **XII.3 RESPUESTA A TRATAMIENTO:**

Si tomamos en cuenta la población de deprimidos tanto los que buscan como los que no buscan tratamiento se ha visto que el 25% de ellos responden sin ningún tratamiento. Un 40% responden a factores placebo como vitaminas, polifosfatos, tranquilizantes, cambios en la vida rutinaria y con el inicio de algunas actividades nuevas. Cuando se emplea un antidepresivo en una dosis adecuada el porcentaje de mejoría se eleva a un 80%. En algunos casos se requiere el uso de terapia electro convulsivo (TEC) con lo que sube el porcentaje de mejoría a un 92%. Existe un 8% de pacientes que no responden a ningún tratamiento conocido y que con el transcurso del tiempo mejora espontáneamente. Esto último es importante de tomar en cuenta para no sentirnos frustrados al ver que no podemos ayudar algún deprimido.

Los antidepresivos tricíclicos deben suspenderse gradualmente ya que pueden dar 4 síntomas de supresión. Entre ellos se mencionan: letargia, náuseas, cefalea, ansiedad, agitación, insomnio o somnolencia, acatisia, parkinsonismo, exaltación que puede llegar a la manía, arritmia cardiaca entre otros.

Al terminar el tratamiento la suspensión total de los antidepresivos ISRS debe hacerse gradualmente para que no aparezcan síntomas de supresión (descontinuación) de los mismos. Estas molestias están directamente relacionadas con la dosis de los mismos y el tiempo de tomarlos. A más tiempo o más dosis, mayor posibilidad de síntomas de supresión. Los cuatro síntomas más comunes, en orden decreciente son: vértigos, náuseas, letargia y cefalea. Otros menos frecuentes son: ansiedad, parestesias, confusión mental, temblores, sudoración, insomnio, irritabilidad, problemas de memoria y anorexia.

Generalmente estos síntomas son de carácter leve y duración limitada pero puede ser problemático y ocasionar ausentismo laboral por una o dos semanas.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

La variación en la incidencia de los síntomas de supresión de un ISRS a otro, pueden deberse parcialmente a los diferentes perfiles farmacocinéticas, entre ellos, la vida media del fármaco original: la fluoxetina tiene la vida media más prolongada de los ISRS por lo que tiene menos posibilidades (seis días), mientras que la paroxetina tiene una vida media más corta (21 horas) por lo que tiene mayores posibilidades. Otro factor es la existencia de metabolitos activos. La paroxetina no tiene metabolitos activos, mientras que la fluoxetina tiene a la norfluoxetina que tiene una vida media de siete días. Otro factor es la autoinhibición de su destrucción lo que le confiere una farmacocinética no lineal que en caso de la paroxetina, da lugar a una disminución repentina de los niveles plasmáticos con la posibilidad de que aumenten los síntomas de supresión.

Estos síntomas se pueden presentar cuando se omiten dosis con frecuencia (incumplimiento intermitente), después de la supresión repentina o durante la disminución de la dosis.

#### XII.4 CLASIFICACION DE LOS ANTIDEPRESIVOS:

Se han propuesto varias clasificaciones lo que se ha prestado para hacer más confuso el panorama. La clasificación que ha demostrado ser más útil es la que se basa en su acción a nivel de neurotransmisores y receptores y que es la siguiente:

##### XII.4.1 Inhibidores de la recaptación de monoaminas:

Este grupo de antidepresivos bloquea al transportador de las monoaminas de tal forma que aumenta el tiempo en que éste permanece en la hendidura sináptica y por lo tanto, tiene mayor posibilidad de estimular al receptor postsináptico, logrando con ello la transmisión del impulso nervioso.

Dentro de esta categoría tenemos a los siguientes:

##### XII.4.1.1 Inespecíficos:

Los que pertenecen a este grupo bloquean inespecíficamente la recaptación de la norepinefrina y la serotonina. Tienen la ventaja de que poseen un mayor rango de acción pero a su vez producen más reacciones adversas ya que también se ligan con mayor facilidad a otros receptores. Pueden ser:

##### XII.4.1.1.1 Inespecíficos puros:

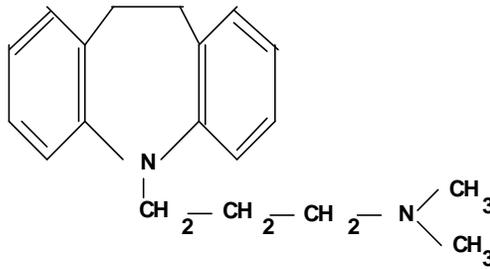
Son los que bloquean tanto la recaptación de norepinefrina como de serotonina. A este grupo pertenecen los siguientes:

##### XII.4.1.1.1.1 Imipramina:

Fue el primer antidepresivo efectivo que se sintetizó y esto ocurrió a fines de la década de los cincuentas. Es por lo tanto, el que más se ha utilizado y el más seguro para recetar en situaciones de alto riesgo como en las mujeres embarazadas después del primer trimestre del embarazo. Se absorbe bien en el tracto gastrointestinal. Después de la administración de una dosis de 50 mg tid por diez días, se alcanza un estado estable en la concentración plasmática entre 33 y 85 ng / ml y de 43 a 109 ng / ml de desmetil imipramina. La vida media plasmática es de 9 a 20 horas (Internet Mental Health, Drug Monograph, página 1). Su perfil farmacológico es similar al de la amitriptilina.

Su fórmula estructural es la siguiente:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini



En el comercio se conoce con el nombre de Tofranil® y viene en presentaciones de tabletas de 10 y 25 mg.

#### XII.4.1.1.1.1 Indicaciones:

La imipramina tiene las siguientes indicaciones:

##### XII.4.1.1.1.1.1 Depresiones endógenas:

Está indicada en todos los cuadros en donde existe depresión leve, moderada o severa, especialmente si no presenta síntomas de ansiedad. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar reacciones adversas que van a opacar los resultados terapéuticos. Se debe iniciar el tratamiento con dosis pequeñas e ir las incrementando dependiendo de la respuesta clínica y la presencia de reacciones secundarias. Usualmente la dosis varía entre 30 y 150 mg / día, dividida en dos o tres tomas. La dosis máxima por día es de 300 mg en adultos y en adultos mayores es de 100 mg / día. Hay que evaluar al paciente periódicamente para ajustar la dosis. En este tipo de depresiones se recomienda administrarla durante un periodo mínimo de 6 meses. En adolescentes y en adultos mayores debe iniciarse el tratamiento con dosis más bajas e irlo incrementando paulatinamente ya que estas personas poseen mayor inestabilidad del sistema nervioso vegetativo (Prospecto del medicamento). Cuando existe ideación suicida debe tenerse la precaución de no recetar grandes cantidades del medicamento que puedan ser ingeridas con fines suicidas.

Si la intensidad de la depresión llega a niveles psicóticos, se puede administrar conjuntamente con clorpromazina (Largactil®), 100 mg tid.

La suspensión del tratamiento debe hacerse gradualmente ya que se pueden presentar síntomas de supresión.

##### XII.4.1.1.1.1.2 Enuresis nocturna:

Esta es una condición bastante frecuente en niños menores de doce años. Sin embargo, es preferible no usar antidepresivos en menores de seis años. Entre los seis y los doce años se recomienda el uso de imipramina en dosis de 25 a 150 mg por día, dependiendo de la tolerancia y respuesta clínica del niño. Sin embargo el efecto terapéutico no parece estar relacionado con la dosis (Werry, página 259). Los efectos terapéuticos se mantienen mientras se toma el medicamento pero tienden a reaparecer al suspenderlo.

##### XII.4.1.1.1.1.3 Trastorno de pánico:

En estos casos el paciente experimenta una rápida elevación del nivel de ansiedad con la sensación de muerte inminente. El uso concomitante de imipramina más un ansiolítico ayuda a prevenir la aparición de síntomas depresivos y aumentan las probabilidades de recuperación del paciente. Lo ideal es tomar la medicación diariamente para prevenir la aparición de las crisis. Las dosis de imipramina son similares a las de los trastornos depresivos aunque el tiempo de administración debe ser más prolongado, llegándose incluso a un año de tratamiento continuo. Los ansiolíticos más recomendados son: alprazolán 0,5 mg tid y clonazepán 2 mg bid (Sadock y Sadock, página 1493).

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

**XII.4.1.1.1.1.4 Retardo mental con depresión:**

Algunos pacientes con retardo mental presentan cuadros depresivos que generalmente son de corta duración y de naturaleza reactiva por lo que se pueden usar imipramina durante un período de uno a dos meses a la dosis de 10 o 25 mg bid.

**XII.4.1.1.1.1.5 Trastornos psicósomáticos:**

Estos problemas tienden a producirse con exacerbaciones y remisiones por lo que el tratamiento debe ajustarse a las condiciones prevaletientes. La alopecia areata, cefalea psicógena, las dermatitis atópicas, el asma bronquial, la úlcera del duodeno, la colitis ulcerosa y la hipertensión arterial psicógena tienden a mejorar con este producto. La dosis varía entre 50 a 150 mg / día. En ocasiones es necesario agregar un ansiolítico.

**XII.4.1.1.1.1.2 Contraindicaciones:**

La imipramina tiene algunas contraindicaciones como:

**XII.4.1.1.1.1.2.1 Uso de IMAO:**

El uso concomitante de un inhibidor de la mono amino oxidasa e imipramina puede ocasionar reacciones hipertensivas severas, hiperactividad, hiperpirexia, espasticidad y en casos serios puede llevar a la muerte. Se recomienda suspender los IMAO 14 días antes de iniciar la imipramina.

**XII.4.1.1.1.1.2.2 Pacientes con glaucoma de ángulo**

**estrecho:**

En estos pacientes se puede desencadenar una crisis de glaucoma agudo debido a su efecto anticolinérgico.

**XII.4.1.1.1.1.2.3 Infarto reciente de miocardio:**

En estos casos se pueden producir arritmias cardiacas o crisis hipotensivas que pueden llegar a ser fatales.

**XII.4.1.1.1.1.2.4 Epilepsia:**

Este medicamento puede producir crisis convulsivas espontáneas por lo que el manejo de la epilepsia se hace más difícil.

**XII.4.1.1.1.1.2.5 Embarazo y lactancia:**

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres, especialmente durante los tres primeros meses de gestación. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

**XII.4.1.1.1.1.2.6 Esquizofrenia paranoide:**

Los pacientes esquizofrénicos paranoides son sensibles a los estimulantes del SNC y pueden descompensarse al utilizar antidepresivos. Si están cubiertos con antipsicóticos, este riesgo disminuye.

**XII.4.1.1.1.1.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas son:

**XII.4.1.1.1.1.3.1 Efectos anticolinérgicos:**

Se deben a su afinidad por el receptor muscarínico a la acetilcolina. Ocasiona síntomas como: sequedad de boca que se puede combatir mascando chicle de menta o tomando agua con frecuencia; obstrucción nasal que puede ocasionar voz nasal o ronquidos en las noches. Se combate con descon-

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

gestionantes nasales como Afrín®, Otrivina®. Estreñimiento que se puede controlar ingiriendo alimentos que contengan abundante fibra como papaya, naranja, el salvado de trigo además de ingerir al menos 6 vasos de agua al día. Crisis de glaucoma agudo por aumento súbito de la presión intraocular por lo que de inmediato debe ser referido a un oculista. Taquicardia refleja que puede llegar a ser de 110 latidos por minuto. Se puede corregir dando atenolol 100 mg al desayuno. Visión borrosa que mejora al disminuir la dosis.

#### XII.4.1.1.1.3.2 Arritmias cardiacas:

Puede ocasionar cambios en el ECG como aplanamiento e inversión de la onda T, complejos QRS amplios y arritmias del tipo flutter, extrasístoles ventriculares prematuras.

#### XII.4.1.1.1.3.3 Sobreestimulación del sistema nervioso central:

Se presenta con dosis altas o en personas sensibles con dosis usuales. Se puede encontrar: agitación, nerviosismo, temblor, sudoración, insomnio, taquicardia, hipertensión arterial, alucinaciones visuales y en casos extremos, ideas delirantes de tipo paranoide. En estos casos es preferible discontinuar el medicamento y usar otro antidepresivo. Si fuera muy intenso se pueden administrar benzodiazepinas para controlar el cuadro.

#### XII.4.1.1.1.3.4 Cuadros maniacales:

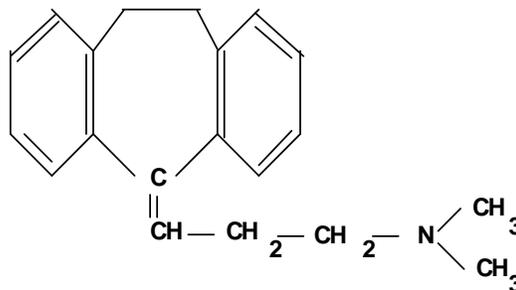
Al igual que la mayoría de los antidepresivos, la imipramina puede pasar a un paciente bipolar de un cuadro depresivo a uno maniaco en cuyo caso debe suspenderse y agregar al tratamiento un antipsicótico.

Menos frecuentemente se pueden presentar: somnolencia, temblor, diaforesis, cefalea, parestias, tinitus, incoordinación, ataxia, insomnio, estados confusionales letargia, cansancio, hipotensión arterial, náusea, vómito, anorexia, reacciones alérgicas.

#### XII.4.1.1.2 Amitriptilina:

Comenzó a utilizarse en clínica poco tiempo después de la imipramina. Su perfil farmacológico y clínico es similar a la imipramina.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se presenta en el mercado con el nombre de Tryptanol® y viene en tabletas de 10 y 25 mg. En un tiempo se podía conseguir en una fórmula peletizada de 75 mg por cápsula.

#### XII.4.1.1.2.1 Indicaciones:

La amitriptilina tiene las siguientes indicaciones:

#### XII.4.1.1.2.1.1 Depresiones endógenas:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Está indicada en todos los cuadros en donde existe depresión leve, moderada o severa, especialmente si presenta síntomas de ansiedad, ya que tiene un ligero efecto sedante. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar reacciones adversas que van a opacar los resultados terapéuticos. Se debe iniciar el tratamiento con dosis pequeñas e ir las incrementando dependiendo de la respuesta clínica y la presencia de reacciones secundarias. Usualmente la dosis varía entre 30 y 150 mg / día, dividida en dos o tres tomas. La dosis máxima por día es de 300 mg en adultos y en adultos mayores es de 100 mg / día. Hay que evaluar al paciente periódicamente para ajustar la dosis. En este tipo de depresiones se recomienda administrarla durante un periodo mínimo de 6 meses. En adolescentes y en adultos mayores debe iniciarse el tratamiento con dosis más bajas e irlo incrementando paulatinamente ya que estas personas poseen mayor inestabilidad del sistema nervioso vegetativo (Internet Mental Health, Monografía del Producto, página 6). Cuando existe ideación suicida debe tenerse la precaución de no recetar grandes cantidades del medicamento que puedan ser ingeridas con fines suicidas.

Si la intensidad de la depresión llega a niveles psicóticos, se puede administrar conjuntamente con trifluoperazina (Stelazine ®), 5 mg tid.

La suspensión del tratamiento debe hacerse gradualmente ya que se pueden presentar síntomas de supresión.

#### **XII.4.1.1.1.2.1.2 Alcoholismo:**

Algunos pacientes alcohólicos presentan cuadros depresivos entre una crisis y otra y si no se les da tratamiento para esta condición el alcoholismo no mejora. Se recomienda el uso de Tryptanol ® tab. 25 mg 1 ó 2 tid.

#### **XII.4.1.1.1.2.1.3 Insomnio:**

Algunos pacientes que refieren insomnio, no pueden conciliar el sueño pese a que toman otros hipnóticos. Se mencionado que en estos casos puede existir una depresión subyacente que si no se trata no se corrige el problema. Se puede administrar a una dosis de 25 mg tid. Por otra parte, existen pacientes que no toleran las benzodiazepinas por lo que se puede administrar a una dosis de 25 o 50 mg hs.

#### **XII.4.1.1.1.2.1.4 Trastorno esquizoafectivo:**

En estos casos se presentan síntomas psicóticos asociados a trastornos afectivos. Si estos tienen características de una depresión, se puede prescribir amitriptilina a dosis de 25 mg tid.

#### **XII.4.1.1.1.2.1.5 Trastornos psicósomáticos:**

Estos problemas tienden a producirse con exacerbaciones y remisiones por lo que el tratamiento debe ajustarse a las condiciones prevalecientes. La cefalea psicógena, las dermatitis atópicas, el asma bronquial, la úlcera del duodeno, la colitis ulcerosa y la hipertensión arterial psicógena tienden a mejorar con este producto. La dosis varía entre 50 a 150 mg / día.

#### **XII.4.1.1.1.2.2 Contraindicaciones:**

La amitriptilina tiene algunas contraindicaciones como:

#### **XII.4.1.1.1.2.2.1 Uso de IMAO:**

El uso concomitante de un inhibidor de la mono amino oxidasa y amitriptilina puede ocasionar reacciones hipertensivas severas, hiperactividad, hiperpirexia, espasticidad y en casos serios puede llevar a la muerte. Se recomienda suspender los IMAO 14 días antes de iniciar la imipramina.

**XII.4.1.1.1.2.2.2 Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

En estos pacientes se puede desencadenar una crisis de glaucoma agudo debido a su efecto anticolinérgico.

#### **XII.4.1.1.1.2.3 Infarto reciente de miocardio:**

En estos casos se pueden producir arritmias cardíacas o crisis hipotensivas que pueden llegar a ser fatales. Tampoco está recomendado en la insuficiencia cardíaca congestiva.

#### **XII.4.1.1.1.2.4 Embarazo y lactancia:**

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres, especialmente durante los tres primeros meses de gestación. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

#### **XII.4.1.1.1.2.5 Personas que manejan máquinas**

##### **peligrosas:**

La amitriptilina puede alterar el estado de conciencia o las habilidades físicas para manejar máquinas peligrosas por lo que su uso debe limitarse. Se recomienda incapacitar al paciente mientras se le ajusta la dosis.

#### **XII.4.1.1.1.2.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas son:

##### **XII.4.1.1.1.2.3.1 Efectos anticolinérgicos:**

Se deben a su afinidad por el receptor muscarínico a la acetilcolina. Ocasiona síntomas como: sequedad de boca que se puede combatir mascando chicle de menta o tomando agua con frecuencia; obstrucción nasal que puede ocasionar voz nasal o ronquidos en las noches. Se combate con descongestionantes nasales como Afrín®, Otrivina®. Estreñimiento que se puede controlar ingiriendo alimentos que contengan abundante fibra como papaya, naranja, el salvado de trigo además de ingerir al menos 6 vasos de agua al día. Crisis de glaucoma agudo por aumento súbito de la presión intraocular por lo que de inmediato debe ser referido a un oculista. Taquicardia refleja que puede llegar a ser de 110 latidos por minuto. Se puede corregir dando atenolol 100 mg al desayuno. Visión borrosa que mejora al disminuir la dosis.

##### **XII.4.1.1.1.2.3.2 Arritmias cardíacas:**

Puede ocasionar cambios en el ECG como aplanamiento e inversión de la onda T, complejos QRS amplios y arritmias del tipo flutter, extrasístoles ventriculares prematuras.

##### **XII.4.1.1.1.2.3.3 Sobreestimulación del sistema ner-**

##### **vioso central:**

Se presenta con dosis altas o en personas sensibles con dosis usuales. Se puede encontrar: agitación, nerviosismo, temblor, sudoración, insomnio, taquicardia, hipertensión arterial, alucinaciones visuales y en casos extremos, ideas delirantes de tipo paranoide. En estos casos es preferible discontinuar el medicamento y usar otro antidepresivo. Si fuera muy intenso se pueden administrar benzodiazepinas para controlar el cuadro.

##### **XII.4.1.1.1.2.3.4 Cuadros maniacales:**

Al igual que la mayoría de los antidepresivos, la imipramina puede pasar a un paciente bipolar de un cuadro depresivo a uno maniaco en cuyo caso debe suspenderse y agregar al tratamiento un antipsicótico.

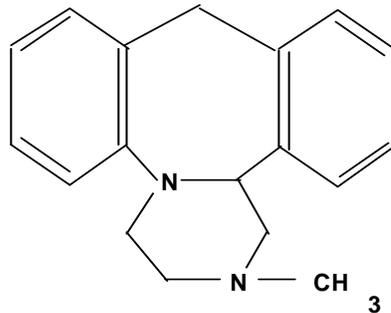
Menos frecuentemente se pueden presentar: somnolencia, temblor, diaforesis, cefalea, parestesias, tinnitus, incoordinación, ataxia, insomnio, estados confusionales letargia, cansancio, hipotensión ar-

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

terial, náusea, vómito, anorexia, reacciones alérgicas.

#### XII.4.1.1.1.3 Mianserina:

Se utiliza mucho en México. Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce con el nombre comercial de Tolvón® y viene en tabletas de 30 o 60 mg. La dosis diaria usual está entre 30 y 90 mg. Tiene un ligero efecto ansiolítico por lo que lo hace útil en el manejo del paciente deprimido ansioso (PLM 2.000, página 910).

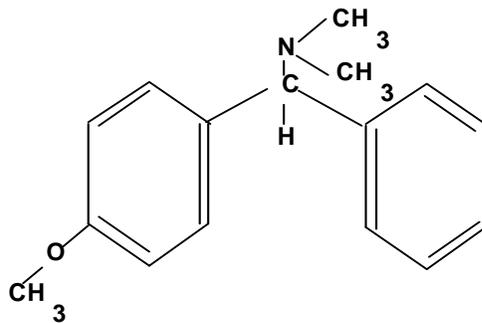
Es bien tolerado por los ancianos y los pacientes con enfermedades cardiovasculares. Como reacción adversa debe mencionarse que en algunos casos puede producir depresión de la médula ósea por lo que se recomienda realizar algún control hematológico ocasional.

#### XII.4.1.1.1.4 Venlafaxina:

Constituye uno de los últimos antidepresivos que se lanzaron al mercado en Costa Rica. Se considera que es un bloqueador inespecífico de varios neurotransmisores, especialmente serotonina y norepinefrina pero con un perfil de efectos secundarios más favorables que los tricíclicos.

Se absorbe bien por vía oral. La concentración plasmática pico se alcanza a las 2 horas (Internet Mental Health, Monografía del Producto, página 1). Se liga en menos de un 37 % a las proteínas plasmáticas. El alimento no tiene importancia en la absorción del producto. La edad y el sexo no afectan significativamente la farmacocinética de la molécula.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Comercialmente se conoce con el nombre de Efexor® y se presenta en tabletas de 37,7 50 y 75 mg.

#### XII.4.1.1.1.4.1 Indicaciones:

La venlafaxina tiene las siguientes indicaciones:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

#### XII.4.1.1.4.1.1 Depresiones endógenas:

Está indicada en todos los cuadros en donde existe depresión leve, moderada o severa, especialmente si presenta síntomas de ansiedad, ya que tiene un ligero efecto sedante. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar reacciones adversas que van a opacar los resultados terapéuticos. Se debe iniciar el tratamiento con dosis pequeñas e ir las incrementando dependiendo de la respuesta clínica y la presencia de reacciones secundarias. Usualmente la dosis de inicio es de 75 mg / día, dividida en dos tomas. La dosis máxima por día es de 375 mg / día (Monografía del Producto). Hay que evaluar al paciente periódicamente para ajustar la dosis. En este tipo de depresiones se recomienda administrarla durante un periodo mínimo de 6 meses. Cuando existe ideación suicida debe tenerse la precaución de no recetar grandes cantidades del medicamento que puedan ser ingeridas con fines suicidas.

Si la intensidad de la depresión llega a niveles psicóticos, se puede administrar conjuntamente con trifluoperazina (Stelazine ®), 5 mg tid.

La suspensión del tratamiento debe hacerse gradualmente ya que se pueden presentar síntomas de supresión como astenia, náuseas, mareo, cefalea, insomnio y nerviosismo (Wyeth, Monografía del Producto).

#### XII.4.1.1.4.1.2 Trastorno esquizoafectivo:

En estos casos se presentan síntomas psicóticos asociados a trastornos afectivos. Si estos tienen características de una depresión, se puede prescribir venlafaxina dosis de 37,5 mg tid asociada a algún antipsicótico como clorpromazina 100 mg tid.

#### XII.4.1.1.4.1.3 Trastorno afectivo bipolar:

En la fase depresiva de este trastorno, se puede usar la venlafaxina en dosis similares a las de la depresión endógena. Se debe tener precaución de que no se pase a una hipomanía, lo que podría ocurrir con cualquier antidepresivo.

#### XII.4.1.1.4.2 Contraindicaciones:

La venlafaxina tiene algunas contraindicaciones como:

##### XII.4.1.1.4.2.1 Hipersensibilidad a sus componentes:

Existen personas que por factores constitucionales genéticamente determinados, pueden presentar hipersensibilidad a algunos de los componentes de su formulación y por lo tanto no deben consumir el medicamento.

##### XII.4.1.1.4.2.2 Uso de IMAO:

El uso concomitante de un inhibidor de la mono amino oxidasa y venlafaxina puede ocasionar reacciones hipertensivas severas, hiperactividad, hiperpirexia, espasticidad y en casos serios puede llevar a la muerte. Se recomienda suspender los IMAO 14 días antes de iniciar este medicamento.

##### XII.4.1.1.4.2.3 Infarto reciente de miocardio:

En estos casos se pueden producir crisis hipertensivas que pueden llegar a complicar el panorama. Tampoco está recomendado en la insuficiencia cardiaca congestiva.

##### XII.4.1.1.4.2.4 Embarazo y lactancia:

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres, especialmente durante los tres primeros meses de gestación. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

#### **XII.4.1.1.1.4.2.5 Personas que manejan máquinas peligrosas:**

La amitriptilina puede alterar el estado de conciencia o las habilidades físicas para manejar máquinas peligrosas por lo que su uso debe limitarse. Se recomienda incapacitar al paciente mientras se le ajusta la dosis.

#### **XII.4.1.1.1.4.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas son:

##### **XII.4.1.1.1.4.3.1 Náusea:**

Se presentó en el 37 % de los pacientes en estudio con control de placebo. Generalmente es poco intensa. Si es muy intensa se le puede administrar Gravol ® 1 tableta de 50 mg bid o tid. En caso de que no se alivie con este tratamiento, se debe descontinuar el medicamento.

##### **XII.4.1.1.1.4.3.2 Cefalea:**

Tiene una frecuencia de 25 % en estudios con control de placebo. Se puede administrar un analgésico como acetaminofén 500 mg bid o tid mientras desaparece.

##### **XII.4.1.1.1.4.3.3 Somnolencia:**

Se presentó en el 23 % de los pacientes en los estudios con control de placebo. Generalmente se presenta al inicio del tratamiento y tiende a desaparecer. Depende de la dosis a la que se le administra al paciente. Se puede utilizar un estimulante suave del sistema nervioso central como café o té lo que la va a contrarrestar sin quitarle el efecto antidepresivo.

##### **XII.4.1.1.1.4.3.4 Cuadros maniacales:**

Al igual que la mayoría de los antidepresivos, la venlafaxina puede pasar a un paciente bipolar de un cuadro depresivo a uno maniaco en cuyo caso debe suspenderse y agregar al tratamiento un antipsicótico.

Menos frecuentemente se pueden presentar: boca seca, diaforesis, anorexia, estreñimiento o diarrea, nerviosismo, vómito.

##### **XII.4.1.1.1.4.3.5 Síntomas de supresión:**

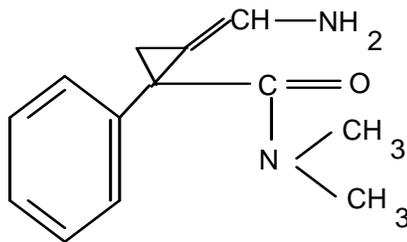
Dosis elevadas de venlafaxina pueden dar lugar a los siguientes síntomas de supresión: Insomnio, cefalea, fatiga, además de otros síntomas de los ISRS.

#### **XII.4.1.1.1.5 Milnacipran:**

Es uno de los últimos antidepresivos es ser lanzado al mercado. No tiene acción sobre la dopamina y tiene muy poca afinidad por los receptores noradrenérgicos, muscarínicos o histaminérgicos (Boyer, página 709). Tiene una alta biodisponibilidad y una pobre unión a las proteínas plasmáticas por lo que su capacidad para interactuar con otros medicamentos que se administren concomitantemente, es baja. No se metaboliza por ninguna isoenzima del sistema P 450. No posee metabolitos activos.

Su fórmula estructural es la siguiente:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**



En el comercio se conoce con el nombre de Lixel® y viene en cápsulas de 25 y 50 mg.

#### XII.4.1.1.5.1 Indicaciones:

- Depresiones moderadas a severas: la dosis diaria usual es de 50 mg bid, aunque se han llegado a administrar 100 mg bid.
- Ataques de pánico: la dosis diaria usual es de 25 mg bid.

#### XII.4.1.1.5.2 Contraindicaciones:

- Insuficiencia renal: los pacientes con este problema tienden a incrementar los niveles plasmáticos por lo que debe valorarse bien la relación riesgo beneficio.
- Pacientes que toman concomitantemente digoxina, ya que se aumenta su cardiotoxicidad.
- Adolescentes menores de 15 años ya que no existen estudios en esta población.
- En pacientes que sufren de hipertrofia prostática ya que pueden hacer retención urinaria.

#### XII.4.1.1.5.3 Reacciones adversas:

La reacción adversa más frecuente es la náusea, seguida de cefalea, sequedad de boca, estreñimiento, dolor abdominal, insomnio, vértigo, sudoración y ansiedad.

#### XII.4.1.2 Específicos:

Se denominan así porque su acción bloqueadora del transportador se limita a un neurotransmisor. Sin embargo pueden bloquear en mucho menor grado a otros neurotransmisores.

##### XII.4.1.2.1 De la recaptación de dopamina:

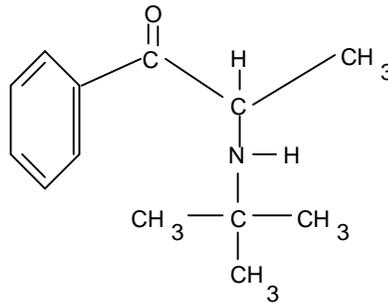
Su acción consiste en el bloqueo del transportador específico de dopamina, aumentando la disponibilidad de esta en el espacio sináptico. En este momento, el único representante que tenemos en Costa Rica es la anfebutamona.

##### XII.4.1.2.1.1 Anfebutamona:

Es el único representante de este grupo. También se le conoce con otro nombre genérico que es bupropión. En estudios preclínicos y observaciones clínicas empíricas se ha visto que los síntomas debidos a un déficit de dopamina incluyen: falta de atención, pseudodemencia, retraso psicomotor y trastornos cognitivos (Monografía del producto). En estos casos, el uso de anfebutamona está muy indicado.

Su fórmula estructural es la siguiente:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**



Se conoce comercialmente con el nombre de Wellbutrin® y se presenta en tabletas de 150 mg.

#### XII.4.1.2.1.1.1 Indicaciones:

La anfebutamona tiene las siguientes indicaciones:

##### XII.4.1.2.1.1.1.1 Depresiones endógenas:

Está indicado en todos los cuadros en donde existe depresión leve, moderada o severa, especialmente si en el cuadro predomina la inhibición, ya que tiene efecto anfetamínico. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar reacciones adversas que van a opacar los resultados terapéuticos. Se debe iniciar el tratamiento con dosis pequeñas e ir las incrementando dependiendo de la respuesta clínica y la presencia de reacciones secundarias. Usualmente la dosis es de 150 mg / día, en una toma al desayuno. La dosis máxima por día es de 450 mg en adultos (Internet Mental Health, Monografía del Producto, página 14). En este tipo de depresiones se recomienda administrarla durante un periodo mínimo de 6 meses. Cuando existe ideación suicida debe tenerse la precaución de no recetar grandes cantidades del medicamento que puedan ser ingeridas con fines suicidas.

Si la intensidad de la depresión llega a niveles psicóticos, se puede administrar conjuntamente con trifluoperazina (Stelazine®), 5 mg tid.

La suspensión del tratamiento debe hacerse gradualmente ya que se pueden presentar síntomas de supresión.

##### XII.4.1.2.1.1.1.2 Fumado:

Se han visto buenos resultados en fumadores crónicos. Se recomienda comenzar con una dosis de 150 mg / día y subirla paulatinamente hasta 450 mg.

##### XII.4.1.2.1.1.1.3 Trastorno bipolar en fase depresiva:

En estos casos debe usarse el Wellbutrin® en dosis similares a la depresión endógena.

##### XII.4.1.2.1.1.1.4 Trastorno esquizoafectivo:

En estos casos se presentan síntomas psicóticos asociados a trastornos afectivos. Si estos tienen características de una depresión, se puede prescribir Wellbutrin® 150 mg am, asociado a antipsicóticos tipo clorpromazina en dosis de 300 a 500 mg / día.

##### XII.4.1.2.1.1.1.5 Depresiones resistentes:

En estos casos han fallado otros antidepresivos y se puede utilizar el bupropión 150 a 300 mg / día conjuntamente con otros antidepresivos ISRS o venlafaxina. Debe vigilarse la aparición de síntomas de sobre estimulación del SNC.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

**XII.4.1.2.1.2 Contraindicaciones:**

La anfebutamona tiene algunas contraindicaciones como:

**XII.4.1.2.1.1.2.1 Uso de IMAO:**

El uso concomitante de un inhibidor de la mono amino oxidasa y amitriptilina puede ocasionar reacciones hipertensivas severas, hiperactividad, hiperpirexia, espasticidad y en casos serios puede llevar a la muerte. Se recomienda suspender los IMAO 14 días antes de iniciar la imipramina.

**XII.4.1.2.1.1.2.2 Pacientes con epilepsia:**

Debido a que el producto tiende a bajar el umbral a las crisis convulsivas, no está recomendado utilizarlo en este grupo de pacientes (Monografía del producto).

**XII.4.1.2.1.1.2.3 Diagnóstico actual o previo de bulimia:**

En estos casos se puede producir un agravamiento de esta condición.

**XII.4.1.2.1.1.2.4 Embarazo y lactancia:**

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres, especialmente durante los tres primeros meses de gestación. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

**XII.4.1.2.1.1.2.5 Pacientes con insuficiencia cardiaca**

**congestiva:**

Estos pacientes se pueden complicar con una hipertensión arterial por lo que no es conveniente administrárselo.

**XII.4.1.2.1.1.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas son:

**XII.4.1.2.1.1.3.1 Efectos anticolinérgicos:**

Se deben a su afinidad por el receptor muscarínico a la acetilcolina. Ocasiona síntomas como: sequedad de boca que se puede combatir mascando chicle de menta o tomando agua con frecuencia; obstrucción nasal que puede ocasionar voz nasal o ronquidos en las noches. Se combate con descongestionantes nasales como Afrín®, Otrivina®. Estreñimiento que se puede controlar ingiriendo alimentos que contengan abundante fibra como papaya, naranja, el salvado de trigo además de ingerir al menos 6 vasos de agua al día. Crisis de glaucoma agudo por aumento súbito de la presión intraocular por lo que de inmediato debe ser referido a un oculista. Taquicardia refleja que puede llegar a ser de 110 latidos por minuto. Se puede corregir dando atenolol 100 mg al desayuno. Visión borrosa que mejora al disminuir la dosis.

**XII.4.1.2.1.1.3.2 Sobreestimulación del sistema nervioso central:**

Se presenta con dosis altas o en personas sensibles con dosis usuales. Se puede encontrar: agitación, nerviosismo, temblor, sudoración, insomnio, taquicardia, hipertensión arterial, alucinaciones visuales y en casos extremos, ideas delirantes de tipo paranoide. En estos casos es preferible discontinuar el medicamento y usar otro antidepresivo. Si fuera muy intenso se pueden administrar benzodiazepinas para controlar el cuadro.

**XII.4.1.2.1.1.3.4 Cuadros maniacales:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Al igual que la mayoría de los antidepresivos, la anfebutamona puede pasar a un paciente bipolar de un cuadro depresivo a uno maniaco en cuyo caso debe suspenderse y agregar al tratamiento un antipsicótico.

Menos frecuentemente se pueden presentar: somnolencia, náusea, anorexia, tinnitus y cefalea.

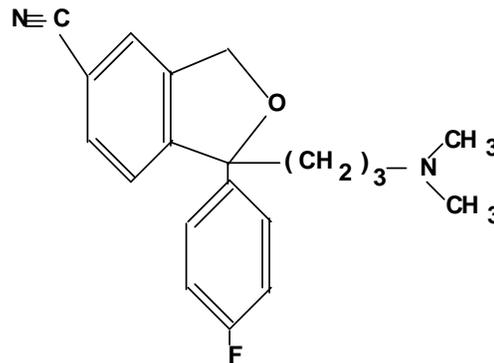
#### XII.4.1.2.2 De la recaptación de serotonina:

La búsqueda de nuevos antidepresivos que tuvieran una acción específica sobre un solo neurotransmisor, llevó al desarrollo de compuestos con acciones primarias sobre el sistema serotoninérgico. La fluoxetina fue el primer representante de este grupo y se comenzó a usar en clínica en 1992. Posteriormente se han sintetizado varios representantes de este grupo. Se conocen por las siglas de ISRS en español o SSRI en inglés.

##### XII.4.1.2.2.1 Citaloprán:

Es un ISRS que casi no posee efecto bloqueador de la recaptación de norepinefrina o dopamina. En animales de experimentación no se ha demostrado que se desarrolle tolerancia al efecto antidepresivo con el uso prolongado. Tiene poca afinidad por los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub> y β adrenérgicos, lo que le confiere un bajo perfil de reacciones adversas. La concentración plasmática pico se alcanza a las 4 horas. Su absorción no es modificada por la ingesta de alimentos. La vida media es de 37 horas. Viaja ligado a proteínas plasmáticas en un 80 % lo que hace que tenga pocas interrelaciones con otros medicamentos.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Comercialmente se conoce con el nombre de Cipramil® y viene en tabletas de 20 mg.

##### XII.4.1.2.2.1.1 Indicaciones:

El citalopram tiene las siguientes indicaciones:

###### XII.4.1.2.2.1.1.1 Depresiones endógenas:

Está indicado en todos los cuadros en donde existe depresión leve, moderada o severa, especialmente si el cuadro presenta síntomas de ansiedad como intranquilidad, irritabilidad, agitación, insomnio, cefalea tensional. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar reacciones adversas que van a opacar los resultados terapéuticos. Se debe iniciar el tratamiento con dosis pequeñas e ir las incrementando dependiendo de la respuesta clínica y la presencia de reacciones secundarias. Usualmente la dosis es de 20 mg / día, en una toma al desayuno. La dosis máxima por día es de 60 mg en adultos (Internet Mental Health, Monografía del Producto, página 15). En adultos mayores no se recomiendan dosis mayores de 40 mg / día. En este tipo de depresiones se recomienda administrarla durante un periodo mínimo de 6 meses. Cuando existe ideación suicida debe tenerse la precaución de no recetar grandes cantidades del medicamento que puedan ser ingeridas con fines suicidas.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

La suspensión del tratamiento debe hacerse gradualmente ya que se pueden presentar síntomas de supresión.

#### **XII.4.1.2.2.1.1.2 Trastorno bipolar en fase depresiva:**

En estos casos debe usarse el Cipramil ® en dosis similares a la depresión endógena.

#### **XII.4.1.2.2.1.1.3 Trastorno esquizoafectivo:**

En estos casos se presentan síntomas psicóticos asociados a trastornos afectivos. Si estos tienen características de una depresión, se puede prescribir Citalopram ® 20 mg am, asociado a antipsicóticos tipo clorpromazina en dosis de 300 a 500 mg / día.

#### **XII.4.1.2.2.1.1.4 Depresiones resistentes:**

En estos casos han fallado otros antidepresivos y se puede utilizar el citalopram 20 a 60 mg / día conjuntamente con otros antidepresivos no ISRS o venlafaxina. Debe vigilarse la aparición de síntomas de sobre estimulación del SNC.

#### **XII.4.1.2.2.1.2 Contraindicaciones:**

El citalopran tiene algunas contraindicaciones como:

##### **XII.4.1.2.2.1.1 Hipersensibilidad a sus componentes:**

Existen personas que por factores constitucionales genéticamente determinados, pueden presentar hipersensibilidad a algunos de los componentes de su formulación y por lo tanto no deben consumir el medicamento.

##### **XII.4.1.2.2.1.2.2 Uso de IMAO:**

El uso concomitante de un inhibidor de la mono amino oxidasa y amitriptilina puede ocasionar reacciones hipertensivas severas, hiperactividad, hiperpirexia, espasticidad, mioclonus y en casos serios puede llevar a la muerte. Se recomienda suspender los IMAO 14 días antes de iniciar la imipramina.

##### **XII.4.1.2.2.1.2.3 Pacientes con epilepsia:**

Debido a que el producto tiende la posibilidad de bajar el umbral a las crisis convulsivas, no está recomendado utilizarlo en este grupo de pacientes (Monografía del producto).

##### **XII.4.1.2.2.1.2.4 Embarazo y lactancia:**

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres, especialmente durante los tres primeros meses de gestación. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

##### **XII.4.1.2.2.1.2.5 Pacientes con infarto de miocardio**

**reciente:**

Estos pacientes se pueden complicar con una bradicardia por lo que no es conveniente administrárselo.

#### **XII.4.1.2.2.1.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas son:

##### **XII.4.1.2.2.1.3.1 Náusea:**

Se presenta en el 20,6 % de los pacientes en estudios con control de placebo. Si es muy intensa

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

se le puede administrar Gravalol® 1 tableta de 50 mg bid o tid.

#### XII.4.1.2.2.1.3.2 Diaforesis:

Se presenta en el 10,5 % de los pacientes en los estudios con control de placebo (Internet Mental Health, Monografía del Producto, página 10). Esta reacción se puede bloquear con el uso de Propranolol 20 mg bid.

#### XII.4.1.2.2.1.3.4 Cuadros maniacaes:

Al igual que la mayoría de los antidepresivos, el citalopram puede pasar a un paciente bipolar de un cuadro depresivo a uno maniaco en cuyo caso debe suspenderse y agregar al tratamiento un antipsicótico.

#### XII.4.1.2.2.1.3.4 Síndrome serotoninérgico:

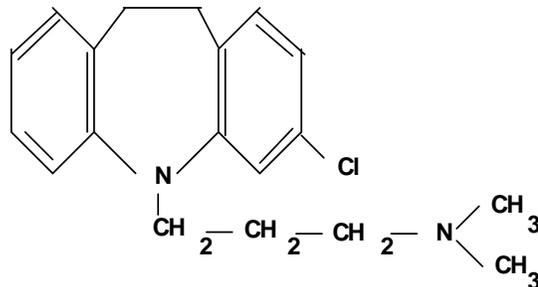
Es importante mencionar que cuando las dosis de antidepresivos bloqueadores de la recaptación de serotonina son muy elevadas o los pacientes muy sensibles se puede producir lo que se ha denominado el síndrome serotoninérgico, que consiste en: mioclonus, temblor, hiperreflexia, ataxia, hiperactividad, confusión mental, delirium, inestabilidad autónoma y raramente coma. Cuando esto se presenta hay que suspender el tratamiento y observar al paciente muy de cerca.

Menos frecuentemente se pueden presentar: somnolencia, disfunción eyaculatoria, cansancio, sequedad de boca, temblor, dispepsia, anorexia, nerviosismo.

#### XII.4.1.2.2.2 Clomipramina:

Es una molécula que guarda gran similitud con la imipramina tanto estructuralmente como en su perfil clínico. Sin embargo se diferencia de ésta en que tiene mayor poder bloqueador de la recaptación de la serotonina, lo que le confiere un efecto antiobsesivo importante. También posee un ligero efecto antihistamínico (Internet Mental Health, monografía del producto, página # 1). Se absorbe rápidamente por la vía oral. Se alcanza una concentración plasmática pico en 2 horas. Su vida media plasmática es de 21 horas. Se une a proteínas plasmáticas en un 96 – 97 %. Los adultos mayores requieren dosis más bajas ya que la eliminación es más lenta.

Su fórmula estructural es la siguiente:



En el comercio se le conoce con el nombre de Anafranil® y viene en tabletas de 25 mg.

#### XII.4.1.2.2.2.1 Indicaciones:

La clomipramina tiene las siguientes indicaciones:

##### XII. 4.1.2.2.2.1.1 Depresiones endógenas:

Está indicado en todos los cuadros en donde existe depresión leve, moderada o severa, especialmente si presenta síntomas de ansiedad leves ya que posee efectos ansiolíticos ligeros. La dosis de-

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

be ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar reacciones adversas que van a opacar los resultados terapéuticos. Se debe iniciar el tratamiento con dosis pequeñas e ir las incrementando dependiendo de la respuesta clínica y la presencia de reacciones secundarias. Usualmente la dosis varía entre 75 y 150 mg / día, dividida en dos o tres tomas. La dosis máxima por día es de 300 mg en adultos y en adultos mayores es de 50 mg / día. Hay que evaluar al paciente periódicamente para ajustar la dosis. En este tipo de depresiones se recomienda administrarla durante un periodo mínimo de 6 meses. En adolescentes y en adultos mayores debe iniciarse el tratamiento con dosis más bajas e irlo incrementando paulatinamente ya que estas personas poseen mayor inestabilidad del sistema nervioso vegetativo. Cuando existe ideación suicida debe tenerse la precaución de no recetar grandes cantidades del medicamento que puedan ser ingeridas con fines suicidas.

Si la intensidad de la depresión llega a niveles psicóticos, se puede administrar conjuntamente con clorpromazina (Largactil®), 100 mg tid.

La suspensión del tratamiento debe hacerse gradualmente ya que se pueden presentar síntomas de supresión.

#### **XII. 4.1.2.2.1.2 Trastorno obsesivo compulsivo:**

Esta es una condición que tiene tendencia a ser crónica por lo que requiere de dosis más altas que las depresiones corrientes y durante tiempos más prolongados. Usualmente se inician el tratamiento con una dosis de 25 mg bid y se va incrementando de acuerdo a la tolerancia del paciente hasta llegar a los 200 mg / día. Se puede administrar durante un periodo de 1 año. En niño mayores de 10 años o adolescentes debe iniciarse con 25 mg / día con incrementos cada 3 o 4 días hasta lograr un dosis de 100 a 150 mg / día.

#### **XII.4.1.2.2.2 Contraindicaciones:**

La clomipramina tiene algunas contraindicaciones como:

##### **XII.4.1.2.2.2.1 Uso de IMAO:**

El uso concomitante de un inhibidor de la mono amino oxidasa y clomipramina puede ocasionar reacciones hipertensivas severas, hiperactividad, hiperpirexia, espasticidad y en casos serios puede llevar a la muerte. Se recomienda suspender los IMAO 14 días antes de iniciar la clomipramina.

##### **XII.4.1.2.2.2.2 Pacientes con glaucoma de ángulo**

**estrecho:**

En estos pacientes se puede desencadenar una crisis de glaucoma agudo debido a su efecto anticolinérgico.

##### **XII.4.1.2.2.2.3 Infarto reciente de miocardio:**

En estos casos se pueden producir arritmias cardiacas o crisis hipotensivas que pueden llegar a ser fatales. Tampoco se debe utilizar en insuficiencia cardiaca descompensada.

##### **XII.4.1.2.2.2.4 Epilepsia:**

Este medicamento puede producir crisis convulsivas espontáneas por lo que el manejo de la epilepsia se hace más difícil (Panfleto del producto). En los pacientes con antecedentes de trauma craneal, alcoholismo o daño cerebral se pueden producir convulsiones con mayor facilidad.

##### **XII.4.1.2.2.2.5 Embarazo y lactancia:**

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres, especialmente durante los tres primeros meses de gestación. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

#### XII.4.1.2.2.2.6 Hipertrofia prostática:

Debido a los efectos anticolinérgicos que puede tener la medicación, no es recomendable utilizarla en pacientes con este padecimiento ya que podría originar retención urinaria o infecciones urinarias bajas por la permanencia de orina residual que posteriormente se infecta.

#### XII.4.1.2.2.2.3 Reacciones adversas:

Las principales reacciones adversas son:

##### XII.4.1.2.2.2.3.1 Efectos anticolinérgicos:

Se deben a su afinidad por el receptor muscarínico a la acetilcolina. Ocasiona síntomas como: sequedad de boca que se puede combatir mascando chicle de menta o tomando agua con frecuencia; obstrucción nasal que puede ocasionar voz nasal o ronquidos en las noches. Se combate con descongestionantes nasales como Afrín®, Otrivina®. Estreñimiento que se puede controlar ingiriendo alimentos que contengan abundante fibra como papaya, naranja, el salvado de trigo además de ingerir al menos 6 vasos de agua al día. Se han reportado casos de íleo paralítico con el uso de altas dosis de clomipramina. Crisis de glaucoma agudo por aumento súbito de la presión intraocular por lo que de inmediato debe ser referido a un oculista. Taquicardia refleja que puede llegar a ser de 110 latidos por minuto. Se puede corregir dando atenolol 100 mg al desayuno. Visión borrosa que mejora al disminuir la dosis.

##### XII.4.1.2.2.2.3.2 Arritmias cardiacas:

Puede ocasionar cambios en el ECG como aplanamiento e inversión de la onda T, complejos QRS amplios y arritmias del tipo flutter, extrasístoles ventriculares prematuras.

##### XII.4.1.2.2.2.3.3 Sobreestimulación del sistema nervioso central:

Se presenta con dosis altas o en personas sensibles con dosis usuales. Se puede encontrar: agitación, nerviosismo, temblor, sudoración, insomnio, taquicardia, hipertensión arterial, alucinaciones visuales y en casos extremos, ideas delirantes de tipo paranoide. En estos casos es preferible discontinuar el medicamento y usar otro antidepresivo. Si fuera muy intenso se pueden administrar benzodiazepinas para controlar el cuadro. Este efecto puede descompensar a pacientes que presentan un cuadro de esquizofrenia, especialmente de tipo paranoide.

##### XII.4.1.2.2.2.3.4 Cuadros maniacales:

Al igual que la mayoría de los antidepresivos, la clomipramina puede pasar a un paciente bipolar de un cuadro depresivo a uno maniaco en cuyo caso debe suspenderse y agregar al tratamiento un antipsicótico.

##### XII.4.1.2.2.2.3.5 Síndrome serotoninérgico:

Es importante mencionar que cuando las dosis de antidepresivos bloqueadores de la recaptación de serotonina son muy elevadas o los pacientes muy sensibles se puede producir lo que se ha denominado el síndrome serotoninérgico, que consiste en: mioclonus, temblor, hiperreflexia, ataxia, hiperactividad, confusión mental, delirium, inestabilidad autónoma y raramente coma. Cuando esto se presenta hay que suspender el tratamiento y observar al paciente muy de cerca.

Menos frecuentemente se pueden presentar: somnolencia, temblor, diaforesis, cefalea, parestesias, tinitus, incoordinación, ataxia, insomnio, estados confusionales letargia, cansancio, hipotensión arterial, náusea, vómito, anorexia, reacciones alérgicas, síntomas extrapiramidales.

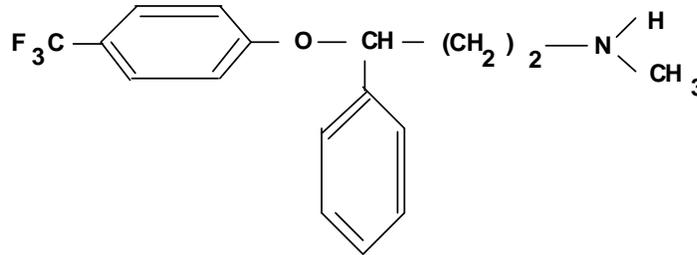
#### XII.4.1.2.2.3 Fluoxetina:

La fluoxetina pertenece a los ISRS o sea, inhibidores de la recaptación de serotonina. Es tan efectivo como los antidepresivos tricíclicos pero tiene menos reacciones secundarias. Además de su

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

efecto antidepresivo, posee acciones antiobsesivas y antibulímicas. Posee una duración de acción prolongada lo que favorece la administración en una dosis única preferentemente al desayuno. Pero esto es un problema para las personas adultas mayores o con insuficiencia hepática o renal, ya que el medicamento tiende a acumularse y ocasiona síntomas de sobre estimulación del sistema nervioso central. Al estar tomando el medicamento durante un tiempo prolongado, pueden detectarse metabolitos hasta 1 o 2 meses después en la orina (Internet Mental Health, Monografía).

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce comercialmente con los nombres de: Prozac® que viene en cápsulas de 20 mg y jarabe conteniendo 10 mg / cdita, Siquial® en cápsulas de 20 mg, Proxetina® en tabletas de 20 mg.

#### XII.4.1.2.2.3.1 Indicaciones:

La fluoxetina tiene las siguientes indicaciones:

##### XII. 4.1.2.2.3.1.1 Depresiones endógenas:

Está indicada en todos los cuadros en donde existe depresión leve, moderada o severa, especialmente si presenta síntomas de inhibición como son: cansancio fácil, lentitud psicomotoras, somnolencia diurna. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar reacciones adversas que van a opacar los resultados terapéuticos. Se debe iniciar el tratamiento con dosis pequeñas e ir las incrementando dependiendo de la respuesta clínica y la presencia de reacciones secundarias. Usualmente la dosis varía entre 20 y 60 mg / día, dividida en dos o tres tomas. La dosis máxima por día es de 80 mg en adultos y en adultos mayores es de 20 mg / día. Hay que evaluar al paciente periódicamente para ajustar la dosis. En este tipo de depresiones se recomienda administrarla durante un periodo mínimo de 6 meses. Cuando existe ideación suicida debe tenerse la precaución de no recetar grandes cantidades del medicamento que puedan ser ingeridas con fines suicidas.

La suspensión del tratamiento debe hacerse gradualmente ya que se pueden presentar síntomas de supresión.

##### XII. 4.1.2.2.3.1.2 Trastorno obsesivo compulsivo:

Esta es una condición que tiene tendencia a ser crónica por lo que requiere de dosis más altas que las depresiones corrientes y durante tiempos más prolongados. Se ha relacionado con una disfunción del sistema serotoninérgico. Usualmente se inician el tratamiento con una dosis de 20 mg bid y se va incrementando de acuerdo a la tolerancia del paciente hasta llegar a los 80 mg / día. Se puede administrar durante un periodo de 1 año.

##### XII. 4.1.2.2.3.1.3 Bulimia nerviosa:

Este trastorno caracterizado por crisis de ingesta excesiva de alimentos en periodos cortos de tiempo con la sensación de no tener control sobre la ingesta, seguidas por medidas compensatorias inapropiadas inducción de vómito, uso de laxantes, diuréticos y enemas. En estos casos se prefieren dosis del orden de los 60 mg diarios.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

#### XII.4.1.2.2.3.2 Contraindicaciones:

La fluoxetina tiene algunas contraindicaciones como:

tes:

##### XII.4.1.2.2.3.2.1 Hipersensibilidad a sus componentes:

Existen personas que por factores constitucionales genéticamente determinados, pueden presentar hipersensibilidad a algunos de los componentes de su formulación y por lo tanto no deben consumir el medicamento.

##### XII.4.1.2.2.3.2.2 Uso concomitante de IMAO:

El uso concomitante de un inhibidor de la mono amino oxidasa y fluoxetina puede ocasionar reacciones hipertensivas severas, hiperactividad, hiperpirexia, espasticidad y en casos serios puede llevar a la muerte. Se recomienda suspender los IMAO 14 días antes de iniciar la fluoxetina.

##### XII.4.1.2.2.3.2.3 Embarazo y lactancia:

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres, especialmente durante los tres primeros meses de gestación. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

#### XII.4.1.2.2.3.3 Reacciones adversas:

Las principales reacciones adversas son:

vioso central:

##### XII.4.1.2.2.3.3.1 Sobreestimulación del sistema nervioso central:

Se presenta con dosis altas o en personas sensibles con dosis usuales. Se puede encontrar: agitación, nerviosismo, temblor, sudoración, insomnio, taquicardia, hipertensión arterial, alucinaciones visuales y en casos extremos, ideas delirantes de tipo paranoide. En estos casos es preferible discontinuar el medicamento y usar otro antidepresivo. Si fuera muy intenso se pueden administrar benzodiazepinas para controlar el cuadro. Este efecto puede descompensar a pacientes que presentan un cuadro de esquizofrenia, especialmente de tipo paranoide.

##### XII.4.1.2.2.3.3.2 Cuadros maniacales:

Al igual que la mayoría de los antidepresivos, la fluoxetina puede pasar a un paciente bipolar de un cuadro depresivo a uno maniaco en cuyo caso debe suspenderse y agregar al tratamiento un antipsicótico.

##### XII.4.1.2.2.3.3.3 Síndrome serotoninérgico:

Es importante mencionar que cuando las dosis de antidepresivos bloqueadores de la recaptación de serotonina son muy elevadas o los pacientes muy sensibles se puede producir lo que se ha denominado el síndrome serotoninérgico, que consiste en: mioclonus, temblor, hiperreflexia, ataxia, hiperactividad, confusión mental, delirium, inestabilidad autónoma y raramente coma. Cuando esto se presenta hay que suspender el tratamiento y observar al paciente muy de cerca.

Menos frecuentemente se pueden presentar: somnolencia, cefalea, hipotensión arterial, náusea, vómito, anorexia, diarrea, síntomas extrapiramidales, reacciones alérgicas en piel.

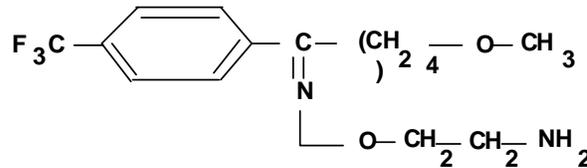
#### XII.4.1.2.2.4 Fluvoxamina:

Pertenece al grupo de los ISRS. Posee una acción antidepresiva y antiobsesiva. Tiene poca afinidad por los receptores  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\beta$  adrenérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos y muscarínicos. Se

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

absorbe bien por vía oral. Su nivel plasmático pico se alcanza entre 1,5 y 8 horas después de la ingesta. Su vida media plasmática es de 15 horas. Se liga a las proteínas plasmáticas en un 77 %.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se presenta con el nombre comercial de Luvox® y viene en tabletas de 100 mg.

#### XII.4.1.2.2.4.1 Indicaciones:

La fluvoxamina tiene las siguientes indicaciones:

##### XII. 4.1.2.2.4.1.1 Depresiones endógenas:

Está indicada en todos los cuadros en donde existe depresión leve, moderada o severa, especialmente si presenta síntomas de ansiedad como son: nerviosismo, intranquilidad, irritabilidad, insomnio. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar reacciones adversas que van a opacar los resultados terapéuticos. Se debe iniciar el tratamiento con dosis pequeñas e ir las incrementando dependiendo de la respuesta clínica y la presencia de reacciones secundarias. Usualmente la dosis varía entre 100 y 200 mg / día, dividida en dos tomas. La dosis máxima por día es de 300 mg en adultos y en adultos mayores es de 200 mg / día. Hay que evaluar al paciente periódicamente para ajustar la dosis. En este tipo de depresiones se recomienda administrarla durante un periodo mínimo de 6 meses. Cuando existe ideación suicida debe tenerse la precaución de no recetar grandes cantidades del medicamento que puedan ser ingeridas con fines suicidas.

La suspensión del tratamiento debe hacerse gradualmente ya que se pueden presentar síntomas de supresión.

##### XII. 4.1.2.2.4.1.2 Trastorno obsesivo compulsivo:

Esta es una condición que tiene tendencia a ser crónica por lo que requiere de dosis más altas que las depresiones corrientes y durante tiempos más prolongados. Se ha relacionado con una disfunción del sistema serotoninérgico. Usualmente se inician el tratamiento con una dosis de 100 mg bid y se va incrementando de acuerdo a la tolerancia del paciente hasta llegar a los 300 mg / día. Se puede administrar durante un periodo de 1 año.

#### XII.4.1.2.2.4.2 Contraindicaciones:

La fluvoxamina tiene algunas contraindicaciones como:

##### XII.4.1.2.2.4.2.1 Hipersensibilidad a sus componentes:

tes:

Existen personas que por factores constitucionales genéticamente determinados, pueden presentar hipersensibilidad a algunos de los componentes de su formulación y por lo tanto no deben consumir el medicamento.

##### XII.4.1.2.2.4.2.2 Uso concomitante de IMAO:

El uso concomitante de un inhibidor de la mono amino oxidasa y fluvoxamina puede ocasionar reacciones hipertensivas severas, hiperactividad, hiperpirexia, espasticidad y en casos serios puede llevar a la muerte. Se recomienda suspender los IMAO 14 días antes de iniciar la fluoxetina.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

**XII.4.1.2.2.4.2.3 Embarazo y lactancia:**

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres, especialmente durante los tres primeros meses de gestación. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

**XII.4.1.2.2.4.2.4 Pacientes epilépticos:**

La fluvoxamina tiende a bajar el umbral a las crisis convulsivas por lo que debe usarse con precaución en pacientes epilépticos. Si un paciente que no es epiléptico convulsiona en forma espontánea, debe suspenderse el tratamiento.

**XII.4.1.2.2.4.2.5 Infarto reciente de miocardio:**

No existen suficientes estudios para confirmar la inocuidad del uso de este producto en personas que han tenido un infarto reciente por lo que no se recomienda su uso.

**XII.4.1.2.2.4.2.6 Personas que manejan máquinas**

**peligrosas:**

Debido a que puede producir somnolencia y disminuir el grado de alerta, se aconseja que se utilice con precaución en personas que manejan estas máquinas.

**XII.4.1.2.2.4.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas son:

**XII.4.1.2.2.4.3.1 Náusea:**

Se presenta en el 36.5 % de los casos en estudios con control de placebo (Internet Mental Health, Monografía del producto).

**XII.4.1.2.2.4.3.2 Somnolencia:**

Se presenta en el 26,2 % de los casos en estudios con control de placebo. Generalmente se presenta al inicio del tratamiento y tiende a desaparecer. Depende de la dosis a la que se le administre al paciente. Se puede utilizar un estimulante suave del sistema nervioso central como café o té lo que la va a contrarrestar sin quitarle el efecto antidepressivo. Depende de la dosis por lo que una disminución de la misma puede aliviarla.

**XII.4.1.2.2.4.3.2 Cefalea:**

Se presenta en el 21,6 % de los casos en estudios de control con placebo. Un analgésico como el acetaminofén es suficiente para controlarla en la mayoría de los casos.

**XII.4.1.2.2.4.3.3 Síndrome serotoninérgico:**

Es importante mencionar que cuando las dosis de antidepressivos bloqueadores de la recaptación de serotonina son muy elevadas o los pacientes muy sensibles se puede producir lo que se ha denominado el síndrome serotoninérgico, que consiste en: mioclonus, temblor, hiperreflexia, ataxia, hiperactividad, confusión mental, delirium, inestabilidad autónoma y raramente coma. Cuando esto se presenta hay que suspender el tratamiento y observar al paciente muy de cerca.

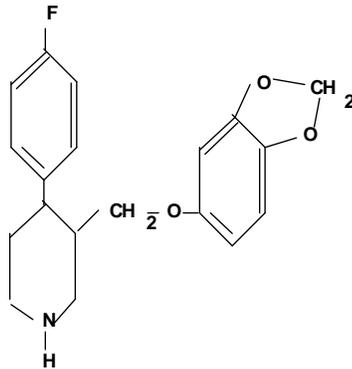
Menos frecuentemente se pueden presentar: sequedad de boca, estreñimiento, anorexia, aumento en la sudoración, hipo o hiperquinesia, nerviosismo, dispepsias, dolores abdominales.

**XII.4.1.2.2.5 Paroxetina:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Es un potente ISRS. Tiene un ligero efecto sedante por lo que es muy útil cuando coexiste depresión y ansiedad. Un 36 % del medicamento se elimina por las heces. Los niveles plasmáticos pico se alcanzan entre 3 y 7 horas. La vida media plasmática es de 24 horas.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se presenta comercialmente con el nombre de Paxil® y viene en tabletas de 20 mg.

#### XII.4.1.2.2.5.1 Indicaciones:

La paroxetina tiene las siguientes indicaciones:

##### XII. 4.1.2.2.5.1.1 Depresiones endógenas:

Está indicada en todos los cuadros en donde existe depresión leve, moderada o severa, especialmente si presenta síntomas de ansiedad como son: nerviosismo, intranquilidad, irritabilidad, insomnio. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar reacciones adversas que van a opacar los resultados terapéuticos. Se debe iniciar el tratamiento con dosis pequeñas e ir las incrementando dependiendo de la respuesta clínica y la presencia de reacciones secundarias. Usualmente la dosis varía entre 20 y 40 mg / día, dividida en dos tomas. La dosis máxima por día es de 60 mg en adultos y en adultos mayores es de 40 mg / día. Hay que evaluar al paciente periódicamente para ajustar la dosis. En este tipo de depresiones se recomienda administrarla durante un periodo mínimo de 6 meses. Cuando existe ideación suicida debe tenerse la precaución de no recetar grandes cantidades del medicamento que puedan ser ingeridas con fines suicidas.

La suspensión del tratamiento debe hacerse gradualmente ya que se pueden presentar síntomas de supresión.

##### XII.4.1.2.2.5.2 Contraindicaciones:

La paroxetina tiene algunas contraindicaciones como:

##### XII.4.1.2.2.5.2.1 Hipersensibilidad a sus componentes:

Existen personas que por factores constitucionales genéticamente determinados, pueden presentar hipersensibilidad a algunos de los componentes de su formulación y por lo tanto no deben consumir el medicamento.

##### XII.4.1.2.2.5.2.2 Uso concomitante de IMAO:

El uso concomitante de un inhibidor de la mono amino oxidasa y fluvoxamina puede ocasionar reacciones hipertensivas severas, hiperactividad, hiperpirexia, espasticidad y en casos serios puede llevar a la muerte. Se recomienda suspender los IMAO 14 días antes de iniciar la fluoxetina.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**XII.4.1.2.2.5.2.3 Embarazo y lactancia:**

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres, especialmente durante los tres primeros meses de gestación. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

**XII.4.1.2.2.5.2.4 Pacientes epilépticos:**

La paroxetina tiende a bajar el umbral a las crisis convulsivas por lo que debe usarse con precaución en pacientes epilépticos. Si un paciente que no es epiléptico convulsiona en forma espontánea, debe suspenderse el tratamiento.

**XII.4.1.2.2.5.2.5 Infarto reciente de miocardio:**

No existen suficientes estudios para confirmar la inocuidad del uso de este producto en personas que han tenido un infarto reciente por lo que no se recomienda su uso.

**XII.4.1.2.2.5.2.6 Personas que manejan máquinas peligrosas:**

Debido a que puede producir somnolencia y disminuir el grado de alerta, se aconseja que se utilice con precaución en personas que manejan estas máquinas.

**XII.4.1.2.2.5.2.7 Antecedentes de crisis maniacaes:**

En pacientes que han tenido crisis maniacaes previas, la paroxetina podría desencadenarlas nuevamente, pasando de una depresión a una crisis hipomaniacal.

**XII.4.1.2.2.5.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas son:

**XII.4.1.2.2.5.3.1 Náusea:**

Se presenta en el 25,7 % de los casos en estudios con control de placebo (Internet Mental Health, Monografía del producto).

**XII.4.1.2.2.5.3.2 Somnolencia:**

Se presenta en el 26,2 % de los casos en estudios con control de placebo. Generalmente se presenta al inicio del tratamiento y tiende a desaparecer. Depende de la dosis a la que se le administre al paciente. Se puede utilizar un estimulante suave del sistema nervioso central como café o té lo que la va a contrarrestar sin quitarle el efecto antidepresivo. Depende de la dosis por lo que una disminución de la misma puede aliviarla.

**XII.4.1.2.2.5.3.2 Cefalea:**

Se presenta en el 23,3 % de los casos en estudios de control con placebo. Un analgésico como el acetaminofén es suficiente para controlarla en la mayoría de los casos.

**XII.4.1.2.2.5.3.3 Síndrome serotoninérgico:**

Es importante mencionar que cuando las dosis de antidepresivos bloqueadores de la recaptación de serotonina son muy elevadas o los pacientes muy sensibles se puede producir lo que se ha denominado el síndrome serotoninérgico, que consiste en: mioclonus, temblor, hiperreflexia, ataxia, hiperactividad, confusión mental, delirium, inestabilidad autónoma y raramente coma. Cuando esto se presenta hay que suspender el tratamiento y observar al paciente muy de cerca.

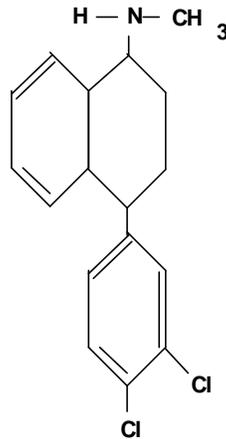
**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Menos frecuentemente se pueden presentar: astenia, aumento en la sudoración, sequedad de boca, estreñimiento, diarrea, insomnio, nerviosismo, dispepsias, temblor.

#### XII.4.1.2.2.6 Sertralina:

Es otro ISRS. En voluntarios sanos no produce sedación y no interfiere con la habilidad psicomotora. La concentración plasmática pico ocurre entre las 6 y las 8 horas después de la ingesta de una dosis única. La vida media es de 65 horas (Internet Mental Health, Monografía del Producto). La ingesta de alimentos aumenta la biodisponibilidad del producto por lo que se recomienda administrarla conjuntamente con los alimentos.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Comercialmente se conoce con los nombres de: Altruline<sup>®</sup> tabletas de 50 mg y Ansium<sup>®</sup> en tabletas de 50 mg. En Norteamérica se conoce con el nombre de Zoloft<sup>®</sup>.

#### XII.4.1.2.2.6.1 Indicaciones:

La sertralina tiene las siguientes indicaciones:

##### XII. 4.1.2.2.6.1.1 Depresiones endógenas:

Está indicada en todos los cuadros en donde existe depresión leve, moderada o severa, especialmente si presenta síntomas de ansiedad como son: nerviosismo, intranquilidad, irritabilidad, insomnio. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar reacciones adversas que van a opacar los resultados terapéuticos. Se debe iniciar el tratamiento con dosis pequeñas e ir las incrementando dependiendo de la respuesta clínica y la presencia de reacciones secundarias. Usualmente la dosis varía entre 50 y 100 mg / día, dividida en dos tomas. La dosis máxima por día es de 200 mg en adultos y en adultos mayores es de 50 mg / día. Hay que evaluar al paciente periódicamente para ajustar la dosis. En este tipo de depresiones se recomienda administrarla durante un periodo mínimo de 6 meses. Cuando existe ideación suicida debe tenerse la precaución de no recetar grandes cantidades del medicamento que puedan ser ingeridas con fines suicidas.

La suspensión del tratamiento debe hacerse gradualmente ya que se pueden presentar síntomas de supresión.

#### XII.4.1.2.2.6.2 Contraindicaciones:

La sertralina tiene algunas contraindicaciones como:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

tes:

#### XII.4.1.2.2.6.2.1 Hipersensibilidad a sus componen-

Existen personas que por factores constitucionales genéticamente determinados, pueden presentar hipersensibilidad a algunos de los componentes de su formulación y por lo tanto no deben consumir el medicamento.

#### XII.4.1.2.2.6.2.2 Uso concomitante de IMAO:

El uso concomitante de un inhibidor de la mono amino oxidasa y setralina puede ocasionar reacciones hipertensivas severas, hiperactividad, hiperpirexia, espasticidad y en casos serios puede llevar a la muerte. Se recomienda suspender los IMAO 14 días antes de iniciar la fluoxetina.

#### XII.4.1.2.2.6.2.3 Embarazo y lactancia:

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres, especialmente durante los tres primeros meses de gestación. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

#### XII.4.1.2.2.6.2.4 Pacientes epilépticos:

La sertralina tiende a bajar el umbral a las crisis convulsivas por lo que debe usarse con precaución en pacientes epilépticos. Si un paciente que no es epiléptico convulsiona en forma espontánea, debe suspenderse el tratamiento.

#### XII.4.1.2.2.6.2.5 Infarto reciente de miocardio:

No existen suficientes estudios para confirmar la inocuidad del uso de este producto en personas que han tenido un infarto reciente por lo que no se recomienda su uso.

#### XII.4.1.2.2.6.2.6 Personas que manejan máquinas peligrosas:

Debido a que puede producir somnolencia y disminuir el grado de alerta, se aconseja que se utilice con precaución en personas que manejan estas máquinas.

#### XII.4.1.2.2.6.3 Reacciones adversas:

Las principales reacciones adversas son:

##### XII.4.1.2.2.6.3.1 Náusea:

Se presenta en el 26,1 % de los casos en estudios con control de placebo (Internet Mental Health, Monografía del producto).

##### XII.4.1.2.2.6.3.2 Diarrea o heces blandas:

Se presenta en el 17,7 % de los casos en estudios con control de placebo. Con el tiempo tiende a desaparecer. Si fuera muy intensa, debe suspenderse el tratamiento.

##### XII.4.1.2.2.6.3.2 Cefalea:

Se presenta en el 20,3 % de los casos en estudios de control con placebo. Un analgésico como el acetaminofén es suficiente para controlarla en la mayoría de los casos.

##### XII.4.1.2.2.6.3.3 Disfunción sexual masculina:

Se presenta en el 15,5 % de los casos. Si es muy incómoda para el paciente, debe cambiarse el tratamiento.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

#### XII.4.1.2.2.6.3.4 Síndrome serotoninérgico:

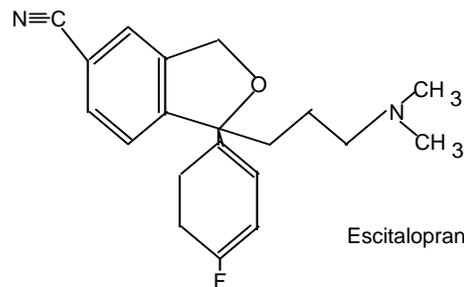
Es importante mencionar que cuando las dosis de antidepresivos bloqueadores de la recaptación de serotonina son muy elevadas o los pacientes muy sensibles se puede producir lo que se ha denominado el síndrome serotoninérgico, que consiste en: mioclonus, temblor, hiperreflexia, ataxia, hiperactividad, confusión mental, delirium, inestabilidad autónoma y raramente coma. Cuando esto se presenta hay que suspender el tratamiento y observar al paciente muy de cerca.

Menos frecuentemente se pueden presentar: somnolencia, agitación, aumento en la sudoración, sequedad de boca, estreñimiento, insomnio, nerviosismo, dispepsias, temblor, vómito.

#### XII.4.1.2.2.7 Escitalopram:

Es el S-enantiómero del citalopram racémico y pertenece al grupo de los ISRS. Es altamente selectivo y actúa por inhibición competitiva específica del transportador de membrana de la serotonina. (Monografía del Producto, página 9). Su selectividad está conferida por la ausencia de efectos sobre los transportadores de otras monoaminas. En el ser humano, comparte muchas de las propiedades del citalopram, por lo que 10 mg de escitalopram equivalen a 20 mg de la mezcla racémica (citalopram). Se absorbe rápidamente obteniéndose concentraciones plasmáticas pico en 3 – 4 horas después de la administración (Monografía del Producto, página 19). Se metaboliza principalmente por las enzimas del citocromo P450 (CYP), especialmente la CYP2D6. Se elimina principalmente por las heces. Tiene una vida media de 30 horas.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Comercialmente se conoce con el nombre de Lexapro® y se presenta en tabletas de 10 mg.

#### XII.4.1.2.2.7.1 Indicaciones:

Tiene las siguientes indicaciones:

##### XII. 4.1.2.2.7.1.1 Depresiones endógenas:

Está indicado en todos los cuadros en donde existe depresión leve, moderada o severa, especialmente si presenta síntomas de ansiedad como son: nerviosismo, intranquilidad, irritabilidad, insomnio. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar reacciones adversas que van a opacar los resultados terapéuticos. Se debe iniciar el tratamiento con dosis pequeñas e ir las incrementando dependiendo de la respuesta clínica y la presencia de reacciones secundarias. Usualmente la dosis varía entre 10 y 20 mg / día, dividida en dos tomas. La dosis máxima por día es de 20 mg en adultos. Hay que evaluar al paciente periódicamente para ajustar la dosis. En este tipo de depresiones se recomienda administrarla durante un periodo mínimo de 6 meses. Cuando existe ideación suicida debe tenerse la precaución de no recetar grandes cantidades del medicamento que puedan ser ingeridas con fines suicidas.

La suspensión del tratamiento debe hacerse gradualmente ya que se pueden presentar síntomas de supresión.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**XII. 4.1.2.2.7.1.2 Depresiones mixtas:**

En las depresiones en donde se presentan concomitantemente síntomas ansiosos también constituyen una buena indicación para el escitaloprán en dosis similares a las depresiones endógenas.

**XII.4.1.2.2.7.2 Contraindicaciones:**

Este medicamento tiene algunas contraindicaciones como:

**XII.4.1.2.2.7.2.1 Uso concomitante de alcohol:**

El uso concomitante de escitaloprán con alcohol puede ocasionar reacciones imprevisibles por lo que no se aconseja su uso simultáneo.

**XII.4.1.2.2.7.2.3 Embarazo y lactancia:**

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres, especialmente durante los tres primeros meses de gestación. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

**XII.4.1.2.2.7.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas son:

**XII.4.1.2.2.7.3.1 Cefalea:**

Es la reacción adversa más frecuente (19.9 % de los casos). Generalmente se presenta al inicio del tratamiento y tiende a desaparecer. Depende de la dosis a la que se le administre al paciente. Se puede utilizar un estimulante suave del sistema nervioso central como café o té lo que la va a contrarrestar sin quitarle el efecto antidepresivo. Depende de la dosis por lo que una disminución de la misma puede aliviarla.

**XII.4.1.2.2.7.3.2 Náusea:**

Se presenta con una frecuencia de 17.2 %. Se combate disminuyendo la dosis.

**XII.4.1.2.2.7.3.3 Diarrea:**

Se observa en el 10,8 % de los casos. Tiende a ser pasajera por lo que cede con los tratamientos antidiarreicos usuales.

**XII.4.1.2.2.7.3.4 Síndrome serotoninérgico:**

Es importante mencionar que cuando las dosis de antidepresivos bloqueadores de la recaptación de serotonina son muy elevadas, los pacientes muy sensibles o se administran concomitantemente con IMAO, se puede producir lo que se ha denominado el síndrome serotoninérgico, que consiste en: mioclonus, temblor, hiperreflexia, ataxia, hiperactividad, confusión mental, delirium, inestabilidad autónoma y raramente coma. Cuando esto se presenta hay que suspender el tratamiento y observar al paciente muy de cerca.

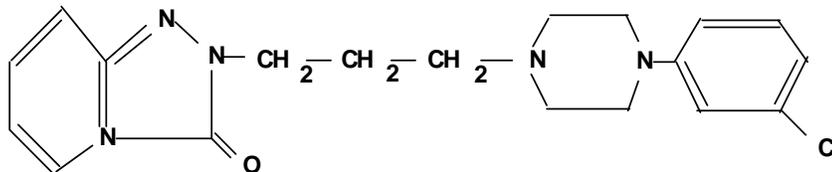
Menos frecuentemente se pueden presentar: alteraciones en la eyaculación, sequedad de boca, insomnio, rinitis o mareo.

**XII.4.1.2.2.8 Trazodone:**

Es un ISRS pero su acción clínica no se conoce a cabalidad. Posee propiedades antidepresivas y sedantes. Se absorbe bien por vía oral. La concentración plasmática pico se alcanza entre 30 minutos y 2 horas. Su vida media es de 4,4 horas (Internet Mental Health, Monografía del Producto, página 1).

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Su fórmula estructural es la siguiente:



Comercialmente se conoce con el nombre de Desyrel® y se presenta en tabletas de 50 y 100 mg. Está disponible en Norteamérica pero en Costa Rica no.

#### XII.4.1.2.2.8.1 Indicaciones:

El trazodone tiene las siguientes indicaciones:

##### XII. 4.1.2.2.8.1.1 Depresiones endógenas:

Está indicado en todos los cuadros en donde existe depresión leve, moderada o severa, especialmente si presenta síntomas de ansiedad como son: nerviosismo, intranquilidad, irritabilidad, insomnio. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar reacciones adversas que van a opacar los resultados terapéuticos. Se debe iniciar el tratamiento con dosis pequeñas e ir las incrementando dependiendo de la respuesta clínica y la presencia de reacciones secundarias. Usualmente la dosis varía entre 150 y 200 mg / día, dividida en dos o tres tomas. La dosis máxima por día es de 300 mg en adultos y en adultos mayores es de 100 mg / día. Hay que evaluar al paciente periódicamente para ajustar la dosis. En este tipo de depresiones se recomienda administrarla durante un periodo mínimo de 6 meses. Cuando existe ideación suicida debe tenerse la precaución de no recetar grandes cantidades del medicamento que puedan ser ingeridas con fines suicidas.

La suspensión del tratamiento debe hacerse gradualmente ya que se pueden presentar síntomas de supresión.

##### XII.4.1.2.2.8.2 Contraindicaciones:

El trazodone tiene algunas contraindicaciones como:

tes:

##### XII.4.1.2.2.8.2.1 Hipersensibilidad a sus componentes:

Existen personas que por factores constitucionales genéticamente determinados, pueden presentar hipersensibilidad a algunos de los componentes de su formulación y por lo tanto no deben consumir el medicamento.

res del SNC:

##### XII.4.1.2.2.8.2.2 Uso concomitante de otros depresores del SNC:

El uso concomitante de trazodone con otros depresores del SNC o alcohol puede ocasionar reacciones imprevisibles por lo que no se aconseja su uso simultáneo.

##### XII.4.1.2.2.8.2.3 Embarazo y lactancia:

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres, especialmente durante los tres primeros meses de gestación. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

##### XII.4.1.2.2.8.2.4 Infarto reciente de miocardio:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

El trazodone se ha visto que puede producir arritmias cardiacas por lo que no es conveniente usarlo en pacientes que han tenido un infarto reciente de miocardio.

#### **XII.4.1.2.2.8.2.5 Personas que manejan máquinas peligrosas:**

Debido a que puede producir somnolencia y disminuir el grado de alerta, se aconseja que se utilice con precaución en personas que manejan estas máquinas.

#### **XII.4.1.2.2.8.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas son:

##### **XII.4.1.2.2.8.3.1 Somnolencia:**

Es la reacción adversa más frecuente. Generalmente se presenta al inicio del tratamiento y tiende a desaparecer. Depende de la dosis a la que se le administre al paciente. Se puede utilizar un estimulante suave del sistema nervioso central como café o té que la va a contrarrestar sin quitarle el efecto antidepressivo. Depende de la dosis por lo que una disminución de la misma puede aliviarla.

##### **XII.4.1.2.2.8.3.2 Hipotensión arterial:**

Se presenta con alguna frecuencia. Se combate disminuyendo la dosis. Si no se corrige se puede administrar Effortil® 15 gotas tid.

##### **XII.4.1.2.2.8.3.3 Priapismo:**

Es una reacción poco frecuente pero que requiere tratamiento urgente por un urólogo. Se puede aliviar con el uso de Afrin® en spray nasal, varias aplicaciones en el día. Si no cede debe realizarse un procedimiento quirúrgico.

##### **XII.4.1.2.2.8.3.4 Síndrome serotoninérgico:**

Es importante mencionar que cuando las dosis de antidepressivos bloqueadores de la recaptación de serotonina son muy elevadas o los pacientes muy sensibles se puede producir lo que se ha denominado el síndrome serotoninérgico, que consiste en: mioclonus, temblor, hiperreflexia, ataxia, hiperactividad, confusión mental, delirium, inestabilidad autónoma y raramente coma. Cuando esto se presenta hay que suspender el tratamiento y observar al paciente muy de cerca.

Menos frecuentemente se pueden presentar: cansancio, fatiga, mareo, agitación, síntomas anticolinérgicos, insomnio, nerviosismo, dispepsias, temblor, vómito, dolores musculares.

Resumen de las cinco reacciones adversas más frecuentes de los ISRS en orden de frecuencia descendente:

<b>Fluoxetina</b>	<b>Fluvoxamina</b>	<b>Paroxetina</b>	<b>Sertralina</b>	<b>Trazodone</b>
- náusea	- náusea	- náusea	-náusea	- somnolencia
- cefalea	- somnolencia	- somnolencia	- cefalea	- mareo
- nerviosismo	- sequedad de boca	- fatiga	- disfunción sexual	- sequedad de boca
- insomnio	- cefalea	- mareo	- sequedad de boca	- fatiga
- diarrea	- nerviosismo	- disfunción sexual	- insomnio	- náusea

#### **XII.4.1.2.3 De la recaptación de serotonina y agonista noradrenérgico:**

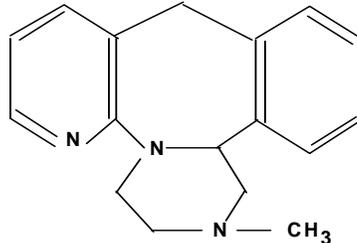
Este grupo contiene un solo representante que es la mirtazapina.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

#### XII.4.1.2.3.1 Mirtazapina:

En un antidepresivo de reciente introducción en los Estados Unidos de Norteamérica. Es un tetracíclico que pertenece a la serie de derivados piperazino azepínicos. Aumenta la actividad serotoninérgica y noradrenérgica central. Es un antagonista de los receptores  $H_1$  lo que le confiere poder sedante. Se absorbe bien por vía oral. La concentración plasmática pico se alcanza a las 2 horas. Tiene una vida media de 20 a 40 horas.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se presenta comercialmente con el nombre de Remeron ® tabletas conteniendo 15 y 30 mg y tabletas laqueadas con 45 mg.

##### XII.4.1.2.3.1.1 Indicaciones:

La mirtazapina tiene las siguientes indicaciones:

###### XII. 4.1.2.3.1.1.1 Depresiones endógenas:

Está indicada en todos los cuadros en donde existe depresión leve, moderada o severa, especialmente si presenta síntomas de ansiedad como son: nerviosismo, intranquilidad, irritabilidad, insomnio. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar reacciones adversas que van a opacar los resultados terapéuticos. Se debe iniciar el tratamiento con 15 mg / día a la hora de acostarse. Se puede incrementar dependiendo de la respuesta clínica y la presencia de reacciones secundarias. Usualmente la dosis varía entre 15 y 30 mg / día. La dosis máxima por día es de 60 mg en adultos. Hay que evaluar al paciente periódicamente para ajustar la dosis. En este tipo de depresiones se recomienda administrarla durante un periodo mínimo de 6 meses. Cuando existe ideación suicida debe tenerse la precaución de no recetar grandes cantidades del medicamento que puedan ser ingeridas con fines suicidas.

La suspensión del tratamiento debe hacerse gradualmente ya que se pueden presentar síntomas de supresión.

##### XII.4.1.2.3.3.2 Contraindicaciones:

La mirtazapina tiene algunas contraindicaciones como:

###### XII.4.1.2.3.3.2.1 Hipersensibilidad a sus componentes:

Existen personas que por factores constitucionales genéticamente determinados, pueden presentar hipersensibilidad a algunos de los componentes de su formulación y por lo tanto no deben consumir el medicamento.

###### XII.4.1.2.3.3.2.2 Uso concomitante de otros depresores del SNC:

El uso concomitante con otros depresores del SNC o alcohol puede ocasionar reacciones impre-

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

visibles por lo que no se aconseja su uso simultáneo.

#### XII.4.1.2.3.3.2.3 Embarazo y lactancia:

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres, especialmente durante los tres primeros meses de gestación. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

#### XII.4.1.2.3.3.2.4 Infarto reciente de miocardio:

La mirtazapina puede producir taquicardia por lo que no es conveniente usarlo en pacientes que han tenido un infarto reciente de miocardio.

#### XII.4.1.2.3.3.2.5 Personas que manejan máquinas

**peligrosas:**

Debido a que puede producir somnolencia y disminuir el grado de alerta, se aconseja que se utilice con precaución en personas que manejan estas máquinas.

#### XII.4.1.2.3.3.3 Reacciones adversas:

Las principales reacciones adversas son:

##### XII.4.1.2.3.3.3.1 Somnolencia:

Es la reacción adversa más frecuente. Se ha reportado en 54 % de los pacientes en estudios con control de placebo. Generalmente se presenta al inicio del tratamiento y tiende a desaparecer. Depende de la dosis a la que se le administre al paciente. Se puede utilizar un estimulante suave del sistema nervioso central como café o té lo que la va a contrarrestar sin quitarle el efecto antidepresivo. Depende de la dosis por lo que una disminución de la misma puede aliviarla.

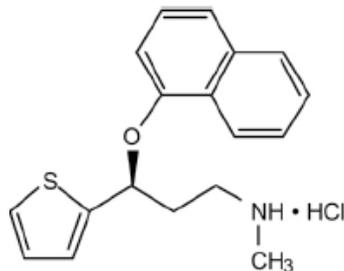
##### XII.4.1.2.3.3.3.2 Boca seca:

Se presenta en el 25 % de los casos. Se combate disminuyendo la dosis. El mascar chicle de menta o ingerir sorbos de agua con frecuencia puede aliviarla.

Menos frecuentemente se pueden presentar: aumento del apetito, astenia, estreñimiento, aumento de peso, mareo.

#### XII.4.1.2.3.2 Duloxetina:

Es un antidepresivo de introducción reciente en las farmacias. Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce con el nombre comercial de Cymbalta® y viene en dos presentaciones: cápsulas de 30 y 60 mg.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Dentro de sus propiedades farmacodinámicas tenemos que aún se desconocen los mecanismos exactos de la acción antidepresiva e inhibitora del dolor de la duloxetina en los seres humanos se considera que la acción antidepresiva e inhibitora del dolor está relacionada con la potenciación de la actividad serotoninérgica y noradrenérgica de la duloxetina en el sistema nervioso central (SNC). Estudios preclínicos han demostrado que la duloxetina es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina neuronal y un inhibidor débil de la recaptación de dopamina. La duloxetina no tiene afinidad significativa por los receptores dopaminérgicos, adrenérgicos, colinérgicos, histaminérgicos, opioides, de glutamato y GABA in vitro. La duloxetina no inhibe la monoaminoxidasa (MAO). La duloxetina experimenta un extenso metabolismo, pero no se ha demostrado que los principales metabolitos circulantes contribuyan significativamente en la actividad farmacológica de la duloxetina. En cuanto a sus propiedades la duloxetina tiene una vida media de eliminación de alrededor 12 horas (rango entre 8 y 17 horas) y su farmacocinética es proporcional a la dosis en el rango terapéutico. Por lo general, las concentraciones plasmáticas en el equilibrio (Steady - State) se logran luego de 3 días de dosificación. La eliminación de la duloxetina ocurre principalmente a través del metabolismo hepático que involucra a 2 isoenzimas del citocromo P450: la CYP2D6 y la CYP1A2. *Absorción y distribución:* se logra una buena absorción del clorhidrato de duloxetina si éste es administrado por vía oral. Existe un lapso de 2 horas y media hasta que empieza la absorción (lapso de T), las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) de duloxetina ocurrirán 6 horas después de la dosis. Los alimentos no afectan la  $C_{max}$  de duloxetina, pero retrasan el tiempo que lleva alcanzar las concentraciones pico de 6 a 10 horas y, disminuyen ligeramente la extensión de la absorción (ABC) en aproximadamente 10%. Existe un retraso de 3 horas en la absorción y un incremento de 1/3 en la depuración aparente de la duloxetina durante la noche en comparación con la mañana. El volumen de distribución aparente promedio es de alrededor 1640 l. La duloxetina está altamente unida (> 90%) a las proteínas en el plasma humano, uniéndose principalmente a la albúmina y a la glicoproteína ácida a -1. La unión de la duloxetina a las proteínas plasmáticas no se ve afectada por el deterioro renal o hepático. *Metabolismo y eliminación:* la biotransformación y la disposición de la duloxetina en humanos han sido determinadas después de la administración oral de la duloxetina marcada con  $^{14}C$ . La duloxetina constituye cerca del 3% del material total radiomarcado en el plasma, indicando que ésta experimenta un extenso metabolismo hacia numerosos metabolitos. Las principales vías de biotransformación de la duloxetina incluyen la oxidación del anillo naftilo, seguido de una conjugación y posterior oxidación. Tanto la CYP2D6 como la CYP1A2 catalizan la oxidación del anillo de naftilo in vitro. Los 2 principales metabolitos encontrados en el plasma y orina son el glucurónido conjugado de 4-hidroxi duloxetina y el sulfato conjugado de 5-hidroxi, 6-metoxi duloxetina. Muchos metabolitos adicionales han sido identificados en la orina, algunos de ellos sólo representaban vías menores de eliminación. Los principales metabolitos de circulación no son farmacológicamente activos. En la orina sólo se encuentran trazas (<1% de la dosis) de duloxetina sin cambio. La mayor parte (alrededor del 70%) de la dosis de duloxetina aparece en la orina como metabolitos de la duloxetina; cerca del 20% es excretado en las heces

#### XII.4.1.2.3.2.1 Indicaciones:

Debe administrarse en una sola dosis en la mañana y no se puede masticar o disolver. No se ha demostrado que dosis superiores a 60 mg por día brinden mayor beneficio. Algunos pacientes pueden iniciar el tratamiento con una dosis de 30 mg/día.

La duloxetina tiene las siguientes indicaciones:

##### XII.4.1.2.3.2.1.1 Episodios depresivos mayores:

##### XII.4.1.2.3.2.1.2 Tratamiento del dolor neuropático

diabético:

##### XII.4.1.2.3.2.1.3 Fibromialgia:

##### XII.4.1.2.3.2.1.4 Trastorno de ansiedad generalizado:

#### XII.4.1.2.3.2.2 Contraindicaciones:

No es recomendable dárselo a madres que están en período de lactación. Está contraindicado su uso concomitante con IMAOs. Además pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. No se recomienda el uso concomitante con la ingesta de alcohol.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**XII.4.1.2.3.2.3 Reacciones adversas:**

Dentro de las reacciones adversas más frecuentes se reportan:

**XII.4.1.2.3.2.3.1 Náuseas:**

Aproximadamente un 1.4 % de los pacientes presentan náusea que desaparece al disminuir la dosis.

**XII.4.1.2.3.2.3.2 Otros:**

Sequedad de boca, estreñimiento o diarrea, cansancio, hiporexia, somnolencia, cefalea y sudoración.

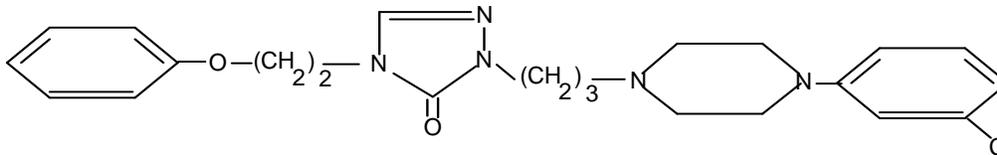
**XII.4.1.2.4 De la recaptación de serotonina y antagonista 5 HT<sub>2A</sub>:**

El único representante de este grupo en la actualidad es el nefazodone.

**XII.4.1.2.4.1 Nefazodone:**

Se absorbe rápidamente por vía oral, con concentraciones pico que se presentan entre 1 y 3 horas después de ingerida la dosis. Su disponibilidad sistémica varía entre 15 y 23 % (Internet Mental Health, nefazodone, página 1). El estado de equilibrio dinámico, se alcanza entre 3 y 4 días. El uso concomitante de alimentos, no modifica significativamente su biodisponibilidad. En los pacientes de la tercera edad aumenta su concentración plasmática por lo que se recomienda iniciar el tratamiento con una mitad de la dosis de un adulto.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Comercialmente se conoce con el nombre de Serzone® y se presenta en tabletas de 50, 100, 150, 200 y 250 mg. En Costa Rica no está disponible.

**XII.4.1.2.4.1.1 Indicaciones:**

Está indicado en las depresiones moderadas a severas. La dosis usual es de 50 a 100 mg bid. La dosis diaria máxima es de 600mg.

**XII.4.1.2.4.1.2 Contraindicaciones:**

Está contraindicado en los siguientes casos:

**XII.4.1.2.4.1.2.1 Uso concomitante de otras drogas:**

Los pacientes que están tomando concomitantemente carbamacepina, astemizol, cisapride e IMAO no deben ingerir concomitantemente el nefazodone. Tampoco se recomienda el uso concomitante con bebidas alcohólicas.

**XII.4.1.2.4.1.2.2 Hipersensibilidad al medicamento:**

Existen personas que por razones idiosincráticas no pueden ingerir el producto ya que no se sienten bien por lo que debe suspenderse su ingesta.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**XII.4.1.2.4.1.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas son las siguientes:

**XII.4.1.2.4.1.3.1 Cefalea:**

Se presentó en el 36 % de los pacientes que ingerían una dosis entre 300 y 600 mg por día. Si es muy intensa, debe suspenderse el tratamiento.

**XII.4.1.2.4.1.3.2 Somnolencia:**

Se presentó en el 25 % de los pacientes. Depende de la dosis a la que se administra el producto. Tiende a desaparecer con el tiempo ya que se produce tolerancia. Pueden usarse las otras medidas para combatir la somnolencia que producen otros psicofármacos.

**XII.4.1.2.4.1.3.3 Síntomas anticolinérgicos:**

Pueden presentar sequedad de boca, estreñimiento o diarrea y visión borrosa.

**XII.4.1.2.4.1.3.4 Náusea:**

Es otro síntoma que se presenta con bastante frecuencia. Si es muy intenso debe cambiarse el tratamiento.

Otras reacciones adversas menos frecuentes son: mareo, insomnio, astenia, agitación, aumento del apetito.

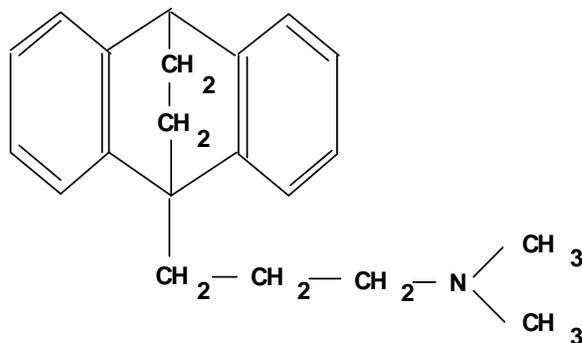
**XII.4.1.2.5 De la recaptación de norepinefrina:**

Son antidepresivos que específicamente bloquean la recaptación de norepinefrina. Existen dos medicamentos que se agrupan dentro de esta categoría y son la maprotilina y la reboxetina.

**XII.4.1.2.5.1 Maprotilina:**

La maprotilina es un antidepresivo que bloquea fuertemente la recaptación de la norepinefrina sin modificar sensiblemente la recaptación de serotonina. Posee efecto antihistamínico potente (Internet Mental Health, Monografía del Producto, página 1). Se absorbe bien por vía oral. Se une en un 88 % a las proteínas. Su vida media es relativamente prolongada siendo de 27,4 a 57,6 horas.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Comercialmente se conoce con el nombre de Ludiomil® y viene en tabletas de 10 y 25 mg.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

#### XII.4.1.2.5.1.1 Indicaciones:

La maprotilina tiene las siguientes indicaciones:

##### XII. 4.1.2.5.1.1.1 Depresiones endógenas:

Está indicado en todos los cuadros en donde existe depresión leve, moderada o severa, especialmente si presenta síntomas de ansiedad como son: nerviosismo, intranquilidad, irritabilidad, insomnio. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar reacciones adversas que van a opacar los resultados terapéuticos. Se debe iniciar el tratamiento con dosis pequeñas e ir las incrementando dependiendo de la respuesta clínica y la presencia de reacciones secundarias. Usualmente la dosis varía entre 75 y 150 mg / día, dividida en dos o tres tomas. La dosis máxima por día es de 200 mg en adultos y en adultos mayores es de 75 mg / día. Hay que evaluar al paciente periódicamente para ajustar la dosis. En este tipo de depresiones se recomienda administrarla durante un periodo mínimo de 6 meses. Cuando existe ideación suicida debe tenerse la precaución de no recetar grandes cantidades del medicamento que puedan ser ingeridas con fines suicidas.

Si la intensidad de la depresión llega a niveles psicóticos, se puede administrar conjuntamente con trifluoperazina (Stelazine ®), 5 mg tid.

La suspensión del tratamiento debe hacerse gradualmente ya que se pueden presentar síntomas de supresión.

##### XII.4.1.2.5.1.1.2 Trastorno bipolar en fase depresiva:

En estos casos debe usarse el Ludiomil ® en dosis similares a la depresión endógena.

##### XII.4.1.2.5.1.1.3 Trastorno esquizoafectivo:

En estos casos se presentan síntomas psicóticos asociados a trastornos afectivos. Si estos tienen características de una depresión, se puede prescribir Ludiomil ® 25 mg tid, asociado a antipsicóticos tipo clorpromazina en dosis de 300 a 500 mg / día o la trifluoperazina 5 o 10 mg tid.

#### XII.4.1.2.5.1.2 Contraindicaciones:

La maprotilina tiene algunas contraindicaciones como:

tes:

##### XII.4.1.2.5.1.2.1 Hipersensibilidad a sus componentes:

Existen personas que por factores constitucionales genéticamente determinados, pueden presentar hipersensibilidad a algunos de los componentes de su formulación y por lo tanto no deben consumir el medicamento.

##### XII.4.1.2.5.1.2.2 Epilepsia:

Puede bajar el umbral a las crisis convulsivas por lo que puede complicar el tratamiento de un epiléptico. En personas no epilépticas puede ocasionar convulsiones espontáneas.

##### XII.4.1.2.5.1.2.3 Embarazo y lactancia:

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres, especialmente durante los tres primeros meses de gestación. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

##### XII.4.1.2.5.1.2.4 Infarto reciente de miocardio:

La maprotilina puede disminuir la presión arterial por lo que puede complicar el manejo del paciente.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

#### XII.4.1.2.5.1.2.5 Personas que manejan máquinas peligrosas:

Debido a que puede producir somnolencia y disminuir el grado de alerta, se aconseja que se utilice con precaución en personas que manejan estas máquinas.

#### XII.4.1.2.5.1.2.6 Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o hipertrofia prostática:

La maprotilina puede producir efectos anticolinérgicos que pueden agravar estas condiciones.

#### XII.4.1.2.5.1.3 Reacciones adversas:

Las reacciones adversas con este producto son leves y transitorias.

#### XII.4.1.2.5.1.3.1 Efectos anticolinérgicos:

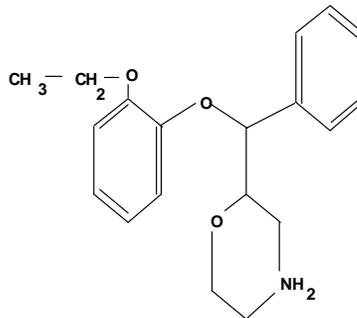
Se deben a su afinidad por el receptor muscarínico a la acetilcolina. Ocasiona síntomas como: sequedad de boca que se puede combatir mascando chicle de menta o tomando agua con frecuencia; obstrucción nasal que puede ocasionar voz nasal o ronquidos en las noches. Se combate con descongestionantes nasales como Afrín®, Otrivina®. Estreñimiento que se puede controlar ingiriendo alimentos que contengan abundante fibra como papaya, naranja, el salvado de trigo además de ingerir al menos 6 vasos de agua al día. Se han reportado casos de íleo paralítico con el uso de altas dosis de clomipramina. Crisis de glaucoma agudo por aumento súbito de la presión intraocular por lo que de inmediato debe ser referido a un oculista. Taquicardia refleja que puede llegar a ser de 110 latidos por minuto. Se puede corregir dando atenolol 100 mg al desayuno. Visión borrosa que mejora al disminuir la dosis.

Menos frecuentemente se pueden presentar: cansancio, fatiga, mareo, agitación, estados confusionales, insomnio, nerviosismo, hipotensión ortostática, temblor, vómito, crisis convulsivas.

#### XII.4.1.2.5.2 Reboxetina:

La reboxetina es un antidepresivo de uso reciente en clínica que es un inhibidor selectivo único de la noradrenalina, que tiene poca afinidad por los receptores de serotonina, dopamina, muscarínicos o adrenérgicos (Katona, página 204), lo que le confiere un perfil de reacciones adversas muy favorable. Se ha mencionado que tiene un efecto resocializador importante para lograr una mejor calidad de vida para el paciente.

Su fórmula estructural es la siguiente:



En Costa Rica se conoce con el nombre comercial de Edronax® y se presenta en tabletas de 4 mg.

#### XII.4.1.2.5.2.1 Indicaciones:

La reboxetina tiene las siguientes indicaciones:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

#### XII. 4.1.2.5.2.1.1 Depresiones endógenas:

Está indicado en todos los cuadros en donde existe depresión leve, moderada o severa, especialmente si presenta síntomas de inhibición como cansancio fácil, somnolencia, decaimiento y lentitud psicomotora. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar reacciones adversas que van a opacar los resultados terapéuticos. Se debe iniciar el tratamiento con dosis pequeñas e ir las incrementando dependiendo de la respuesta clínica y la presencia de reacciones secundarias. Usualmente la dosis varía entre 4 y 8 mg / día, dividida en dos tomas, preferentemente al desayuno y al almuerzo. La dosis máxima por día es de 12 mg en adultos. El máximo de su efecto terapéutico se alcanza a las 4 semanas de tratamiento. Hay que evaluar al paciente periódicamente para ajustar la dosis. En este tipo de depresiones se recomienda administrarla durante un periodo mínimo de 6 meses. En adolescentes y en adultos mayores debe iniciarse el tratamiento con dosis más bajas e irlo incrementando paulatinamente ya que estas personas poseen mayor inestabilidad del sistema nervioso vegetativo. Cuando existe ideación suicida debe tenerse la precaución de no recetar grandes cantidades del medicamento que puedan ser ingeridas con fines suicidas.

La suspensión del tratamiento debe hacerse gradualmente ya que se pueden presentar síntomas de supresión.

#### XII. 4.1.2.5.2.1.2 Déficit atencional del adulto:

Algunos adultos que han tenido un déficit atencional con hiperactividad en su niñez, llegan a la vida adulta presentando síntomas de este cuadro. Debido a que la noradrenalina es el neurotransmisor del sistema reticular activador ascendente, se cree que pudiera actuar de una manera similar al metilfenidato que se usa en niños. Las dosis son similares a las anteriores.

#### XII.4.1.2.5.2.2 Contraindicaciones:

La reboxetina tiene algunas contraindicaciones como:

##### XII.4.1.2.5.2.2.1 Hipersensibilidad a sus componentes:

Existen personas que por factores constitucionales genéticamente determinados, pueden presentar hipersensibilidad a algunos de los componentes de su formulación y por lo tanto no deben consumir el medicamento.

##### XII.4.1.2.5.2.2.2 Embarazo y lactancia:

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres, especialmente durante los tres primeros meses de gestación. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

##### XII.4.1.2.5.2.3 Reacciones adversas:

Las principales reacciones adversas son:

##### XII.4.1.2.5.2.3.1 Efectos anticolinérgicos:

Se deben a su afinidad por el receptor muscarínico a la acetilcolina. Ocasiona síntomas como: sequedad de boca que se puede combatir mascando chicle de menta o tomando agua con frecuencia. Estreñimiento que se puede controlar ingiriendo alimentos que contengan abundante fibra como papaya, naranja, el salvado de trigo además de ingerir al menos 6 vasos de agua al día. Taquicardia refleja que puede llegar a ser de 110 latidos por minuto. Se puede corregir dando atenolol 100 mg al desayuno. Visión borrosa que mejora al disminuir la dosis.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

**XII.4.1.2.5.2.3.2 Sobreestimulación del sistema ner-****vioso central:**

Se presenta con dosis altas o en personas sensibles con dosis usuales. Se puede encontrar: agitación, nerviosismo, temblor, sudoración, insomnio, taquicardia, hipertensión arterial, alucinaciones visuales y en casos extremos, ideas delirantes de tipo paranoide. En estos casos es preferible descontinuar el medicamento y usar otro antidepresivo. Si fuera muy intenso se pueden administrar benzodiazepinas para controlar el cuadro. Este efecto puede descompensar a pacientes que presentan un cuadro de esquizofrenia, especialmente de tipo paranoide.

**XII.4.1.2.5.2.3.3 Disfunción eréctil:**

En algunos pacientes se puede presentar este problema y si causa mucha incomodidad debe suspenderse el medicamento y utilizar otro antidepresivo.

Menos frecuentemente se pueden presentar: incontinencia o retención urinaria, hipotensión arterial, náusea, vómito, crisis de hipomanía.

**XII.4.2 PRECURSORES DE LA SÍNTESIS DE MONOAMINAS:**

Son las sustancias a partir de las cuales se sintetizan los neurotransmisores. Al tener una mayor oferta de precursores, las neuronas pueden sintetizar más cantidad de los mismos. Dentro de este grupo tenemos los siguientes:

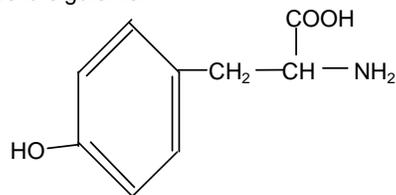
**XII.4.2.1 Precursores de la síntesis de catecolaminas:**

Son los precursores de las catecolaminas. Tenemos:

**XII.4.2.1.1 Tirosina:**

La tirosina es un precursor biosintético de la dopamina que se sintetiza a partir de la fenil alanina que es un aminoácido esencial que debe ser ingerido en la dieta. Su actividad como antidepresivo es poco potente por lo que se usa más como potencializador de otros antidepresivos más potentes (KAPLAN, 1995, página 1167). Al disponer de las sustancias necesarias para que la neurona sintetice la dopamina, la producción de esta última aumentará. Se considera un alimento y se puede obtener en las tiendas de macrobiótica.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se presenta en tabletas de 500m y la dosis usual es de 500 a 1.500 mg / día. Su efecto no se nota rápidamente ya que tiene que sintetizarse primero la dopamina por lo que no debe utilizarse en pacientes agudamente deprimidos.

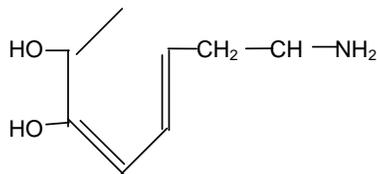
**XII.4.2.1.2 L-Dopa:**

Constituye otro precursor de la dopamina. Se ha visto que es efectivo en algunos pacientes deprimidos (Kaplan, 1995, página 1167). Se considera que tiene más efectos psicoactivos que la tirosina. Se ha usado extensamente para el tratamiento de los pacientes con Enfermedad de Parkinson.

Su fórmula estructural es la siguiente:



~~Dr. Carlos E. Zoch Zannini~~



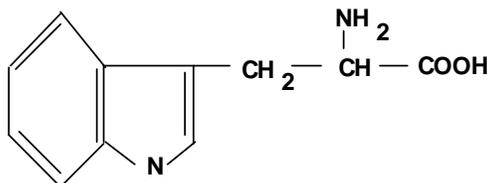
Se conoce comercialmente con el nombre de Prolopa®. La Prolopa® contiene 200 mg de L-dopa y 5 mg de benserazida que es un inhibidor de la dopa descarboxilasa. La dosis usual es de 1 a 3 comprimidos por día (ROSENSTEIN, PLM, página 749). Su efecto activador se aprecia desde las primeras dosis por lo que puede producir insomnio, agitación y nerviosismo. Potencializa el efecto de otras sustancias simpaticomiméticas.

#### XII.4.2.1 Precursores de la síntesis de indolaminas:

##### 4.2.1.1 Triptofano:

Es un precursor de la serotonina por lo que su administración aumenta la disponibilidad de esta última (Kaplan 1995, página 2127). En vista de esto, se comenzó a utilizar como un inductor del sueño y posteriormente para potencializar el efecto de los antidepresivos. Hace unos años, se comenzó a utilizar en dosis muy altas ya que se vende en las tiendas de alimentos. Esto ocasionó un síndrome de eosinofilia y mialgia por lo que fue retirado del mercado pero últimamente ha vuelto a estar disponible. Atraviesa la barrera hematoencefálica en donde es captado por las neuronas serotoninérgicas que lo convierten en serotonina.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se presenta en tabletas de 500 mg y la dosis como potencializador de los antidepresivos es de 500 a 1.500 mg / día. Su efecto secundario más frecuente es náusea.

#### XII.4.3 Inhibidores de la destrucción de monoaminas:

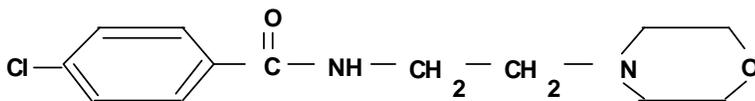
Su mecanismo de acción es a través de una inhibición de la destrucción de monoaminas con lo que se logra que permanezcan más tiempo en el espacio sináptico, aumentando la disponibilidad de las mismas, corrigiendo el déficit funcional que se presenta en las depresiones.

En Costa Rica tenemos un solo representante de este grupo.

##### XII.4.3.1 Moclobemide:

Es un inhibidor de corta acción sobre la MAO A y es reversible lo que significa que la MAO que ha estado inhibida, al disminuir el medicamento, vuelve a ejercer sus funciones y no tiene que sintetizarse nuevamente como ocurría con los primeros IMAO. La concentración plasmática pico se logra entre 0,5 y 3,5 horas. La vida media de eliminación es de 1,5 horas.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se presenta con el nombre comercial de Aurorix® y viene en tabletas de 150 mg.

#### XII.4.3.1.1 Indicaciones:

El moclobemide tiene las siguientes indicaciones:

##### XII. 4.3.1.1.1 Depresiones endógenas:

Está indicado en todos los cuadros en donde existe depresión leve, moderada o severa, especialmente si presenta síntomas de ansiedad como son: nerviosismo, intranquilidad, irritabilidad, insomnio. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar reacciones adversas que van a opacar los resultados terapéuticos. Se debe iniciar el tratamiento con dosis pequeñas e ir las incrementando dependiendo de la respuesta clínica y la presencia de reacciones secundarias. Usualmente la dosis varía entre 150 y 450 mg / día, dividida en una, dos o tres tomas. La dosis máxima por día es de 600 mg en adultos. Hay que evaluar al paciente periódicamente para ajustar la dosis. En este tipo de depresiones se recomienda administrarla durante un periodo mínimo de 6 meses. Cuando existe ideación suicida debe tenerse la precaución de no recetar grandes cantidades del medicamento que puedan ser ingeridas con fines suicidas.

##### XII.4.3.1.1.2 Depresiones orgánicas:

Se ha visto que en depresiones asociadas a demencia multi infarto o de tipo Alzheimer da buen resultado. Las dosis son ligeramente menores que en las depresiones endógenas.

#### XII.4.3.1.2 Contraindicaciones:

El moclobemide tiene algunas contraindicaciones como:

##### XII.4.3.1.2.1 Hipersensibilidad a sus componentes:

Existen personas que por factores constitucionales genéticamente determinados, pueden presentar hipersensibilidad a algunos de los componentes de su formulación y por lo tanto no deben consumir el medicamento.

##### XII.4.3.1.2.2 Uso simultáneo de antidepresivos tricíclicos:

El uso concomitante de un inhibidor de la mono amino oxidasa y un antidepresivo tricíclico puede ocasionar reacciones hipertensivas severas, hiperactividad, hiperpirexia, espasticidad y en casos serios puede llevar a la muerte. Se recomienda suspender los ATC 14 días antes de iniciar el moclobemide.

##### XII.4.3.1.2.3 Embarazo y lactancia:

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres, especialmente durante los tres primeros meses de gestación. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

##### XII.4.3.1.2.4. Infarto reciente de miocardio:

El moclobemide puede elevar la presión arterial por lo que puede complicar el manejo del paciente.

##### XII.4.3.1.2.5 Personas que manejan máquinas peligrosas:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Debido a que puede producir somnolencia y disminuir el grado de alerta, se aconseja que se utilice con precaución en personas que manejan estas máquinas.

#### XII.4.3.1.3 Reacciones adversas:

Las reacciones adversas pueden ser:

##### XII.4.3.1.3.1 Cefalea:

Se presenta en el 8 % de los casos (Internet Mental Health, Monografía del Producto, página 6). Se puede administrar acetaminofén 500 mg tid si es muy intensa.

##### XII.4.3.1.3.2 Insomnio:

Se presenta en el 7,3 % de los casos. Se puede combatir con zolpidén 10 mg hs.

Menos frecuentemente se pueden presentar: temblor, náusea, agitación, inquietud, estreñimiento, boca seca, taquicardia, sudoración.

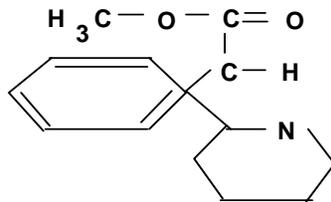
#### XII.4.4 Liberadores de monoaminas:

Actúan aumentando la liberación de serotonina, noradrenalina y dopamina. En Costa Rica el único representante de este grupo es el metilfenidato.

##### XII.4.4.1 Metilfenidato:

El metilfenidato es un derivado piperidínico de la anfetamina. Se absorbe rápidamente por vía oral. Alcanza un pico plasmático a las 2 horas de haberlo ingerido y tiene una vida media de 2 a 3 horas. La concentración en el cerebro es mayor que la plasmática. Se metaboliza casi completamente en el hígado por lo que prácticamente no se elimina inalterada por la orina. El principal metabolito es el ácido ritalínico, de donde deriva el nombre comercial que le da la Compañía Novartis.

Su fórmula estructural es la siguiente



En nuestro país se conoce con el nombre comercial de Ritalina ® y viene en tabletas de 10 mg cada una y en cajas de 30 unidades. Requiere receta de estupefacientes para su despacho.

##### XII.4.4.1.1 Indicaciones:

Como tratamiento de los trastornos depresivos tiene las siguientes indicaciones:

###### XII.4.4.1.1.1 Trastornos depresivos en adultos mayores:

En los adultos mayores deprimidos, especialmente si predominan los síntomas de astenia, que tienen una enfermedad física concomitante, el uso de metilfenidato a las dosis de 10 a 20 mg / día es bastante efectivo con la ventaja de que produce relativamente pocas reacciones secundarias.

###### XII.4.4.1.1.2 Trastornos depresivos con síntomas de pseudodemencia:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

En pacientes deprimidos con muchas fallas en la memoria y especialmente si son adultos mayores, el uso de metilfenidato les ayuda para ambos problemas. La dosis usual en estos casos es de 10 a 20 mg / día.

#### **XII.4.4.1.1.3 Potencialización de antidepresivos:**

Cuando un antidepresivo ha fallado en su efecto terapéutico o la depresión no ha remitido completamente, se puede potencializar si se le agrega conjuntamente metilfenidato a la dosis de 10 a 20 mg / día.

#### **XII.4.4.1.2 Contraindicaciones:**

Las principales contraindicaciones del metilfenidato son:

##### **XII.4.4.1.2.1 Hipersensibilidad a sus componentes:**

Existen personas que por factores constitucionales genéticamente determinados, pueden presentar hipersensibilidad a algunos de los componentes de su formulación y por lo tanto no deben consumir el medicamento.

##### **XII.4.4.1.2.2 Angina pectoris:**

En estos casos la acción inotrópica positiva de este medicamento puede agravar la condición del paciente.

##### **XII.4.4.1.2.3 Taquiarritmias:**

El metilfenidato puede aumentar este problema.

##### **XII.4.4.1.2.4 Síndrome de Tourette:**

Los tiques pueden aumentar.

##### **XII.4.4.1.2.5 Glaucoma de ángulo estrecho:**

Puede desencadenarse una crisis glaucomatosa aguda por aumento súbito de la presión intraocular.

##### **XII.4.4.1.2.6 Niños menores de 6 años:**

En esta población no se ha establecido la eficacia y seguridad del producto.

##### **XII.4.4.1.2.7 Embarazo y lactancia:**

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres, especialmente durante los tres primeros meses de gestación. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

#### **XII.4.4.1.3 Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas más frecuentes son:

##### **XII.4.4.1.3.1 Estimulación del sistema nervioso:**

En personas muy sensibles o con dosis altas, se pueden presentar síntomas de sobre estimulación del sistema nervioso central como: temblor, insomnio, nerviosismo, sudoración, taquicardia, aumento de la sensibilidad de los sentidos, especialmente el oído y el tacto, alucinaciones visuales y hasta cuadros psicóticos. Se puede controlar disminuyendo la dosis o administrando una benzodiacepina.

##### **XII.4.4.1.3.2 Hipertensión arterial:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Las cifras de presión arterial pueden elevarse con el uso del metilfenidato. Si esto ocurriera, lo mejor es suspender el tratamiento.

#### XII.4.4.1.3.3 Farmacodependencia:

Existen personas predispuestas para desarrollar adicciones. En estos casos no se debe usar el metilfenidato ya que se puede presentar el problema. Si se observa que el paciente demanda dosis cada vez mayores, debe suspenderse el tratamiento.

Menos frecuentemente se puede presentar: Mareo, somnolencia, cefalea, convulsiones, exacerbaciones de tic previo, náusea, dolores abdominales, taquicardia, reacciones alérgicas.

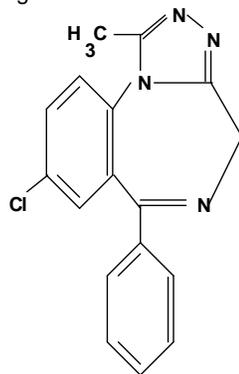
#### XII.4.5 Potencializadores del GABA:

Actúan potencializando al GABA por lo que se conocen como ansiolíticos. Su efecto terapéutico se debe a su componente estructural de un anillo imidazol.

##### XII.4.5.1 Alprazolán:

Es una benzodiazepina que tiene en su fórmula estructural un anillo triazolo lo que le confiere un ligero efecto antidepresivo. Tiene una duración de acción corta por lo que puede utilizarse en personas de la tercera edad o aquellas con hepatopatías ya que se elimina más rápidamente. Cuando se administra en tres tomas al día, el estado estable se alcanza a los 7 días. Sus metabolitos se eliminan principalmente por la orina. Su degradación a nivel hepático es por oxidación dando metabolitos activos que se presentan sólo en cantidades pequeñas en el plasma. El 80 % va ligado a las proteínas plasmáticas

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce comercialmente con el nombre de: Tafil® y viene en tabletas de 0,25, 0,50 y 1,00 mg. También se produce con el nombre de Ansiolit® que viene sólo en tabletas de 0,5 mg. Su despacho requiere de receta de psicotrópicos. En Norteamérica se conoce con el nombre de Xanax®.

##### XII.4.5.1.1 Indicaciones:

El alprazolán tiene las siguientes indicaciones como antidepresivo:

##### XII.3.1.2.1.1 Depresiones mixtas de intensidad leve a moderada:

Está indicado en todos los cuadros en donde existe depresión leve a moderada, especialmente si presenta síntomas de ansiedad como son: nerviosismo, intranquilidad, irritabilidad, insomnio. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la respuesta clínica para evitar reacciones adversas que van a opacar los resultados terapéuticos. Se debe iniciar el tratamiento con dosis pequeñas e ir las incrementando dependiendo de la respuesta clínica y la presencia de reacciones secundarias. Usualmente la dosis varía entre 0,75 y 3,0 mg / día, dividida en dos o tres tomas. La dosis máxima por día es de 3 mg. Se

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

requiere de receta de psicotrópicos para su despacho. Debe evitarse el uso continuo para no generar una habituación. Hay que evaluar al paciente periódicamente para ver si se le puede disminuir la dosis. Si no existe una buena respuesta al tratamiento debe cambiarse por un antidepresivo más potente.

#### **XII.4.5.1.2 Contraindicaciones:**

El producto generalmente es bien tolerado, sin embargo tiene las siguientes contraindicaciones:

##### **XII.4.5.1.2.1 Hipersensibilidad a otras benzodiazepinas:**

Cuando existe hipersensibilidad a otras benzodiazepinas, es muy probable que se desarrollen reacciones cruzadas con otros representantes de este grupo de medicamentos, por lo que no debe administrarse cuando exista este precedente.

##### **XII.4.5.1.2.2 Embarazo y lactancia:**

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres.

##### **XII.4.5.1.2.3 Glaucoma de ángulo estrecho:**

Se pueden precipitar crisis de glaucoma agudo debido a los efectos anticolinérgicos de esta sustancia por lo que su uso está contraindicado en pacientes portadores de esta enfermedad.

##### **XII.4.5.1.2.4 Pacientes con miastenia gravis:**

Al igual que todas las benzodiazepinas, el alprazolán tiene efecto miorelajante por lo que se agravarían los síntomas de una miastenia gravis.

##### **XII.4.5.1.2.5 Adultos mayores o personas con daño estructural cerebral:**

En estos casos se pueden presentar complicaciones como ataxia, confusión mental, caídas y desorientación por lo que su uso debe hacerse con mucha precaución.

#### **XII.4.5.1.3 Reacciones adversas:**

Dependen de la sensibilidad de los pacientes, de la intensidad de la psicopatología y de la dosis del producto. Las más frecuentes son:

##### **XII.4.5.1.3.1 Somnolencia:**

Es la reacción adversa más frecuente. Generalmente se presenta al inicio del tratamiento y tiende a desaparecer. Depende de la dosis a la que se le administre al paciente. Se puede utilizar un estimulante suave del sistema nervioso central como café o té lo que la va a contrarrestar sin quitarle el efecto ansiolítico.

##### **XII.4.5.1.3.2 Mareo:**

Está relacionado con el anterior. Hay que hacer la diferencia de si es un síntoma de la misma ansiedad o es una reacción adversa ya que las dos alternativas se pueden presentar. Usualmente tiende a desaparecer con la reducción de la dosis.

##### **XII.4.5.1.3.3. Efectos anticolinérgicos:**

Las benzodiazepinas en general, poseen afinidad por el receptor muscarínico de la acetilcolina lo que se traduce en clínica por síntomas como: sequedad de boca, obstrucción nasal, estreñimiento, visión borrosa y taquicardia. Al disminuir la dosis tienden a desaparecer.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Menos frecuentemente se pueden presentar: cefalea, dismetría, lenguaje arrastrado, reacciones paradójicas, trastornos del sueño, letargia, cansancio, debilidad muscular, hipotensión arterial, incontinencia urinaria y fecal.

#### XII.4.6 Potencializadores del receptor postsináptico:

El mecanismo de acción es la disminución del umbral excitatorio del receptor postsináptico con lo que se logra una mayor estimulación con la misma cantidad de neurotransmisor.

Un representante de este grupo es la hormona tiroidea, que debe considerarse como opción terapéutica en los pacientes deprimidos rebeldes a tratamiento.

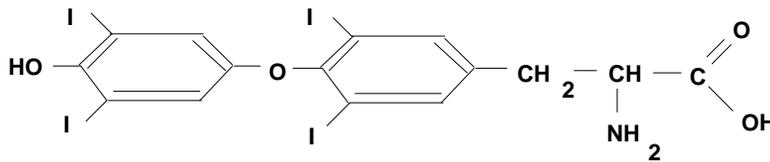
El mecanismo de acción es la disminución del umbral excitatorio del receptor postsináptico con lo que se logra una mayor estimulación con la misma cantidad de neurotransmisor.

Un representante de este grupo es la hormona tiroidea, que debe considerarse como opción terapéutica en los pacientes deprimidos rebeldes a tratamiento.

##### XII.4.6.1 Hormona tiroidea:

Se ha utilizado desde hace mucho tiempo para el tratamiento sustitutivo del hipotiroidismo. Se han hecho estudios que revelan su efecto terapéutico potencializador de los antidepresivos al disminuir el umbral de los receptores postsinápticos.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se presenta comercialmente con el nombre de Litroxina ® en tabletas conteniendo 0,1 mg de levotiroxina.

##### XII.4.6.1.1 Indicaciones:

En psiquiatría tiene pocas indicaciones.

##### XII.4.6.1.1.1 Potencialización de antidepresivos:

Se ha visto que cuando se administra conjuntamente con un antidepresivo se potencializa la acción terapéutica de este último. Usualmente se requieren dosis bajas del orden de 1 tableta al desayuno o 1 tableta bid durante un tiempo de seis meses y luego se suspende para que la glándula normalice su funcionamiento.

##### XII.4.6.1.2 Contraindicaciones:

Tiene pocas contraindicaciones. Entre ellas están:

##### XII.4.6.1.1.1 Hipertensión arterial:

En estos casos, la hormona tiroidea puede aumentar la presión arterial aún más.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

**XII.4.6.1.1.2 Insuficiencia cardiaca:**

En el cardiópata, se puede alterar más el funcionamiento cardiaco por lo que no se recomienda.

**XII.4.6.1.3 Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas más frecuentes son:

**XII.4.6.1.3.1 Taquicardia:**

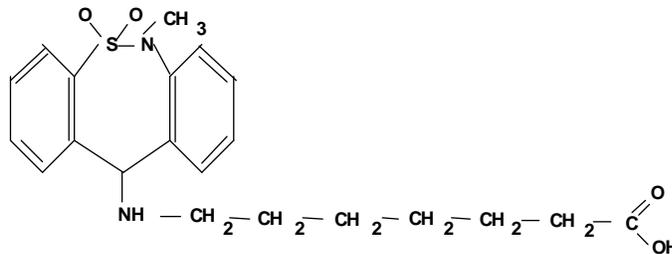
Se debe al efecto estimulante sobre la actividad simpática del corazón. Usualmente es suficiente con disminuir la dosis.

**XII.4.6.1.3.2 Pérdida de peso:**

Puede constituir una evidencia de que la dosis está alta y hay que bajarla.

**XII.4.6.2 Tianeptino:**

El otro es el tianeptino (Stablón®) que se ha dicho que facilita la recaptación de la serotonina y que baja el umbral del receptor postsináptico. Tiene un efecto sedante y una potencia antidepresiva débil.



El tianeptino se conoce con el nombre comercial de Stablón® y se presenta en tabletas de 12,5 mg.

**XII.4.6.2.1 Indicaciones:**

Las principales indicaciones son:

**XII.4.6.2.1.1 Depresiones con ansiedad:**

En este grupo de deprimidos tiene una buena indicación. Sin embargo su potencia antidepresiva es moderada por lo que no se recomienda en depresiones severas. La dosis usual es de 1 tableta bid o tid. En personas de la tercera edad es bien tolerado por lo que se recomienda a una dosis de 1 tableta bid.

**XII.4.6.2.1.2 Alcoholismo:**

En el alcoholismo, especialmente cuando se presentan concomitantemente síntomas depresivos se recomienda a una dosis de 1 tableta tid o qid.

**XII.4.6.2.2 Contraindicaciones:**

El Stablón® está contraindicado en los siguientes casos:

**XII.4.6.2.2.1 Niños menores de 15 años:**

En este grupo etario no se ha establecido su seguridad por lo que no se recomienda.

**XII.4.6.2.2.2 Embarazo y lactancia:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

No existen suficientes evidencias para garantizar su seguridad durante el embarazo. Puede atravesar la barrera láctea por lo que no se recomienda que sea administrado a madres lactando.

#### XII.4.6.2.2.3 Uso concomitante con IMAO:

Al administrarse conjuntamente puede presentarse reacciones indeseables como cefalea, mareo e hipertensión arterial.

#### XII.4.6.2.3 Reacciones adversas:

Son raros y generalmente benignos. Entre ellos se mencionan: gastralgias, náusea, vómito, vértigo, cefalea, estreñimiento, somnolencia, insomnio, sequedad de boca. El otro es el tianeptino (Stablón) que se ha dicho que facilita la recaptación de la serotonina y que baja el umbral del receptor postsináptico. Tiene un efecto sedante y una potencia antidepresiva débil.

#### XII.4.7 Modificadores del ambiente iónico:

Actúan estabilizando a la membrana neuronal. El único representante de este grupo es el litio.

##### XII.4.7.1 Carbonato de litio:

El litio fue descubierto en 1817 por un químico sueco llamado Arfwedson al analizar un mineral conocido con el nombre de petalita. Lo denominó litio por la palabra griega "lithos" que significa piedra. Posteriormente se ha visto que no es exclusivo del reino mineral sino que también se encuentra, aunque en menor cantidad en algunos tejidos de plantas y animales. En el hombre, usualmente no se detecta. A principios de este siglo, el litio se usó en metalúrgica y en cerámica especialmente por ser el elemento metálico más liviano y sus aleaciones tienen poco peso. También se utilizó en sistemas de refrigeración y como aditivo de lubricantes. Ha sido empleado en procesos de fusión y fisión nucleares y en la construcción de la bomba de hidrógeno.

En medicina se comenzó a utilizar como tratamiento para la gota en la forma de sulfato de litio en el entendido de que el urato de litio era más soluble que el de sodio pero las dosis necesarias eran demasiado altas.

Posteriormente se usó el bromuro de litio como anticonvulsivante durante un tiempo corto porque fue sustituido por otros medicamentos más efectivos y más seguros.

En 1940 comenzó a utilizarse como cloruro de litio en sustitución de la sal de mesa corriente en pacientes cardíacos e hipertensos. Pero ya en 1949 había suficiente información para afirmar que era tóxico y algunos pacientes llegaron a fallecer por esta causa. Posteriormente se vio que al restringir el sodio, el litio se eleva desmesuradamente.

Esto ocasionó que en ese año, se prohibiera el uso de litio en medicina.

Sin embargo, en ese mismo año de 1949, Cade en Australia, demostró que el carbonato de litio tenía propiedades psicoactivas y que era capaz de controlar crisis maniacoalé. Estas experiencias fueron vistas con mucho recelo y no se ampliaron.

En 1954, un investigador danés, Mogens Schou, describió un método sencillo para determinar la concentración sanguínea de litio usando un fotómetro de llama. Esto reactivó el interés en el litio ya que era uno de los pocos psicofármacos que podían cuantificarse en sangre, lo que le daba una mayor seguridad a la dosis a que se debía recomendar. Esto hizo que se hicieran trabajos de investigación con el carbonato de litio.

En 1963, Maggs en Inglaterra, publica un estudio con control de placebo y establece la eficacia del litio en los estados maniacoalé.

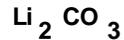
**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

En 1968, Fieve, un psiquiatra del New York State Psychiatric Institute, confirma la eficacia del litio que se había hecho patente en estudios anteriores.

En 1970, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos aprueba el uso clínico de este medicamento y a raíz de esto, comienza una gran cantidad de investigaciones tratando de establecer todas las posibilidades terapéuticas. Se ha producido una gran cantidad de publicaciones y en todas se confirma su eficacia en la manía pero también se hace énfasis en que su empleo es delicado, ya que el margen de seguridad (diferencia entre la dosis efectiva y la dosis tóxica) es pequeño y que deben hacerse determinaciones sanguíneas periódicas.

El carbonato de litio tiene para las compañías farmacéuticas poco interés ya que no se puede patentar por ser una sustancia natural y además su procedimiento de obtención es barato, lo que le resta interés económico.

Su fórmula química es la siguiente:



#### XII.4.7.1.1 Indicaciones:

Las principales indicaciones del litio como antidepresivo son:

##### XII.4.7.1.1.1 Trastorno afectivo bipolar:

En los pacientes que presentan cuadros maniacaes, debido al período de latencia que tiene este ión, se recomienda el uso de antipsicóticos como inicio del tratamiento ya que actúan más rápidamente, y cuando están en remisión parcial, se les inicia el tratamiento con litio. Se recomienda comenzar con 1 tableta de carbonato de litio de 300 mg cada 12 horas, hacer litemia a los 8 días y luego ajustar la dosis. Corrientemente se requieren de 4 a 6 tabletas por día para lograr dosis terapéuticas. Una vez que el paciente se ha estabilizado, se recomienda disminuir la dosis de los antipsicóticos ya que se ha visto que su asociación con litio aumenta las posibilidades de extrapiramidalismo y reacciones tóxicas. La efectividad en los cuadros maniacaes es del 80% (Schou, 1997, Pág. 16) En las fases depresivas de esta enfermedad, su eficacia es mucho menor, en el orden del 40 % (Schou, 1997, Pág. 17) Sin embargo, se ha determinado que el litio potencializa la acción de los antidepresivos y su uso concomitante los puede beneficiar.

Como tratamiento profiláctico de las recaídas de un cuadro maniacaal, se ha visto que es más efectivo que el placebo (Schou, 1997, Pág. 10) Si el litio no se tolerara debido a reacciones adversas, la segunda alternativa de tratamiento profiláctico, sería la carbamacepina (Schou, 1997, Pág. 10)

Además, el litio previene el aceleramiento que se puede producir en un M-D en fase depresiva cuando se utilizan antidepresivos.

##### XII.4.7.1.1.2 Potencialización de antidepresivos:

Se ha visto que pacientes que están tomando antidepresivos tricíclicos y no se logra una buena respuesta, pueden mejorar si se le agrega al tratamiento litio 300 mg bid (Heninger, 1983)

#### XII.4.7.1.2 Contraindicaciones:

##### XII.4.7.1.2.1 Hipotiroidismo:

En estos pacientes el uso de litio puede acentuar el problema ya que por su efecto sobre el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, disminuye la producción de TRH, TSH y T<sub>4</sub>.

##### XII.4.7.1.2.2 Embarazo:

No se debe administrar a mujeres embarazadas ya que se ha visto que produce anomalías congénitas en un 9.1%. Además, es capaz de producir hipotiroidismo en el recién nacido. Como se elimina por la leche materna, tampoco es recomendable para madres que estén amamantando a sus hijos.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**XII.4.7.1.2.3 Insuficiencia renal:**

Cualquier enfermedad que ocasione una disminución en la capacidad filtradora del riñón, se considera una contraindicación para litio ya que en caso de una intoxicación, es la vía principal de eliminación.

**XII.4.7.1.2.4 Depresiones severas o antecedentes de suicidio serios:**

Debe usarse con mucha cautela ya que una ingesta suicida de este medicamento generalmente produce la muerte porque su margen de seguridad es pequeño.

**XII.4.7.1.2.5 Epilepsias o con disrritmias cerebrales severas:**

No se recomienda su uso ya que puede ocasionar crisis convulsivas por una baja en el umbral a las mismas.

**XII.4.7.1.2.6 Pacientes que viven lejos**

A los que se le hace difícil los controles periódicos o el acceso a un centro hospitalario adecuado en donde manejar un posible cuadro de intoxicación.

**XII.4.7.1.2.7 Paciente con tendencia a automedicarse**

En estos casos es imposible ajustarle una dosis apropiada.

**XII.4.7.1.2.8 Presencia de gastritis severa o úlcera gástrica sangrante**

Ya que puede exacerbar ambas condiciones.

**XII.4.7.1.2.9 Pacientes que están recibiendo tratamiento con digitálicos**

Ya que el litio puede disminuir el nivel de potasio intracelular por substitución del mismo y dar lugar a intoxicaciones.

**XII.4.7.1.3 Reacciones adversas:****XII.4.7.1.3.1 Gastritis:**

Se recomienda tomar el litio después de las comidas o fraccionando en 4 tomas por día, para evitar esta complicación, que puede originar un cuadro crónico acompañado de anorexia, pérdida de peso importante y desnutrición. En las gastritis agudas el uso de antiácido reduce este problema.

**XII.4.7.1.3.2 Temblor:**

Generalmente es fino y se siente más que se aprecia visualmente. El uso de propranolol (Inderal®) en dosis de 40 a 80 mg por día reduce estas molestias.

**XII.4.7.1.3.3 Aumento de la frecuencia al orinar:**

Esto se observa generalmente al inicio del tratamiento y se debe a una liberación disminuida de hormona ADH por la hipófisis posterior. En la mayoría de los casos, cede espontáneamente.

**XII.4.7.1.3.4 Nefritis intersticial:**

Hace 40 años, en que se comenzó a utilizar el litio con más frecuencia, se consideraba la nefritis intersticial como una reacción adversa frecuente y que conducía a una insuficiencia renal progresiva. Sin embargo recientemente (Schou 1997, Pág. 22)

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**XII.4.7.1.3.5 Diarrea o heces semisólidas:**

Se debe a que el litio bloquea la absorción de agua en el intestino delgado. Generalmente es poco severa y cede espontáneamente. Si fuera muy severa, hay que suspender el tratamiento.

**XII.4.7.1.3.6 Hipotiroidismo:**

Se presenta aproximadamente en el 10% de los pacientes que reciben litio en forma crónica. El tratamiento consiste en dar terapia sustitutiva.

**XII.4.7.1.3.7 Bocio:**

Se presenta en el 4% de los pacientes y se debe a que ante una disminución de T<sub>4</sub>, la hipófisis produce un aumento de TSH. Al dar T<sub>4</sub> sintética, el problema desaparece.

**XII.4.7.1.3.8 Mareos:**

A veces constituye un síntoma inicial de una intoxicación pero a veces se presenta con cifras de litemia normales en cuyo caso el uso de difenidol (Vontrol) en dosis de 1 tab de 25 mg tid puede remitir las molestias.

**XII.4.7.1.3.9 Hiperparatiroidismo:**

Es una rara reacción en pacientes que toman litio en forma crónica. Cuando se detecta, se recomienda suspender el tratamiento.

**XII.4.7.1.3.10 Signos neurológicos:**

Se han descrito algunas anomalías neurológicas durante el tratamiento a largo plazo con litio como: parálisis del sexto par craneal (Slonin, 1985)

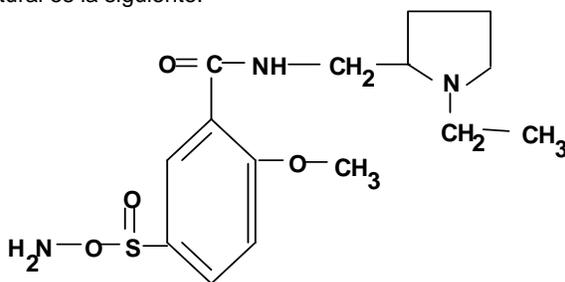
**XII.4.8 Antidepresivos bloqueadores del receptor dopaminérgico:**

Son sustancias que tienen una acción dual. A dosis bajas son antidepresivos y a dosis altas son antipsicóticos. Dentro de este grupo tenemos:

**XII.4.8.1 Sulpiride:**

Es una benzamida sustituida que guarda relación con la metoclopramida. Tiene efecto sedante y una potencia antidepresiva intermedia.

Su fórmula estructural es la siguiente:



El sulpiride es comercializado con el nombre de patente de Tepavil® que se presenta únicamente en tabletas de 50 mg. Otro nombre comercial es el Dogmatil® que se presenta en cápsula de 50 mg, tabletas de 200 mg, jarabe conteniendo 25 mg / cucharadita y ampollas con 100 mg para uso IM.

**XII.4.8.1.1 Indicaciones:**

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Las principales indicaciones del sulpiride son:

#### **XII.4.8.1.1.1 Depresiones leve a moderada:**

En este tipo de depresiones el sulpiride tiene un buen efecto terapéutico con pocos efectos secundarios. Sin embargo, en las depresiones severas es preferible utilizar un antidepresivo más potente. Tiene un ligero efecto sedante por lo que también controla los síntomas ansiosos. La dosis usual es de 50 mg bid o tid. La dosis diaria máxima para estos casos es de 300 mg.

#### **XII.4.8.1.1.2 Trastornos psicossomáticos:**

El sulpiride, por tener familiaridad química con la metoclopramida (Plasil®) que es un regulador de la motilidad gástrica e intestinal, está indicado en los casos de gastritis y colitis de tipo nervioso. La dosis usual en estos casos es de 50 a 100 mg / día.

#### **XII.4.8.1.1.3 Síndrome premenstrual:**

El síndrome premenstrual consiste en síntomas depresivos leves, ansiedad, irritabilidad que se presentan antes de la menstruación en algunas mujeres. La dosis usual es de 50 a 100 mg / día una semana antes de la menstruación.

#### **XII.4.8.1.2 Contraindicaciones:**

Las principales contraindicaciones del sulpiride son:

##### **XII.4.8.1.2.1 Feocromocitoma:**

En estos casos pueden presentarse hipotensiones arteriales acentuadas por lo que no se recomienda su uso.

##### **XII.4.8.1.1.2 Uso concomitante de alcohol:**

En estos casos se pueden presentar interacciones con reacciones imprevisibles por lo que no se debe utilizar en pacientes alcohólicos que están en crisis.

##### **XII.4.8.1.1.3 Personas sensibles al efecto extrapiramidal de los antipsicóticos:**

El sulpiride puede producir síntomas de extrapiramidalismo en personas sensibles por lo que no se recomienda su uso en personas que han tenido estos efectos con los antipsicóticos. Dentro de esta categoría deben incluirse las personas de la tercera edad.

##### **XII.4.8.1.1.4 Embarazo y lactancia:**

Aunque no está totalmente contraindicado en el embarazo debe usarse en dosis pequeñas y suspenderlo ocho días antes de la fecha probable de parto para evitar efectos en el recién nacido (PLM, página 279).

#### **XII.4.8.1.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas:

##### **XII.4.8.1.3.1 Síndrome extrapiramidal:**

Se caracteriza por: temblor, rigidez muscular, falta de expresividad facial, movimientos lentos al caminar. Se puede presentar aún con dosis bajas del medicamento, en cuyo caso hay que suspenderlo.

##### **XII.4.8.1.3.2 Hiperprolactinemia:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Se debe a su efecto bloqueador de los receptores dopaminérgicos hipotalámicos. Se va a manifestar por galactorrea, amenorrea, ciclos anovulatorios y frigidez en la mujer y ginecomastia e impotencia en el hombre. Si se presenta en mujeres jóvenes es preferible suspender la medicación.

#### XII.4.8.1.3.3 Hipotensión ortostática:

Se va a manifestar por sensación de desmayo y visión nublada al ponerse de pie súbitamente. Si la presión arterial sistólica desciende más de 20 mm de mercurio o la diastólica más de 10 mm es preferible suspender el medicamento.

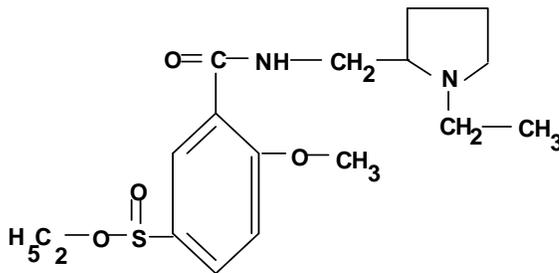
#### XII.4.8.1.3.4 Somnolencia:

Generalmente es poco intensa y cede después de 2 semanas de tratamiento. Puede administrarse un estimulante débil del sistema nervioso central como cafeína (1 taza de café o un té con dos bolsitas), sin neutralizar el efecto antidepresivo.

#### XII.4.8.2 Amisulpride:

El amisulpride a dosis bajas, se une selectivamente a los autorreceptores presinápticos reforzando la transmisión dopaminérgica, favoreciendo la recuperación del paciente deprimido. A dosis altas bloquea a los receptores D<sub>3</sub> y D<sub>2</sub>, lográndose una acción antipsicótica. Su perfil de efectos secundarios es muy favorable.

Su fórmula estructural es la siguiente:



En Costa Rica se conoce con el nombre de Denibán® y se presenta en tabletas de 200 mg.

#### XII.4.8.2.1 Indicaciones:

Las principales indicaciones del amisulpride son:

##### XII.4.8.2.1.1 Depresiones leve a moderada:

En este tipo de depresiones el amisulpride tiene un buen efecto terapéutico con pocos efectos secundarios. Especialmente si predominan síntomas como la apatía y el aislamiento. Las dosis usuales para este tipo de indicación son de ½ tableta de 200 mg bid. (SANOFI SINTHELABO: "Denibán 200 mg. Monografía del Producto").

##### XII.4.8.1.1.2 Trastorno esquizoafectivo:

En el trastorno esquizoafectivo se requieren dosis más altas del orden de 400 a 600 mg / día, especialmente si predominan los síntomas depresivos.

##### XII.4.8.1.1.3 Distimia:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

La distimia es un trastorno depresivo poco intenso pero que tiende a permanecer durante el tiempo. Los antidepresivos de que se dispone en este momento dan una efectividad de 60 a 65 % en estos pacientes por lo que se justifica utilizar cualquier agente que haya demostrado ser efectivo. Ravizza, de la Universidad de Torino en Italia, reporta una efectividad de 60 % en un grupo de 165 pacientes comparados con un grupo control de amitriptilina (85 pacientes), que mejoraron en el 62 % de los casos. La dosis utilizada durante el estudio fue de 50 mg / día, comparada con 25 a 75 mg / día de amitriptilina.

#### **XII.4.8.1.2 Contraindicaciones:**

Las contraindicaciones del amisulpride son las siguientes:

##### **XII.4.8.1.2.1 Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula:**

Al igual que en la mayoría de los medicamentos, existen personas que por una idiosincrasia no toleran algunos de los componentes de la fórmula por lo que no se les debe administrar.

##### **XII.4.8.1.2.2 Presencia de tumores prolactino dependientes:**

En caso de un prolactinoma hipofisiario o un tumor de mama, no se recomienda el uso del amisulpride porque se puede elevar aún más el nivel plasmático de prolactina y complicar el cuadro clínico.

##### **XII.4.8.1.2.3 Feocromocitoma:**

En el feocromocitoma se presentan crisis de hipertensión arterial en forma sostenida y al administrar amisulpride, se pueden ocasionar hipotensiones marcadas, por lo que no se recomienda su uso.

##### **XII.4.8.1.2.4 Embarazo y lactancia:**

La información actual no ha permitido establecer la seguridad del uso de este producto en mujeres embarazadas o que estén en período de lactación, por lo que su uso no está recomendado.

##### **XII.4.8.1.2.5 Personas menores de 15 años:**

No existen datos que respalden el uso en este grupo etario.

#### **XII.4.8.1.3 Reacciones adversas:**

Las principales reacciones adversas reportadas son las siguientes:

##### **XII.4.8.1.2.1 Extrapiramidalismo:**

Por ser una sustancia que bloquea a los receptores dopaminérgicos puede producir extrapiramidalismo en personas sensibles al producto. Se caracteriza por: temblor, rigidez muscular, falta de expresividad facial, movimientos lentos al caminar. Se puede presentar aún con dosis bajas del medicamento, en cuyo caso hay que suspenderlo.

##### **XII.4.8.1.2.2 Hiperprolactinemia:**

Se debe a su efecto bloqueador de los receptores dopaminérgicos hipotalámicos. Se va a manifestar por galactorrea, amenorrea, ciclos anovulatorios y frigidez en la mujer y ginecomastia e impotencia en el hombre. Si se presenta en mujeres jóvenes es preferible suspender la medicación. Este cambio bioquímico es reversible cuando se suspende la medicación.

##### **XII.4.8.1.2.3 Síndrome neuroléptico maligna:**

Como todo neuroléptico, puede presentarse el síndrome neuroléptico caracterizado por: hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad vegetativa, alteración de la conciencia y elevación de la creatina

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

fosfo quinasa (CPK). En estos casos hay que suspender el medicamento y dar tratamiento sintomático en equipo interdisciplinario.

#### XII.4.8.1.2.4 Hipotensión arterial:

Se han presentado descensos importantes de la presión arterial en algunos pacientes. Si el descenso es muy pronunciado, hay que suspender el tratamiento.

Otras reacciones adversas menos frecuentes son: insomnio, agitación, somnolencia, trastornos gastrointestinales, estreñimiento, náusea, vómito, bradicardia.

Otra clasificación que ocasionalmente se utiliza, es la que divide a los antidepresivos en dos grupos:

#### XII.4.9 Antidepresivos anfetamínicos:

Son aquellos que poseen un efecto estimulante inespecífico que hace que el paciente se active rápidamente pero también el efecto pasa rápido lo que ocasiona que nuevamente se sienta mal. Para aquellos pacientes deprimidos en forma inhibida este grupo podría ocasionarles una mejoría antes de que pase el período de latencia pero esto no significa que el efecto antidepresivo se instaure en menos tiempo. Como representantes de este grupo tenemos la anfebutamona (Wellbutrin ®), la fluoxetina (Prozac ®) y la setralina (Altruline ®)

#### XII.4.10 Antidepresivos sedantes:

Contrario a los anteriores, este grupo produce un efecto sedante que puede beneficiar a aquellos pacientes que tienen una depresión mixta. Lo que mejora es el componente ansioso y los hace sentir mejor, sin que eso signifique que el efecto antidepresivo propiamente dicho aparezca antes. Como ejemplo de este grupo tenemos a la amitriptilina (Tryptanol ®), la maprotilina (Ludiomil ®) y el tianeptino (Stablon ®)

### XII.5 FASES DE LA ACCION:

Cuando se inicia el tratamiento con antidepresivos se debe esperar a que estos produzcan los cambios químicos necesarios para que la persona llegue a mejorar. Cuando una persona muestra un cambio muy importante al segundo o tercer día de tomar estas sustancias se considera que esto se debe a un efecto placebo que no depende ni del tipo ni de la dosis del antidepresivo que se esté tomando. Algunos antidepresivos poseen un efecto estimulante inespecífico similar al que poseen las anfetaminas por lo que el paciente puede experimentar alguna mejoría sin que se considere un efecto antidepresivo propiamente dicho y que dura poco tiempo si el medicamento se suspende.

#### XII. Período de latencia:

Generalmente dura de 8 a 12 días y en el se observan básicamente los efectos secundarios de la medicación por lo que algunos pacientes abandonan el tratamiento sin lograr mejoría. Dentro de esas reacciones se mencionan: somnolencia, insomnio, mareos, cefalea, sequedad de boca, obstrucción nasal y nerviosismo. Cuando el antidepresivo posee efecto anfetamínico se puede notar en este período una disminución del cansancio y una tendencia de insomnio.

#### XII. Período antidepresivo propiamente dicho:

Se inicia aproximadamente al doceavo día y se mantiene durante el tiempo en que el paciente tome la medicación a una dosis efectiva.

### XII.6 INDICACIONES Y ESQUEMAS DE TRATAMIENTO:

#### XII.6.1 Depresiones neuróticas:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Las depresiones neuróticas pueden ser de tipo inhibido o de tipo ansioso. En las de tipo inhibido se recomienda el uso de antidepresivos poco sedantes como los siguientes:

- imipramina (Tofranil ®): grag. de 10 y 25 mg, para dar 1 ó 2 tid, para completar una dosis diaria de 30 a 150 mg.
- fluoxetina (Prozac ®): cap 20 mg, 1 al desayuno, para completar una dosis de 40 mg por día.
- tianeptino (Stablón ®): comp.12.5 mg, 1 bid. , para completar una dosis de 25 a 75 mg por día.

En las de tipo ansioso o mixto se recomienda utilizar un antidepresivo que tenga efecto sedante por ejemplo:

- amitriptilina (Tryptanol ®): tab. 10 y 25 mg, 1 ó 2 tid, para completar una dosis de 30 a 150 mg por día.
- maprotilina (Ludomil ®): tab. 10,25 y 75 mg, 1 bid. o tid, para completar una dosis de 30 a 150 mg por día.
- - mianserina (Tolvón ®): tab. 30 y 60 mg, para dar 1 ó 2 hs. para un total de 60 a 90 mg por día.
- fluvoxamina (Luvox ®) tab. de 100 mg 1 al desayuno.
- paroxetina (Paxil ®) tab. 20 mg 1 al desayuno o además 1 al almuerzo.

#### XII.6.2 Depresiones orgánicas:

Este tipo de depresiones es frecuente en pacientes con arteriosclerosis cerebral, tumores cerebrales o enfermedades degenerativas del sistema nervioso central (SNC) Se recomienda el uso de inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), como por ejemplo:

- moclobemide (Aurorix ®): tab.150 mg 1 bid., para una total de 300 a 450 mg por día.
- metilfenidato (Ritalina ®): tab.10 mg, 1/2 a 1 1/2 por día en las mañanas especialmente en personas de la tercera edad que no toleran otros antidepresivos.

#### XII.6.3 Depresiones con aumento de peso:

Se recomienda el uso de antidepresivos que tengan efecto anfetamínico como por ejemplo:

- fluoxetina (Prozac ®): cap 20 mg, 1 al desayuno.
- sertralina (Altruline ®): tab. 50 MG, 1 bid. para un total de 50 a 150 mg por día.
- imipramina (Tofranil ®): grag. 10 y 25 mg, 1 ó 2 tid.

#### XII.6.4 Depresiones con pérdida de peso:

Se recomienda el uso de sulpiride (Tepavil ®, Dogmatil ®): tab. 50 mg, 1 ó 2 tid., para una dosis diaria de 100 a 300 mg.

#### XII.6.5 Depresiones psicóticas:

Se puede utilizar mezclas de antidepresivos con antipsicóticos como por ejemplo:

- imipramina 25 mg tid. junto con clorpromazina (Largactil ®) tab. 100 mg 1 tid.
- amitriptilina 25 MG tid. junto con clorpromazina (Largactil ®) tab. 100 mg 1 tid.

#### XII.6.6 Depresiones rebeldes a tratamiento:

Se recomienda el uso de dosis altas de antidepresivos o mezclas de antidepresivos con hormona tiroidea, por ejemplo:

- imipramina 25 mg tid. junto con Prolid ® grag. 65 mg 1 ó 2 por día, durante un tiempo no mayor de 6 meses.
- imipramina 25 mg tid., junto con carbonato de litio, tab. 300 mg 1 cada 12 horas, con control de litemia cada 30 o 60 días.

#### XII.6.7 Alcoholismo:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Algunos pacientes alcohólicos presentan cuadros depresivos entre una crisis y otra y si no se les da tratamiento para esta condición el alcoholismo no mejora. Se recomienda el uso de antidepresivos sedantes como la amitriptilina (Tryptanol®) tab. 25 mg 1 ó 2 tid. También se ha visto mejoría con el uso de los serotoninérgicos como la fluoxetina (Prozac®) cap. de 20 mg 1 o 2 al día en horas de la mañana.

### XII.6.8 Enuresis nocturna:

Esta es una condición bastante frecuente en niños menores de doce años. Sin embargo, es preferible no usar antidepresivos en menores de seis años. Entre los seis y los doce años se recomienda el uso de imipramina (Tofranil®), en dosis de 25 a 150 mg por día, que ha sido el antidepresivo más efectivo en esta condición.

### XII.6.9 Esquizofrenia esquizoaffectiva:

Cuando se encuentra en fase depresiva es una indicación para el uso de antidepresivos junto con antipsicóticos como los citados en el punto V-5. No se debe usar la asociación amitriptilina-tioridazina ya que puede provocar severas alteraciones en el funcionamiento cardíaco que pueden llegar al paro.

### XII.6.10 Retardo mental con depresión:

Algunos pacientes con retardo mental presentan cuadros depresivos que generalmente son de corta duración por lo que se pueden usar antidepresivos durante un período de uno a dos meses. Por ejemplo: imipramina (Tofranil®) 25 mg bid.

EFECTOS CLINICOS ADVERSOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS SEGÚN LA AFINIDAD POR LOS DIFERENTES RECEPTORES				
	Colinérgico (muscarínico)	Adrenérgico (alfa <sub>1</sub> y alfa <sub>2</sub> )	Histamínico (H <sub>1</sub> y H <sub>2</sub> )	Dopamínico (D <sub>2</sub> )
<b>SINTOMAS CLINICOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- retención urinaria</li> <li>- boca seca</li> <li>- glaucoma</li> <li>- visión borrosa</li> <li>- estreñimiento</li> <li>- confusión mental</li> <li>- sedación</li> <li>- taquicardia</li> <li>- perturbaciones en el habla</li> <li>- trastornos sexuales</li> <li>- problemas en la memoria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hipotensión postural</li> <li>- sedación</li> <li>- taquicardia refleja</li> <li>- bloqueo de la sin-tomatología adre-nérgica (nervio-sismo, ansiedad, sudoración, tem-blor)</li> <li>- vértigo y mareo</li> <li>- potencialización de hipotensores</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- sedación</li> <li>- somnolencia</li> <li>- aumento de peso</li> <li>- delirio</li> <li>- alucinación</li> <li>- aumento del ape-tito</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- síndromes extra-piramidales</li> <li>- síndrome galacto-rea amenorrea</li> <li>-síndromes neuro-lógicos</li> </ul>
<b>Antidepresivos con mayores efectos adversos</b>	amitriptilina protriptilina clomipramina imipramina doxepina	doxepina trimeprimina amitriptilina mianserina imipramina	doxepina trimeprimina amitriptilina mianserina imipramina	amoxapina trimeprimina

Eliminado: V

Eliminado:

Eliminado: ANTIDEPRESIVOS

Eliminado: INA

<b>Antidepresivos con menores efectos adversos</b>	trazodone nomifensina viloxazina bupropión amoxapina mianserina fluoxetina fluvoxamina	bupropión iprindol nomifensina protriptilina desipramina sertralina paroxetina	iprindol desipramina trazodone protriptilina	trazodone desipramina fluoxetina citalopran
----------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------	------------------------------------------------------

### XII.9 BIBLIOGRAFIA:

ABBOTT LABORATORIOS DE CENTROAMÉRICA: “**Lexapro (Escitalopram): Monografía del Producto**”, sin fecha.

BAUMAN, P. y LARSEN, F.: "The Pharmacokinetics of Citalopran", Rev. Contemp. Pharmacother., Vol 6 (6), 1995.

BOYER, P y BRILEY M: "Milnacipran, a New Specific Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor", **Drugs of Today**, Vol 34 (8), páginas 709 a 720, 1998.

BUENO, J.A. et al: "**Psicofarmacología Clínica**", Salvat Editores S.A., Barcelona, España, 1985.

FEIGHNER, J.P. y BOYER, W.F.: "**Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina**", John Wiley & Sons, Nueva York, Estados Unidos, Pág. 128, 1991.

GLAXO WELLCOME: "**Wellbutrin (Anfebutamona): Monografía del Producto**", sin fecha.

GOLDMAN, H.H.: "**Psiquiatría General**", Editorial El Manual Médico Moderno, México, Pág. 620-628, 1989.

HENINGER, G.R. et al.: "Lithium Carbonate Augmentation of Antidepressant Treatment", **Arch. Gen Psychiatry**, Vol. 40 (12), page 1335, diciembre 1983.

INTERNET MENTAL HEALTH: “ **Amitriptyline, Drug Monograph**”, [www.mentalhealth.com/drug/p30-e01.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-e01.html), sin fecha.

INTERNET MENTAL HEALTH: “ **Bupropion, Drug Monograph**”, [www.mentalhealth.com/drug/p30-b04.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-b04.html), sin fecha.

INTERNET MENTAL HEALTH: “ **Citalopram, Drug Monograph**”, [www.mentalhealth.com/drug/p30-c04.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-c04.html), sin fecha.

INTERNET MENTAL HEALTH: “ **Clomipramine, Drug Monograph**”, [www.mentalhealth.com/drug/p30-a01.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-a01.html), sin fecha.

INTERNET MENTAL HEALTH: “ **Fluoxetine, Drug Monograph**”, [www.mentalhealth.com/drug/p30-p05.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-p05.html), sin fecha.

INTERNET MENTAL HEALTH: “ **Fluvoxamine, Drug Monograph**”, [www.mentalhealth.com/drug/p30-p05.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-p05.html), sin fecha.

INTERNET MENTAL HEALTH: “ **Imipramine, Drug Monograph**”, [www.mentalhealth.com/drug/p30-105.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-105.html), sin fecha.

INTERNET MENTAL HEALTH: “ **Maprotiline, Drug Monograph**”, [www.mentalhealth.com/drug/p30-104.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-104.html), sin fecha.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Eliminado: V

Eliminado:

Eliminado: ANTIDEPRESIVOS

Eliminado: INA

- INTERNET MENTAL HEALTH: “ **Moclobemide, Drug Monograph**”, [www.mentalhealth.com/drug/p30-m04.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-m04.html), sin fecha.
- INTERNET MENTAL HEALTH: “ **Nefazodone, Drug Monograph**”, [www.mentalhealth.com/drug/p30-n05.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-n05.html), sin fecha.
- INTERNET MENTAL HEALTH: “ **Paroxetine, Drug Monograph**”, [www.mentalhealth.com/drug/p30-p02.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-p02.html), sin fecha.
- INTERNET MENTAL HEALTH: “ **Sertraline, Drug Monograph**”, [www.mentalhealth.com/drug/p30-z02.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-z02.html), sin fecha.
- INTERNET MENTAL HEALTH: “ **Trazodone, Drug Monograph**”, [www.mentalhealth.com/drug/p30-d03.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-d03.html), sin fecha.
- INTERNET MENTAL HEALTH: “ **Venlafaxine, Drug Monograph**”, [www.mentalhealth.com/drug/p30-e02.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-e02.html), sin fecha.
- KATONA, C., BERKOFF E. et al: “Reboxetina vs. Imipramina para el Tratamiento de Pacientes de edad avanzada con Trastornos Depresivos: un Estudio Aleatorio Doble Ciego “, traducción de **J. of Affective Disorders**, Vol 55, páginas 203-213, 1999.
- MELTZER, H.Y.: “**Psychopharmacology: The Third Generation of Progress**”, Raven Press, New York, USA, 1987.
- MOIZESZOWICZ, J.: “**Psicofarmacología Psicodinámica**”, Editorial Paidós, Buenos Aires, Argentina, 1982.
- PRESKORN, S. H. : “ **Clinical Pharmacology of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors**”, Editorial Professional Communications Inc., Washington, Estados Unidos, 1996.
- RAVIZZA, L. “ Amisulpride in medium term treatment of dysthymia: a six month, double blind safety study versus amitriptyline. AMILONG investigators”, **J. Psychopharmacol**, Vol. 13 (3), páginas 248-254, 1999.
- ROSENSTEIN, E.: “Diccionario **de Especialidades Farmacéuticas (PLM)**, Edición número 31, Ediciones PLM S.A. de C V, México, año 2000.
- SADOCK, B.J. Y SADOCK, V.: “ **Comprehensive Textbook of Psychiatry / VII**”, sétima edición, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Estados Unidos, 2000.
- SANOFI SINTELABO: “**Denibán 200 mg. Monografía del Producto**”, sin fecha.
- SCHATZBERG, A.F. y COLE, J.O.: “**Manual of Clinical Psychopharmacology**”, American Psychiatry Press, Estados Unidos, pag 27-66, 1986.
- SCHOU, M. et al: “Lithium Poisoning”, **Am. J. of Psychiatry**, Vol. 125 (4), pag 520, octubre 1968.
- SCHOU, M. :” Forty Years of Lithium Treatment”, **Arch. of General Psychiatry**, Vol 54 (1), enero 1997.
- URIARTE, V.: “**Psicofarmacología**”, Editorial Trillas, México, 1978.
- VALLEJO R., J.:”**Introducción a la Psicopatología y la Psiquiatría**”, tercera edición, Salvat Editores, México, pag 689-699, 1991.
- WERRY, J.S. y AMAN, M.G.: “**Practitioner’s Guide to Psychoactive Drugs for Children and Adolescents**”, segunda edición, Plenum Medical Book Company, Nueva York, Estados Unidos, 1999.

WYETH, LABORATORIES: "Venlafaxina, Monografía del Producto ", sin fecha.

Eliminado: V

Eliminado:

Eliminado: ANTIDEPRESIVOS

Eliminado: INA

## CAPÍTULO XIII: ANFETAMINAS

### XIII.1 INTRODUCCION:

La historia de los estimulantes del sistema nervioso central (SNC) se inicia con el descubrimiento de las propiedades psicoactivas de la cocaína en 1883 (Schatzberg, 417) que son muy similares a las de la anfetamina aunque poseen estructuras químicas muy diferentes.

La anfetamina se comenzó a utilizar en clínica debido a sus propiedades estimulantes que producen alivio temporal a la fatiga y aumento en las capacidades físicas y mentales. La anfetamina se sintetizó en 1887. Su fórmula sencilla, sus efectos potentes y variados y su potencial para abuso, ha sido tema de mucha controversia desde que se sintetizó.

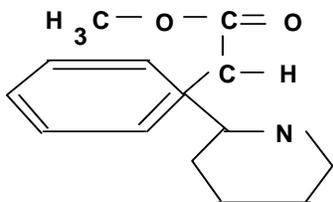
La primera representante de este grupo que se utilizó en clínica fue el sulfato de anfetamina que se sintetizó en 1935 y que rápidamente se vio que tenía un efecto beneficioso sobre la narcolepsia. En 1936 se notó que tenía un efecto activador sobre el humor y un año después se reportó que tenía un efecto beneficioso sobre los niños con problemas de comportamiento. Al poco tiempo se sintetizó la dextro anfetamina (Dexedrina ®) que tenía un mayor efecto y menos reacciones adversas. En 1957 se sintetizó el metilfenidato que llegó a ser el más usado en psiquiatría infantil.

A principios de los años setentas, se hizo muy notorio las propiedades adictivas de la anfetamina y se presentaron varios casos de cuadros psicóticos por estas sustancias por lo que se le impusieron medidas regulatorias muy severas primero y luego se prohibió la importación a Costa Rica.

### XIII.2 METILFENIDATO:

El metilfenidato es un derivado piperidínico de la anfetamina. Se absorbe rápidamente por vía oral. Alcanza un pico plasmático a las 2 horas de haberlo ingerido (Internet Drug Monograph, página 1) y tiene una vida media de 2 a 3 horas. La concentración en el cerebro es mayor que la plasmática. Se metaboliza casi completamente en el hígado por lo que prácticamente no se elimina inalterada por la orina. El principal metabolito es el ácido ritalínico, de donde deriva el nombre comercial que le da la Compañía Novartis.

Su fórmula estructural es la siguiente:



En nuestro país se conoce con el nombre comercial de Ritalina ® y viene en tabletas de 10 mg cada una y en cajas de 30 unidades. En Estados Unidos se conoce con el nombre de Concerta ® y se presenta en tabletas de 18, 36 y 54 mg (Concerta, propaganda del producto). Requiere receta de estupefacientes para su despacho.

#### XIII.2.1 Indicaciones:

Como tratamiento de los trastornos depresivos tiene las siguientes indicaciones:

##### XIII.2.1.1 Trastornos depresivos en adultos mayores:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

En los adultos mayores deprimidos, especialmente si predominan los síntomas de astenia, que tienen una enfermedad física concomitante, el uso de metilfenidato a las dosis de 10 a 20 mg / día es bastante efectivo con la ventaja de que produce relativamente pocas reacciones secundarias.

#### **XIII.2.1.2 Trastornos depresivos con síntomas de pseudodemencia:**

En pacientes deprimidos con muchas fallas en la memoria y especialmente si son adultos mayores, el uso de metilfenidato les ayuda para ambos problemas. La dosis usual en estos casos es de 10 a 20 mg / día.

#### **XIII.2.1.3 Potencialización de antidepresivos:**

Cuando un antidepresivo ha fallado en su efecto terapéutico o la depresión no ha remitido completamente, se puede potencializar si se le agrega conjuntamente metilfenidato a la dosis de 10 a 20 mg / día.

### **XIII.2.2 Contraindicaciones:**

Las principales contraindicaciones del metilfenidato son:

#### **XIII.2.2.1 Hipersensibilidad a sus componentes:**

Existen personas que por factores constitucionales genéticamente determinados, pueden presentar hipersensibilidad a algunos de los componentes de su formulación y por lo tanto no deben consumir el medicamento.

#### **XIII.2.2.2 Angina pectoris:**

En estos casos la acción inotrópica positiva de este medicamento puede agravar la condición del paciente.

#### **XIII.2.2.3 Taquiarritmias:**

El metilfenidato puede aumentar este problema.

#### **XIII.2.2.4 Síndrome de Tourette:**

Los tics pueden aumentar.

#### **XIII.2.2.5 Glaucoma de ángulo estrecho:**

Puede desencadenarse una crisis glaucomatosa aguda por aumento súbito de la presión intraocular.

#### **XIII.2.2.6 Niños menores de 6 años:**

En esta población no se ha establecido la eficacia y seguridad del producto.

#### **XIII.2.2.7 Embarazo y lactancia:**

No existen estudios que demuestren la inocuidad del producto en mujeres embarazadas por lo que debe evitarse su uso en este grupo de mujeres, especialmente durante los tres primeros meses de gestación. Puede pasar a la leche materna por lo que no se recomienda en mujeres lactando.

### **XIII.2.3 Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas más frecuentes son:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

### XIII.2.3.1 Estimulación del sistema nervioso:

En personas muy sensibles o con dosis altas, se pueden presentar síntomas de sobre estimulación del sistema nervioso central como: temblor, insomnio, nerviosismo, sudoración, taquicardia, aumento de la sensibilidad de los sentidos, especialmente el oído y el tacto, alucinaciones visuales y hasta cuadros psicóticos. Se puede controlar disminuyendo la dosis o administrando una benzodiacepina.

### XIII.2.3.2 Hipertensión arterial:

Las cifras de presión arterial pueden elevarse con el uso del metilfenidato. Si esto ocurriera, lo mejor es suspender el tratamiento.

### XIII.2.3.3 Farmacodependencia:

Existen personas predispuestas para desarrollar adicciones. En estos casos no se debe usar el metilfenidato ya que se puede presentar el problema. Si se observa que el paciente demanda dosis cada vez mayores, debe suspenderse el tratamiento.

Menos frecuentemente se puede presentar: Mareo, somnolencia, cefalea, convulsiones, exacerbaciones de tics previos, náusea, dolores abdominales, taquicardia, reacciones alérgicas.

## XIII.3 BIBLIOGRAFIA:

CONCERTA ®, propaganda del producto, McNeil Pharmaceuticals, sin fecha.

INTERNET MENTAL HEALTH: “ **Methylphenidate, Drug Monograph**”, [www.mentalhealth.com/drug/p30-r03.html](http://www.mentalhealth.com/drug/p30-r03.html), sin fecha.

“**PHYSICIAN`S DESK REFERENCE (PDR)**”, Edición # 55, Editorial Medical Economics, Nueva Jersey, Estados Unidos, página 2206, 2001.

ROSENSTEIN, E.: “ **Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, PLM**”, Trigésimo segunda edición, Editorial PLM S.A., Bogotá, Colombia, páginas 779 - 780, 2001.

SCHATZBERG, A.F. y NEMEROFF, Ch. B. : “**Textbook of Psychopharmacology**”, The American Psychiatric Press, Washington, Estados Unidos, 1995.

## CAPITULO XIV: DEPRESORES DEL APETITO

### XIV.1 DEFINICIÓN:

La obesidad es el trastorno metabólico más común en el ser humano y se reconoce desde tiempos inmemoriales. Se puede definir como el exceso de tejido adiposo y puede considerarse como una enfermedad primaria en sí misma o como un síntoma que acompaña a varias enfermedades. Este problema se ha agravado en forma impresionante por la evolución de la capacidad de almacenar energía en forma de grasa que ha surgido en las modernas sociedades acomodadas. Uno de estos factores es la proliferación de las ventas de comida rápidas en las que predominan las comidas con alto contenido graso. También ha favorecido el hecho de que la gente tenga más hábitos sedentarios. Se estima que en la actualidad el 40 % de las mujeres en edad media y el 20 % de los hombres en ese rango sufren de obesidad. Se acepta que existen dos tipos de obesidad: la hiperplásica y la hipertrófica. En la primera aumenta el número de adipositos que existen en los tejidos y en la segunda se produce un aumento del tamaño de los mismos.

El tratamiento de la obesidad siempre debe consistir en hacer una dieta apropiada y sostenida en el tiempo, complementarla con ejercicios y si no es suficiente, agregarle algún medicamento que sea capaz de disminuir la sensación de apetito. El tratamiento se hace necesario debido a que se asocia a otras enfermedades físicas como son la hipertensión arterial y la diabetes mellitus.

Los depresores del apetito o anorexígenos son medicamentos que se utilizan primariamente para disminuir los deseos de ingerir alimentos.

La mayoría de los anorexígenos son sustancias simpaticomiméticas de origen sintético que derivan de la fenilisopropilamina o anfetamina. Al igual que la sustancia madre, tienen la propiedad de producir estimulación del sistema nervioso central (SNC) por lo que algunos médicos las recetan concomitantemente con ansiolíticos. Esta propiedad constituye un problema para las personas que sufren de un trastorno mental ya que tienden a agravarse. Este efecto estimulante puede ocasionar reacciones adversas tales como: euforia, locuacidad, disminución de la fatiga, insomnio, temblor, taquicardia y aumento de la actividad motora. Con el uso prolongado pueden ocasionar depleción de neurotransmisores con la consecuente aparición de cuadros depresivos que no responden bien al uso de antidepresivos, cefaleas, mareos y decaimiento que son proporcionales a las dosis.

Se cree que la disminución del apetito se debe a un efecto central que está relacionado con la estimulación del centro de la saciedad, ubicado en el núcleo ventromedial del hipotálamo.

El anorexígeno ideal debería tener las siguientes características:

- Suprimir el apetito durante el mayor tiempo posible.
- Inhibir la motilidad del tubo digestivo.
- No ejercer ninguna acción cardiovascular.
- No provocar excitación psíquica.
- No producir habituación.

Hasta este momento no se ha sintetizado una sustancia con tales características.

### XIV.2 GRUPOS DE DEPRESORES DEL APETITO:

Los depresores del apetito pueden clasificarse de la siguiente manera:

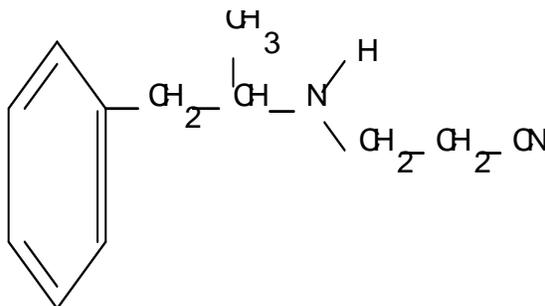
#### XIV.2.1 Derivados de las anfetaminas:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Se conocen también con el nombre de anfetaminoides. Tienen como característica común tener en su molécula un grupo fenilisopropílico. Dentro de esta categoría se encuentran:

#### XIV.2.1.1 Fenproporex:

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce comercialmente con el nombre de Fenisec® y se presenta en tabletas de 10 mg. en cajas con 24 comprimidos (Información Básica sobre Fenisec: el Primer Anorexígeno Lipolítico, página 39).

Está indicado en casos de preobesidad por sobrecarga ponderal simple, hiperlipofágica o post gravídica.

También se indica en la obesidad como complicación en pacientes que sufren de diabetes mellitus, cardíacos, hipertensos, hiperfágicos o ansiosos.

La dosis usual es un comprimido antes del desayuno y otro antes del almuerzo.

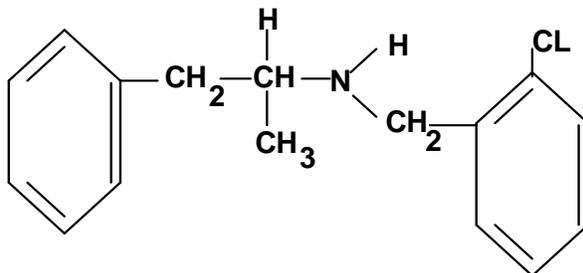
Su uso está contraindicado en el embarazo.

Dentro de las reacciones adversas tenemos las siguientes: sensación de sed, sequedad de boca, nerviosismo e insomnio. (Información Básica sobre Fenisec: el Primer Anorexígeno Lipolítico, página 41).

#### XIV.2.1.2 Clobenzorex:

Es otro depresor del apetito. Disminuye la sensación de apetito lo que favorece el éxito de un programa dietético. También reduce la síntesis hepática de las grasas y favorece la liberación lipoproteica plasmática. No produce acostumbamiento (Asenlix: Monografía del Producto, página 2).

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce comercialmente con el nombre de Asenlix® y se presenta en cápsulas de 30 mg en cajas con 20 o 60 cápsulas. Se recomienda la dosis de dos al día, una antes del desayuno y otra antes

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

del almuerzo.

Está indicado en casos de preobesidad por sobrecarga ponderal simple, hiperlipofágica o post gravídica.

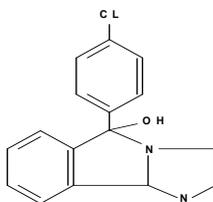
También se indica en la obesidad como complicación en pacientes que sufren de diabetes mellitus, cardíacos, hipertensos, hiperfágicos o ansiosos.

Está contraindicado en las siguientes condiciones: hipertensión arterial sistémica o pulmonar, arteriosclerosis, infarto reciente de miocardio, hipertiroidismo, trastornos mentales como esquizofrenia, trastorno afectivo bipolar o crisis de pánico, tendencia a hacer habituaciones. También debe evitarse si se está ingiriendo un medicamento inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO). No es recomendable para niños menores de 12 años o para adultos mayores de 65 años.

#### XIV.2.2 Mazindol:

El efecto reductor del apetito es debido a que mazindol facilita la actividad eléctrica en el área septal del cerebro que influye los centros reguladores del apetito en el hipotálamo sin afectar los del tono vegetativo y del humor (Terovac: Monografía del Producto, página # 6), mientras que la anfetamina y otras sustancias relacionadas con ella, lo hacen directamente sobre el.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce con los nombres comerciales de Terovac® que viene en tabletas de 1 mg y cajas de 20 comprimidos y Diestet® en tabletas de 1 mg.

Está indicado en la obesidad que se asocia al hipertenso, al cardíopata, al diabético o a la obesidad en adolescentes.

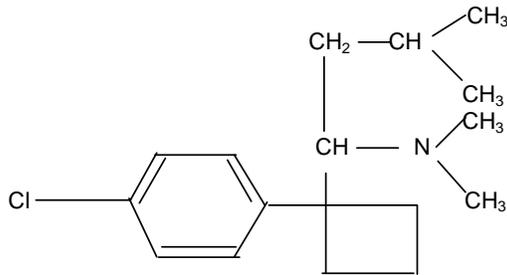
Está contraindicado en los casos de glaucoma, estados de agitación, pacientes que han estado tomando en las últimas dos semanas un IMAO, en la hipertensión grave, en la insuficiencia cardíaca, en mujeres embarazadas, en personas menores de 12 años.

#### XIV.2.3 Sibutramina:

La sibutramina es una sustancia que posee un efecto inhibitor de la recaptura de serotonina y noradrenalina tanto a nivel central como periférico. Reduce la ingesta calórica al reducir el umbral a la sensación de saciedad posprandial a través del aumento en la función central de los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico sobre los receptores  $\beta_1$ ,  $5HT_{2A}$  y  $5HT_{2C}$ . La sibutramina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y sufre metabolismo de primer paso para producir dos metabolitos activos N desmetilados. Las concentraciones máximas de los metabolitos se alcanzan después de 3 horas de la administración. La vida media de los metabolitos es de 14 horas (Laboratorios Knoll). Los metabolitos activos se unen en un 94 % a las proteínas plasmáticas. La administración con alimentos, no modifica la farmacocinética. La farmacocinética en obesos es igual a la de los sujetos con peso normal.

Su fórmula estructural es la siguiente:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**



Se conoce comercialmente con el nombre de Raductil® y se presenta en cápsulas de 10 y 15 mg. La dosis diaria usual es de 10 a 15 mg por día, por períodos de 26 a 52 semanas.

Los pacientes que responden, pierden 2 kilogramos o más durante el primer mes de tratamiento.

Está contraindicado cuando hay historia de anorexia nerviosa o bulimia. No se recomienda su uso en personas mayores de 65 años ni en pacientes con enfermedad coronaria, trastornos del ritmo cardíaco o hipertensión arterial no controlada. Tampoco se recomienda su uso en el embarazo o mujeres en período de lactación ( Physicians' Desk Reference, página 1494).

Dentro de las reacciones adversas se mencionan: sequedad de boca, anorexia, constipación insomnio, náuseas, sudoración, aumento de la presión arterial, taquicardia y alteraciones en el sentido del gusto.

#### XIV.2.4 Orlistat:

El orlistat es un inhibidor potente, específico y de larga acción, de las lipasas gastrointestinales (PLM, página 975). Su efecto terapéutico lo ejerce en la cavidad gástrica y en la luz del intestino delgado mediante la formación de un enlace covalente con el sitio activo de la serina de las lipasas gástrica y pancreática. La inactivación enzimática impide la hidrólisis de las grasas en forma de triglicéridos y ácidos grasos libres y monoglicéridos absorbibles. Dado que los triglicéridos no digeridos no se absorben, el déficit calórico resultante tiene un efecto positivo para el control del peso. Se conoce comercialmente con el nombre de Xenical®.

El orlistat se metaboliza en la pared gastrointestinal. El 97 % de la dosis administrada se elimina por las heces y un 83 % lo hace en forma inalterada.

Está indicado en el tratamiento a largo plazo de la obesidad sobretodo si se asocia a factores de riesgo como diabetes, hipertensión arterial y cardiopatía coronaria. La dosis recomendada es de 1 cápsula (120 mg) con cada comida principal. Debe asociarse a una dieta nutricionalmente equilibrada y moderadamente hipocalórica.

El orlistat está contraindicado en pacientes con síndrome de malabsorción crónica.

Dentro de las reacciones secundarias están: flatulencia con descarga fecal, urgencia fecal, heces oleosas, aumento de la defecación e incontinencia fecal. Estas reacciones aumentan si el contenido de grasa de la dieta es mayor.

#### XIV.3 BIBLIOGRAFÍA:

LABORATORIOS KNOLL: "Raductil: Monografía del Producto", editado por el Laboratorio, sin fecha.  
Dr. Carlos E. Zoch Zannini

LABORATORIOS ROUSSELL: "**Información Básica sobre Fenisec: el Primer Anorexígeno Lipolítico**", sin fecha.

LABORATORIOS ROUSSELL: "**Asenlix: Monografía del Producto**", sin fecha.

LABORATORIOS SANDOZ: "**Teronac: Monografía del Producto**", sin fecha.

REISS, D. (Director de Publicación). : "**Physician's Desk Reference**", Edición # 53, Medical Economics Company, Nueva Jersey, Estados Unidos, 1999.

ROSENSTEIN, E.: "**Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, PLM**", Trigésimo segunda edición, Editorial PLM S.A., Bogotá, Colombia, páginas 975-976, 2001.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

## CAPITULO XV: XANTINAS

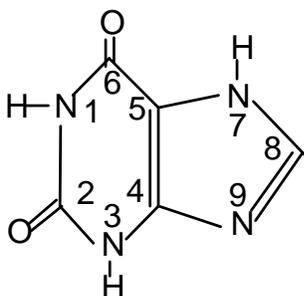
### XV.1 INTRODUCCIÓN:

Las xantinas se denominan también metilxantinas y constituyen un grupo de alcaloides relacionados entre sí y que se encuentran en plantas que se hayan distribuidas ampliamente en la naturaleza. Se cree que desde la era paleolítica el hombre ha venido consumiendo estas sustancias en forma de bebidas con un efecto ligeramente estimulante sobre el sistema nervioso central. Dichas bebidas se han estado utilizando desde entonces con fines estimulantes y sociales. Las xantinas más usadas son: la cafeína, la teofilina y la teobromina.

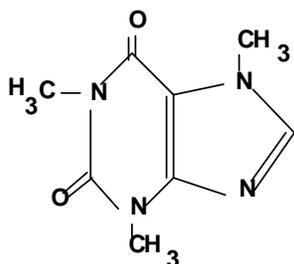
El café, que se obtiene del fruto maduro de la planta *Coffea arabica* contiene cafeína (aproximadamente 150 mg por taza). El té que se obtiene de las hojas de la planta *Thea sinensis*, contiene cafeína y teofilina. El mate que se consume en América del Sur, contiene cafeína; la teobromina en el chocolate. Algunos refrescos de cola que se consumen abundantemente, contienen cafeína y son hechas de los frutos del árbol *Cola acuminata*.

### XV.2 QUÍMICA:

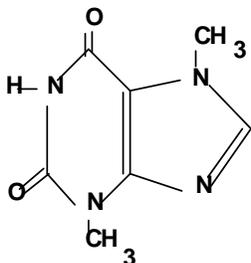
La estructura química general de las xantinas es la siguiente:



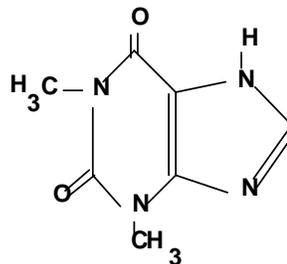
La cafeína, la teofilina y la teobromina son xantinas metiladas. Las fórmulas de las tres xantinas son las siguientes:



**FORMULA DE LA  
CAFEINA**



**FORMULA DE LA  
TEOBROMINA**



**FORMULA DE LA TEOFILINA**

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

### XV.3 ACCIONES FARMACOLÓGICAS:

La cafeína es un estimulante inespecífico del sistema nervioso central produciendo un flujo de ideas más claro y rápido con disminución del sueño y la fatiga. Aumenta la capacidad de mantener un esfuerzo mental y una mejor capacidad para asociar ideas. Hay también una mayor sensibilidad para los estímulos sensoriales y el tiempo de reacción está disminuido. Un estudio más minucioso revela que las habilidades para realizar movimientos musculares complejos y delicados están disminuidas y aumentan los errores.

A nivel del bulbo raquídeo produce estimulación del centro respiratorio, vasomotor y vagal. En la médula espinal, grandes cantidades pueden producir convulsiones e incluso la muerte.

Estimulan directamente al miocardio por lo que elevan el volumen minuto. Hay ligera vasodilatación coronaria y pulmonar. En las arterias del cerebro hay vaso constricción, produciendo disminución del flujo sanguíneo cerebral. Los efectos sobre la presión arterial no se pueden predecir ya que puede ocurrir cualquier cosa.

A nivel de músculo liso se produce relajación, especialmente a nivel de bronquios cuando están contraídos por asma bronquial. En este aspecto la teofilina es más potente.

Todas las xantinas aumentan la producción de orina. En el tracto digestivo producen aumento de la secreción gástrica.

### XV.4 INDICACIONES:

La cafeína se utiliza como estimulante respiratorio. La teofilina se emplea como broncodilatador y cardiotónico.

En el comercio no existe en forma sola sino como componente de otras sustancias, así por ejemplo: se encuentra asociada a tiamina (Tiamina Plus de Raven), conteniendo 100 mg de cafeína y 500 mg de tiamina y en el Cafergot con derivados de la ergotamina para el tratamiento de la jaqueca y a analgésicos para disminuir la somnolencia que producen tal es el caso del Darvón Compuesto (asociada a 65 mg de dextropropoxifeno).

#### XV.4.1 Disminución de la sedación producida por psicofármacos:

Se utiliza para contrarrestar el efecto sedante de los psicofármacos, especialmente en las fases iniciales de tratamiento cuando el organismo todavía no ha desarrollado tolerancia a los mismos. Usualmente se recomienda una taza de café dos o tres veces al día. En el caso de personas con problemas gástricos es mejor tolerado el té aunque tiene menos cafeína (50 mg por taza).

#### XV.4.2 Disminución de la sensación de cansancio:

Algunas personas se sienten cansadas muy a menudo y la ingesta de cafeína las reconforta un poco. El problema es que se desarrolla tolerancia por lo que se tienen que ir incrementando progresivamente las dosis de café lo que ocasiona gastritis y si no se suspende, puede aparecer una úlcera péptica.

### XV.5 CONTRAINDICACIONES:

Existen algunas precauciones más que contraindicaciones:

#### XV.5.1 Gastritis:

Las personas que son propensas a sufrir de gastritis deben consumir las bebidas que contienen cafeína con cuidado ya que pueden presentar agravamiento de los síntomas producidos por ella. Si se sigue ingiriendo puede llegar a producir úlcera péptica.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**XV.5.2 Cardiopatías descompensadas:**

Debido a que aumenta el trabajo del corazón, no es recomendable que pacientes descompensados la ingieran ya que se puede precipitar una insuficiencia cardiaca aguda.

**XV.5.3 Ulcera péptica activa:**

En esta condición, el consumo de xantinas puede agravar la patología subyacente y neutralizar el efecto del tratamiento antiulceroso.

**XV.5.4 Personas sensibles al efecto estimulante sobre el SNC:**

Algunas personas, especialmente las ansiosas, son más sensibles al efecto estimulante sobre el sistema nervioso central de cualquier sustancia. Esto les genera irritabilidad e inquietud, nerviosismo, irritabilidad, insomnio y tensión.

**XV.6 REACCIONES ADVERSAS:**

Las reacciones adversas van a depender de factores individuales que hacen que sean muy variadas. Existen personas que no refieren sensación de estimulación nerviosa e incluso ingieren una taza de café antes de acostarse pero otras, si se toman una taza de café después de las 4 de la tarde, no pueden dormir durante toda la noche.

**XV.6.1 Síntomas de estimulación del SNC:**

Estas molestias van desde una ligera sensación de nerviosismo hasta un estado de agitación con temblor, taquicardia, insomnio y sudoración profusa.

**XV.6.2 Gastritis:**

Debido al aumento de la producción de jugo gástrico, pueden presentarse molestias relacionadas con un cuadro de gastritis aguda, especialmente en personas predispuestas a ella.

**XV.7 BIBLIOGRAFÍA:**

GRIFFITH H. W.: "**Complete Guide to Prescription and Non Prescription Drugs**", Perigee Books, Nueva York, Estados Unidos, página 346, 1998.

GOODMAN A, et al: "**The Pharmacological Basis of Therapeutics**", séptima Edición, Macmillan Publishing Company, Nueva York, Estados Unidos, página 589-603, 1985.

REISS, D. (Director de Publicación). : "**Physician's Desk Reference**", Edición # 53, Medical Economics Company, Nueva Jersey, Estados Unidos, 1999.

## CAPITULO XVI: ANTIPARKINSONIANOS

### XVI.1 INTRODUCCION:

La enfermedad de Parkinson es un trastorno degenerativo en el sistema nervioso central (SNC) que sigue un curso crónico y que se caracteriza por lentitud motora, pobreza en los movimientos musculares intencionales, rigidez muscular y temblores. Usualmente se asocia a cuadros depresivos. Etiológicamente, se considera que su causa está en la destrucción de las neuronas que contienen dopamina (D) y que se encuentran ubicadas en la sustancia negra, locus coeruleus, putamen y núcleo caudado. Estas neuronas constituyen el sistema extrapiramidal que es el que gobierna el tono muscular y los movimientos finos del cuerpo como los que necesitamos para hacer una firma.

Existen cuatro vías dopaminérgicas principales:

- El tracto mesocortical que se origina en el área que se conoce con el nombre de A10 que se proyectan en las regiones frontal y prefrontal. En este tracto predominan los receptores tipo D<sub>1</sub>. Este sistema juega un papel importante en la cognición, en la comunicación y en la actividad social. Si estos receptores son bloqueados pueden aparecer o aumentar los síntomas negativos de la esquizofrenia
- El tracto mesolímbico que también se origina en el área A10, inerva las estructuras corticales y límbicas. Estas proyecciones son importantes en la vigilia, la memoria, el procesamiento de estímulos, la actividad locomotora y el comportamiento motivacional. El aumento de actividad dopaminérgica en el sistema límbico, se ha asociado con los síntomas positivos de la esquizofrenia.
- El tracto nigroestriatal que se origina en la zona compacta (Área A 9) y que se proyecta a través de los ganglios basales. La mayoría de los antipsicóticos típicos bloquean a estos receptores sin bloquear a los 5HT, lo que produce el extrapiramidalismo.
- El tracto tuberoinfundibular que tiene los cuerpos celulares en el hipotálamo y sus proyecciones llegan a la pituitaria en donde producen la liberación de prolactina (Ereshefky, 1993)

En el sistema extrapiramidal existe un equilibrio dinámico entre la DA, la histamina (H) y la acetilcolina (Ach) Cuando este equilibrio se altera surgen los síntomas. Pueden estar todas estas sustancias elevadas o disminuidas que no hay problema pero si una disminuye y las otras no entonces se rompe el equilibrio. Cuando un paciente está tomando antipsicóticos, la actividad dopaminérgica está disminuida en forma marcada, mientras que la H y la Ach están solo ligeramente bajas por lo que se puede hablar de un relativo exceso de ellas, así:

↓H ↓DA ↓Ach

Para volver a restablecer el equilibrio que debería quedar así:

↓ H ↓ DA ↓Ach

Para lograr eso debemos administrarle al paciente un antihistamínico tipo difenhidramina (Benadryl) o prometazina (Fenergán) o por el contrario, darle una sustancia anticolinérgica como p.e. biperidén (Akinetón)

Existen cuadros muy similares a la enfermedad de Parkinson pero que son secundarios a otras enfermedades o pueden ser ocasionados por medicamentos que bloquean la DA. A este conjunto de condiciones se le ha llamado síndrome extrapiramidal ya que tienen un cuadro clínico similar aunque responden en forma diferente a los tratamientos.

### XVI.2 CAUSAS DE EXTRAPIRAMIDALISMO:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Enfermedad de Parkinson  
Parkinsonismo idiopático  
Parkinsonismo medicamentoso  
Parkinsonismo post-accidente vascular cerebral  
Parkinsonismo arteriosclerótico

Dentro del síndrome extrapiramidal podemos diferenciar los siguientes cuadros clínicos:

### XVI.3 TIPOS CLINICOS:

#### XVI.3.1 Parkinsonismo medicamentoso:

Este cuadro se presenta cuando la persona está ingiriendo algún medicamento que puede causar extrapiramidalismo inclusive en dosis pequeñas. Los más frecuentes son los siguientes:

Fenotiazinas  
Haloperidol  
Metoclopramida  
Antidepresivos tricíclicos  
Antidepresivos ISRS  
Reserpina

En esta condición, el paciente parece que no tiene expresividad facial (amimia), se nota rígido, sus movimientos son lentos, por lo general existe una secreción sebácea brillante en cara, hay una tendencia a inclinar hacia adelante el centro de gravedad del cuerpo (anteropulsión), hay temblor que es más notorio en las manos y los pies, los antebrazos están semiflexionados con los codos hacia afuera (en abducción), la boca puede estar entreabierta y deja salir saliva involuntariamente, camina a pasitos cortos, como haciendo trencito. Estas molestias tienden a presentarse o a aumentar cuando el paciente por algún motivo se pone tenso. Es de notar que a veces el paciente no se percata o no les da importancia a estas manifestaciones desarrollando una especie de *belle indiférence* hacia el cuadro.

Al explorar al paciente vamos a encontrar lo siguiente:

##### XVI.3.1.1 Hipertonía muscular generalizada:

Que se explora pidiéndole al paciente que deje los músculos flojos y haciendo movimientos de extensión y flexión sin que el sujeto pueda adivinar cuál es el siguiente paso. Al flexionar y extender los antebrazos, se nota que los músculos están rígidos y presentan una resistencia uniforme a los movimientos. A esto es lo que se le llama "rigidez en tubo de plomo".

##### XVI.3.1.2 Signo de la rueda dentada:

Consiste en palpar el tendón del bíceps mientras se hacen movimientos pasivos con el antebrazo correspondiente y se aprecia que el músculo no se afloja uniformemente sino a saltitos. Esto se puede apreciar al hacer movimientos pasivos en las muñecas.

##### XVI.3.1.3 Signo del traqueteo del hombro:

Consiste en palpar el hombro, mientras se hacen movimientos circulares pasivos con el brazo. Cuando hay extrapiramidalismo se siente el cartílago glenoideo crujiir.

##### XVI.3.1.4 Signo de la glabela:

Al percudir repetidas veces sobre la parte central de la frente, se producen movimientos espasmodicos en los párpados de ambos ojos.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

#### **XVI.3.1.5 Temblor de manos fino:**

Para poder apreciar mejor el temblor de las manos, se le pide al paciente que con un lápiz o un bolígrafo escriba un trozo de una escritura de un cuaderno o libro. En el trazado se puede ver una tendencia al micrografismo (las letras son más pequeñas que lo usual) El trazo es en zigzag. A veces inician el renglón con letras de un tamaño más grande y luego lo van reduciendo (trazo en disminuyendo) Se le puede pedir que repitan un cuadrado, un rectángulo y un círculo hechos por el explorador conservando las mismas proporciones aproximadamente. Se puede ver que sus líneas no son rectas, el trazado es zigzagueante, dejan las figuras abiertas y por lo general son de forma más pequeña. Para concluir la prueba de la escritura, se le pide que estampe la firma como si fuera un cheque. Se aprecia que la firma es diferente a la que siempre ha hecho y al preguntársele si esa es su firma corriente, por lo general dicen que no.

#### **XVI.3.2 Acatisia:**

Consiste en la imposibilidad de mantenerse quieto en un solo lugar. Se le ordena al paciente que se sienta en una silla y obedece; pero al poco tiempo siente la necesidad imperiosa de ponerse de pie y lo hace pero al hacerlo se da cuenta que debía de estar sentado y nuevamente se siente por un breve período de tiempo para volver a repetir el ciclo. Al estar de pie tienen tendencia a mover los pies como si estuvieran marchando o se frotan las manos constantemente. Esta condición lleva al paciente a sentir que está más nervioso y no se debe caer en el error de aumentarle la dosis del medicamento porque incrementaría el malestar. La acatisia debe considerarse en el diagnóstico diferencial de los trastornos ansiosos.

#### **XVI.3.3 Crisis distónicas:**

Consisten en contracturas involuntarias y dolorosas de algunos grupos de músculos sin que se puedan modificar mediante un deseo consciente de hacerlo. Antiguamente se les denominaban "espasmos" pero esto es incorrecto ya que únicamente el músculo liso puede ponerse espasmódico; en el caso del músculo estriado, lo correcto es hablar de "contractura".

Estas contracturas pueden producirse en cualquier parte del cuerpo. Pueden presentarse en los músculos extrínsecos de los ojos y hace que la mirada se desvíe hacia arriba y a un lado; lo que consiste en una "crisis oculógira" y no debe confundirse con un cuadro de tipo histérico. Al afectar los músculos del cuello pueden dar tortícolis, retrocolis u opistótonos, lo que podría confundirse con un cuadro de tetania. Si se comprometen los músculos de la faringe puede producirse la salida masiva de la lengua que hasta permite ver las papilas posteriores siendo imposible tratar de deglutir la saliva o de hablar. Si se presenta en un brazo, éste generalmente se va atrás y se contrae la mano manteniendo apretado cualquier objeto que se tenga en ella.

#### **XVI.3.4 Crisis atónicas:**

Es un cuadro poco frecuente que se caracteriza porque el paciente pierde la fuerza en una o varias extremidades de tal manera que no puede mantenerse en pie o no puede sujetar a un objeto. Esto se presenta por momentos y luego se corrige. Tiene tendencia a aparecer cuando el paciente se siente observado. Los medicamentos antiparkinsonianos lo corrigen.

#### **XVI.3.5 Disquinesia tardía:**

A finales de la década de los 50s, se describió por primera vez un síndrome complejo caracterizado por movimientos involuntarios hiperquinéticos asociado al uso crónico de antipsicóticos y en personas que tienen cierta predisposición como son los que tienen antecedentes familiares de trastornos afectivos. Se le denomina tardía porque se presenta después de un tiempo prolongado de usar antipsicóticos y puede persistir aún después de suspender la medicación que le dio origen. Se le ha llamado también síndrome de insuficiencia extrapiramidal terminal. Se han reportado algunos pocos casos de esta complicación con poco tiempo de ingerir los antipsicóticos. Se ha mencionado que el mecanismo por el cual se producen estas manifestaciones es un exceso de actividad dopaminérgica debido a supersensibilidad del receptor a la DA o a un incremento en el número de los mismos de tal forma que una pequeña canti-

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

dad de DA produce una sobreestimulación. Es por lo tanto un cuadro debido a hiperactividad dopaminérgica. Esto es responsable de un agravamiento de la condición cuando se comienza a disminuir la dosis del antipsicótico y se desbloquea al receptor, que está hipersensible, por lo que se recomienda agregar el tratamiento de la disquinesia antes de reducir la dosis.

Las manifestaciones se presentan generalmente en la boca, labios, lengua, mandíbula y párpados. En raras ocasiones puede comprometer el tronco y las extremidades.

Los movimientos anormales consisten en: movimientos linguales, masticatorios, de la mandíbula, chupeteo, abuchamiento de las mejillas, contracturas de los párpados que simulan tics.

Se pueden agrupar en los siguientes cuadros clínicos (Katzamatzuri):

#### XVI.3.5.1 Disquinesia lingual:

En donde existen únicamente movimientos laterales de la lengua. Parece que el paciente tiene un objeto en su cavidad bucal y lo desplaza hacia los lados. Esto provoca lesiones en las encías cuando tienen prótesis dentarias.

#### XVI.3.5.2 Disquinesia linguo-masticatoria:

En donde además de los movimientos linguales se producen movimientos masticatorios rápidos por lo que se le ha llamado también síndrome del conejo por su similitud con la forma en que comen estos roedores.

#### XVI.3.5.3 Disquinesia buco-labial:

Donde están afectados los labios y las mejillas.

#### XVI.3.5.4 Disquinesia coreo-atetósica:

En donde se comprometen los músculos del tronco y las extremidades.

Estos tipos se pueden visualizar mejor mediante el siguiente esquema:

Área involucrada	Lengua	Labios	Mejillas	Maseteros	Extremidades	Tronco
a) Disquinesia lingual	+	-	-	-	-	-
b) Disquinesia linguo-masticatoria	+	+	+	+	-	-
c) Disquinesia buco-labial	-	+	+	-	-	-
d) Disquinesia coreo-atetósica	-	-	-	-	+	+

Capítulo XVI, Tabla # 1: Cuadros clínicos de disquinesia tardía.

### XVI.4 TRATAMIENTO:

#### XVI.4.1 Antihistamínicos:

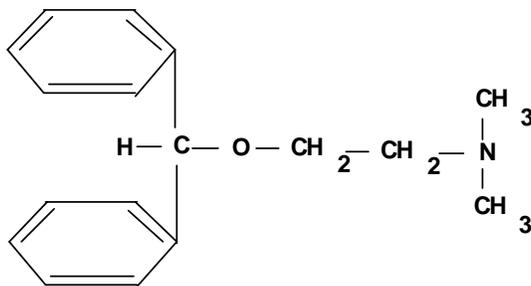
Tratan de mejorar los síntomas al disminuir el exceso relativo de histamina en el sistema extrapiramidal.

##### XVI.4.1.1 Difenhidramina:

La difenhidramina es un antihistamínico inespecífico.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Su fórmula estructural es la siguiente:



Comercialmente se conoce con el nombre de Benadryl ® y viene en cápsulas de 25 mg, comprimidos de 50 mg, jarabe con 12.5 mg / cdita y frasco ampolla de 10 cc conteniendo 10 mg / cc. También existe el Benoctén ® que se presenta en tabletas de 50 mg.

#### XVI.4.1.1.1 Indicaciones:

Está indicada en:

##### XVI.4.1.1.1.1 Trastornos ansiosos resistentes a tratamiento:

Cuando los síntomas ansiosos no han respondido al tratamiento con benzodiazepinas o por intolerancia a las mismas, el uso de la difenhidramina puede ser provechoso. En trastornos ansiosos de intensidad leve a moderada se puede utilizar a la dosis de 25 a 50 mg bid o tid (PLM 2000, página 109).

##### XVI.4.1.1.1.2 Insomnio:

En el caso de adultos mayores se recomienda para manejo del insomnio a la dosis de 50 a 100 mg hs. En caso de niños se puede utilizar a la dosis de 1 mg / Kg. de peso (Werry, página 444). Cuando los síntomas ansiosos no han respondido al tratamiento con benzodiazepinas o por intolerancia a las mismas, el uso de la difenhidramina puede ser muy útil. En trastornos ansiosos de intensidad leve a moderada se puede utilizar a la dosis de 25 a 50 mg hs.

##### XVI.4.1.1.1.3 Trastornos psicósomáticos con componente alérgico:

Por el hecho de tener propiedades antihistamínicas y sedantes puede usarse en trastornos psicósomáticos como dermatitis atópicas, urticaria, eczema. La dosis usual es de 25 a 50 mg bid o tid (PLM 2000, página 109). En caso de niños se puede utilizar a la dosis de 1 mg / Kg. de peso.

#### XVI.4.1.1.2 Contraindicaciones:

Las siguientes son algunas contraindicaciones para el producto:

##### XVI.4.1.1.2.1 Personas sensibles al producto:

Existen personas que no toleran el producto o que desarrollan reacciones alérgicas a él por lo que no deben tomarlo. También se han reportado casos de reacciones paradójicas.

##### XVI.4.1.1.2.2 Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho:

En estos casos puede precipitarse una crisis aguda de glaucoma debido al efecto anticolinérgico que posee.

##### XVI.4.1.1.2.3 Pacientes con estenosis pilórica:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

El efecto anticolinérgico que posee puede ocasionar mayor obstrucción por lo que no se recomienda su uso.

#### XVI.4.1.1.2.4 Pacientes con hipertrofia prostática:

El efecto anticolinérgico puede ocasionar dificultad para vaciar la vejiga produciéndose orina de estasis lo que favorece la sepsis urinaria baja.

#### XVI.4.1.1.2.5 Pacientes asmáticos:

En estos casos se secan las secreciones y se hace más difícil la expectoración.

#### XVI.4.1.1.3 Reacciones adversas:

Se pueden presentar las siguientes reacciones adversas:

##### XVI.4.1.1.3.1 Efectos anticolinérgicos:

Se deben a su afinidad por el receptor muscarínico a la acetilcolina. Ocasiona síntomas como: sequedad de boca que se puede combatir mascando chicle de menta o tomando agua con frecuencia; obstrucción nasal que puede ocasionar voz nasal o ronquidos en las noches. Se combate con descongestionantes nasales como Afrín®, Otrivina®. Estreñimiento que se puede controlar ingiriendo alimentos que contengan abundante fibra como papaya, naranja, el salvado de trigo además de ingerir al menos 6 vasos de agua al día. Crisis de glaucoma agudo por aumento súbito de la presión intraocular por lo que de inmediato debe ser referida a un oculista. Taquicardia refleja que puede llegar a ser de 110 latidos por minuto. Se puede corregir dando atenolol 100 mg al desayuno. Visión borrosa que mejora al disminuir la dosis.

##### XVI.4.1.1.3.2 Sedación:

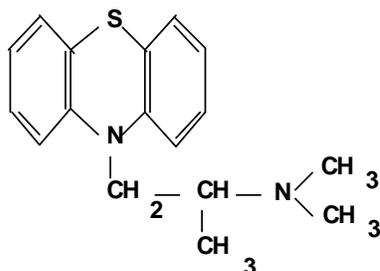
Depende de la dosis y de la sensibilidad de la persona. Con el tiempo se puede desarrollar tolerancia a la misma. También se puede reducir la dosis.

Otras reacciones menos frecuentes son: cefalea, ataxia, mareo, molestias digestivas, hipotensión arterial, anemia hemolítica.

#### XVI.4.1.2 Prometazina:

Es un derivado fenotiazínico que no posee acción antipsicótica.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce comercialmente con el nombre de Fenergán®. Se presenta únicamente en ampollas con 50 mg por lo que su uso es más limitado a casos de emergencias y por un período de tiempo no mayor de 3 días.

#### XVI.4.1.2.1 Indicaciones:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Está indicada en:

#### **XVI.4.1.2.1.1 Crisis ansiosas agudas:**

Cuando se presentan síntomas ansiosos intensos de aparición súbita, se puede usar como alternativa al diazepam, la prometazina a la dosis de una ampolla de 50 mg STAT y repetirla cada 6 a 8 horas dependiendo de la respuesta. Una vez estabilizado el cuadro se puede pasar a la vía oral con alguno de los ansiolíticos disponibles.

#### **XVI.4.1.2.1.2 Insomnio:**

En el caso de adultos mayores que no han podido dormir en varias noches se puede usar 1 ampolla de Fenérgán® IM hs durante 2 a 3 noches y luego pasarlo a un hipnótico corriente por vía oral.

#### **XVI.4.1.2.1.3 Tratamiento de crisis de agitación:**

Se utiliza con mucha frecuencia para potencializar el efecto sedante del haloperidol y para disminuir la posibilidad de aparición de extrapiramidismo. La dosis es de 1 ampolla IM cada 8 horas.

#### **XVI.4.1.2.2 Contraindicaciones:**

Las siguientes son algunas contraindicaciones para el producto:

##### **XVI.4.1.2.2.1 Personas sensibles al producto:**

Existen personas que no toleran el producto o que desarrollan reacciones alérgicas a él por lo que no deben tomarlo. También se han reportado casos de reacciones paradójicas.

##### **XVI.4.1.2.2.2 Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho:**

En estos casos puede precipitarse una crisis aguda de glaucoma debido al efecto anticolinérgico que posee.

##### **XVI.4.1.2.2.3 Pacientes con estenosis pilórica:**

El efecto anticolinérgico que posee puede ocasionar mayor obstrucción por lo que no se recomienda su uso.

##### **XVI.4.1.2.2.4 Pacientes con hipertrofia prostática:**

El efecto anticolinérgico puede ocasionar dificultad para vaciar la vejiga produciéndose orina de estasis lo que favorece la sepsis urinaria baja.

##### **XVI.4.1.2.2.5 Pacientes asmáticos:**

En estos casos se secan las secreciones y se hace más difícil la expectoración.

#### **XVI.4.1.2.3 Reacciones adversas:**

Se pueden presentar las siguientes reacciones adversas:

##### **XVI.4.1.2.3.1 Efectos anticolinérgicos:**

Se deben a su afinidad por el receptor muscarínico a la acetilcolina. Ocasiona síntomas como: sequedad de boca que se puede combatir mascando chicle de menta o tomando agua con frecuencia; obstrucción nasal que puede ocasionar voz nasal o ronquidos en las noches. Se combate con descongestionantes nasales como Afrín®, Otrivina®. Estreñimiento que se puede controlar ingiriendo alimentos que contengan abundante fibra como papaya, naranja, el salvado de trigo además de ingerir al menos 6 vasos de agua al día. Crisis de glaucoma agudo por aumento súbito de la presión intraocular por lo que de inmediato debe ser referido a un oculista. Taquicardia refleja que puede llegar a ser de 110 latidos por minuto.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

dos por minuto. Se puede corregir dando atenolol 100 mg al desayuno. Visión borrosa que mejora al disminuir la dosis.

#### XVI.4.1.2.3.2 Sedación:

Depende de la dosis y de la sensibilidad de la persona. Con el tiempo se puede desarrollar tolerancia a la misma. También se puede reducir la dosis.

Otras reacciones menos frecuentes son: cefalea, ataxia, mareo, molestias digestivas, hipotensión arterial, anemia hemolítica.

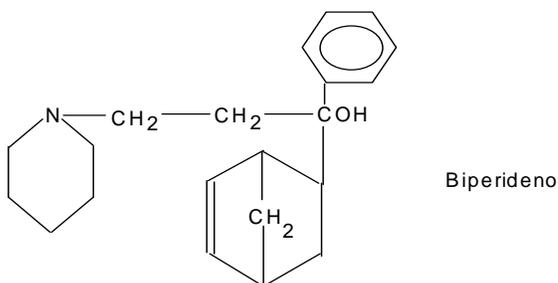
#### XVI.4.2 Anticolinérgicos:

El uso de sustancias anticolinérgicas como tratamiento del extrapiramidalismo se basa en la observación de que la atropina producía alivio a este tipo de reacciones. Ante esta situación se inició el estudio para buscar sustancias de origen sintético que tuvieran la misma efectividad pero con menos reacciones adversas. Esto dio como resultado la síntesis del biperideno y la bengtropina.

##### XVI.4.2.1 Biperideno:

Es un débil agente anticolinérgico periférico y por tanto tiene efectos antisecretores, antiespasmódicos y midriáticos. Se considera que su efecto central está relacionado con un antagonismo competitivo de la acetil colina a nivel del receptor en el cuerpo estrido lo que recupera el equilibrio con la dopamina.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Se conoce comercialmente con el nombre de Akinetón® que se presenta en tabletas de 2 mg, Akinetón Retard® en grageas de 4 mg y ampollas conteniendo 5 mg para uso IM.

##### XVI.4.2.1.1 Indicaciones:

Está indicado en:

###### XVI.4.2.1.1.1 Extrapiramidalismo secundario a medicamentos:

En casos de parkinsonismo secundario puede utilizarse en la presentación de tabletas de 2 mg para una dosis diaria total de 4 o 6 mg. Si con esta dosis no se logra corregir el problema, debe tratarse de cambiar el antipsicótico.

###### XVI.4.2.1.1.2 Crisis distónicas:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Estos casos se consideran una emergencia psiquiátrico y se prefiere el uso de biperideno 1 amp IM cada 8 o 12 horas. No se recomienda su uso IV puesto que la acción por vía IM es muy rápida (15 minutos).

#### **XVI.4.2.1.2 Contraindicaciones:**

Las siguientes son algunas contraindicaciones para el producto:

##### **XVI.4.2.1.2.1 Personas sensibles al producto:**

Existen personas que no toleran el producto o que desarrollan reacciones alérgicas a él por lo que no deben tomarlo. También se han reportado casos de cuadros confusionales con dosis bajas por lo que no se les puede administrar.

##### **XVI.4.2.1.2.2 Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho:**

En estos casos puede precipitarse una crisis aguda de glaucoma debido al efecto anticolinérgico que posee.

##### **XVI.4.2.1.2.3 Pacientes con estenosis pilórica:**

El efecto anticolinérgico que posee puede ocasionar mayor obstrucción por lo que no se recomienda su uso.

##### **XVI.4.2.1.2.4 Pacientes con hipertrofia prostática:**

El efecto anticolinérgico puede ocasionar dificultad para vaciar la vejiga produciéndose orina de estasis lo que favorece la sepsis urinaria baja.

##### **XVI.4.2.1.2.5 Pacientes asmáticos:**

En estos casos se secan las secreciones y se hace más difícil la expectoración.

##### **XVI.4.2.1.2.6 Mujeres embarazadas:**

No se ha establecido la seguridad en este grupo de pacientes. Debe utilizarse únicamente si el beneficio sobrepasa al riesgo.

#### **XVI.4.2.1.3 Reacciones adversas:**

Se pueden presentar las siguientes reacciones adversas:

##### **XVI.4.2.1.3.1 Efectos anticolinérgicos:**

Se deben a su afinidad por el receptor muscarínico a la acetilcolina. Se presenta con más frecuencia si el paciente está ingiriendo otros medicamentos que tienen acción anticolinérgica como antiespasmódicos, antidepresivos tricíclicos, analgésicos narcóticos como la meperidina. Ocasiona síntomas como: sequedad de boca que se puede combatir mascando chicle de menta o tomando agua con frecuencia; obstrucción nasal que puede ocasionar voz nasal o ronquidos en las noches. Se combate con descongestionantes nasales como Afrín®, Otrivina®. Estreñimiento que se puede controlar ingiriendo alimentos que contengan abundante fibra como papaya, naranja, el salvado de trigo además de ingerir al menos 6 vasos de agua al día. Crisis de glaucoma agudo por aumento súbito de la presión intraocular por lo que de inmediato debe ser referido a un oculista. Taquicardia refleja que puede llegar a ser de 110 latidos por minuto. Se puede corregir dando atenolol 100 mg al desayuno. Visión borrosa que mejora al disminuir la dosis.

##### **XVI.4.2.1.3.2 Agitación:**

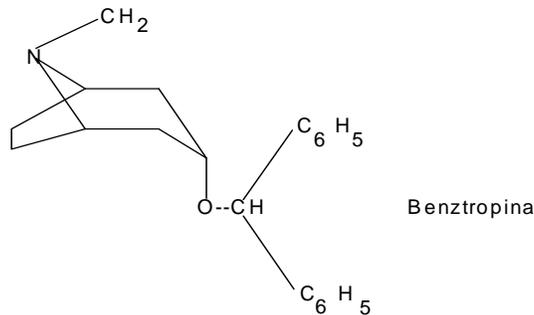
Se percibe como intranquilidad, desasosiego, inquietud. Se puede controlar disminuyendo la dosis o agregando una ansiolítico.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**XVI.4.2.2 Benzotropina:**

Es otro antiparkinsoniano sintético que contiene elementos estructurales de la atropina y la difenhidramina. No existe en Costa Rica.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Su nombre comercial es Cogentin ® y se presenta en tabletas de 0,5, 1 y 2 mg y en ampollas con las mismas presentaciones para uso IM.

**XVI.4.2.2.1 Indicaciones:**

Está indicado en:

**XVI.4.2.2.1.1 Extrapiramidalismo secundario a medicamentos:**

En casos de parkinsonismo secundario puede utilizarse en la presentación de tabletas de 1 0 2 mg para una dosis diaria total de 4 o 6 mg. Si con esta dosis no se logra corregir el problema, debe tratarse de cambiar el antipsicótico.

**XVI.4.2.2.1.2 Crisis distónicas:**

Estos casos se consideran una emergencia psiquiátrica y se prefiere el uso de benzotropina 1 amp de 1 mg IM cada 8 o 12 horas. Debido a que no existe una diferencia significativa entre el uso IV y el IM, se prefiere usar IM.

**XVI.4.2.2.2 Contraindicaciones:**

Las siguientes son algunas contraindicaciones para el producto:

**XVI.4.2.2.2.1 Personas sensibles al producto:**

Existen personas que no toleran el producto o que desarrollan reacciones alérgicas a él por lo que no deben tomarlo. También se han reportado casos de cuadros confusionales con dosis bajas por lo que no se les puede administrar.

**XVI.4.2.2.2.2 Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho:**

En estos casos puede precipitarse una crisis aguda de glaucoma debido al efecto anticolinérgico que posee.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**XVI.4.2.2.2.3 Pacientes con estenosis pilórica:**

El efecto anticolinérgico que posee puede ocasionar mayor obstrucción por lo que no se recomienda su uso.

**XVI.4.2.2.2.4 Pacientes con hipertrofia prostática:**

El efecto anticolinérgico puede ocasionar dificultad para vaciar la vejiga produciéndose orina de estasis lo que favorece la sepsis urinaria baja.

**XVI.4.2.2.2.5 Pacientes asmáticos:**

En estos casos se secan las secreciones y se hace más difícil la expectoración.

**XVI.4.2.2.2.6 Mujeres embarazadas:**

No se ha establecido la seguridad en este grupo de pacientes. Debe utilizarse únicamente si el beneficio sobrepasa al riesgo.

**XVI.4.2.2.3 Reacciones adversas:**

Se pueden presentar las siguientes reacciones adversas:

**XVI.4.2.2.3.1 Efectos anticolinérgicos:**

Se deben a su afinidad por el receptor muscarínico a la acetilcolina. Se presenta con más frecuencia si el paciente está ingiriendo otros medicamentos que tienen acción anticolinérgica como antiespasmódicos, antidepressivos tricíclicos, analgésicos narcóticos como la meperidina. Ocasiona síntomas como: sequedad de boca que se puede combatir mascando chicle de menta o tomando agua con frecuencia; obstrucción nasal que puede ocasionar voz nasal o ronquidos en las noches. Se combate con descongestionantes nasales como Afrín®, Otrivina®. Estreñimiento que se puede controlar ingiriendo alimentos que contengan abundante fibra como papaya, naranja, el salvado de trigo además de ingerir al menos 6 vasos de agua al día. Deben observarse más de cerca los pacientes que tienen síntomas severos ya que se puede llegar a presentar íleo paralítico. Crisis de glaucoma agudo por aumento súbito de la presión intraocular por lo que de inmediato debe ser referido a un oculista. Taquicardia refleja que puede llegar a ser de 110 latidos por minuto. Se puede corregir dando atenolol 100 mg al desayuno. Visión borrosa que mejora al disminuir la dosis.

**XVI.4.2.2.3.2 Agitación:**

Se percibe como intranquilidad, desasosiego, inquietud. Se puede controlar disminuyendo la dosis o agregando un ansiolítico.

**XVI.4.3 Ansiolíticos:**

Estas sustancias, debido a que poseen un efecto miorrelajante han sido útiles en el tratamiento de la rigidez extrapiramidal. Sin embargo, en donde tienen mayor aplicación es en el manejo de la acatisia en don produce un efecto bastante notorio. La que más se ha usado es el diazepam en dosis de 10 a 15 mg / día.

También se han reportado casos de mejoría con el uso de clonazepam (Rivotril) en reducir la disquinesia tardía a la dosis de 2 mg bid.

**XVI.4.4 Amantadina:**

Esta sustancia produce liberación de DA del extremo presináptico. Ha sido utilizada como tratamiento de algunas enfermedades de origen viral como la influenza debido a que inhibe la liberación del ácido nucleico viral dentro de la célula huésped.

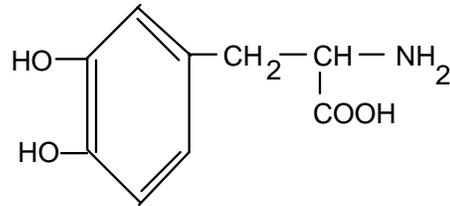
**XVI.4.5 Litio:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Se ha visto alguna mejoría de los pacientes que tienen disquinesia tardía cuando se ponen en un régimen de carbonato de litio 600 a 1200 mg / día. Se ha mencionado la disminución de la DA secundaria a la alteración en la conducción ocasionada por la sustitución del sodio por el litio, como el mecanismo de acción.

#### XVI.4.6 L-DOPA:

Su uso está limitado a la enfermedad de Parkinson en donde la causa etiológica es una disminución de este neurotransmisor. Su fórmula estructural es la siguiente:



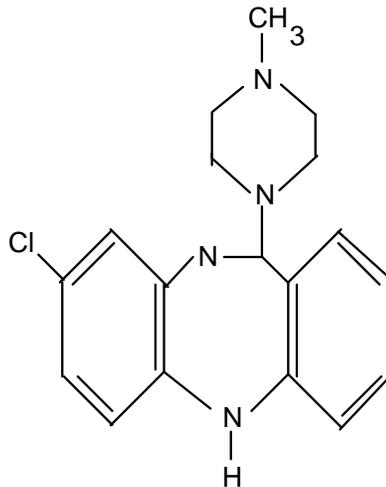
En pacientes que tienen disquinesia tardía más bien pueden agravarse con el uso de este medicamento.

Generalmente se administra con un inhibidor de la DOPA descarboxilasa como es la carbidopa o la benserazida (Sinemet®)

La dosis usual es de 2 a 3 Sinemet por día.

#### XVI.4.7 Clozapina:

Es un antipsicótico novedoso que bloquea los receptores D<sub>4</sub> y produce muy poco extrapiramidismo y nada de disquinesia tardía. Además se ha visto que se puede asociar a otros antipsicóticos actuando como antipsicótico. Su fórmula estructural es la siguiente:



La dosis recomendada es de 50 a 150 mg / día.

#### XVI.4.8 Alfametildopa:

Actúa inhibiendo la síntesis de DA con lo que disminuye su disponibilidad. Se ha empleado en dosis de 250 mg bid.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**XVI.4.9 Lecitina:**

Su utilidad se basa en que los precursores de acetilcolina (ACh) como el deanol, la colina y la lecitina disminuyen los síntomas de la disquinesia tardía. Sin embargo la mejoría llega únicamente al 47 % de los casos. La dosis recomendada de lecitina es de 1.2 gm bid.

**XVI.4.10 Bromocriptina:**

Actúa como un agonista de la DA y se ha utilizado específicamente en la enfermedad de Parkinson. La dosis usual es de 1 tab de 2.5 mg bid.

**XVI.4.11 Fenobarbital:**

Se ha visto que algunos pacientes que tienen disquinesia tardía mejoran con los barbitúricos. Su mecanismo de acción no está muy claro. Se cree que su acción sedante inespecífica puede ser la responsable. La dosis a que se recomienda es de 50 a 100 mg / día.

**XVI.5 BIBLIOGRAFIA:**

- BERGER, P. A. y REXROTH, K.: "Tardive Diskinesia: Clinical, Biological and Pharmacological Perspectives", *Psychopharmacology Bulletin*, Vol 6 (1), página 102, 1980.
- CASEY, D. E. : "Tardive Diskinesia", EN MELTZER, H.Y.: "Psychopharmacology: The Third Generation of Progress", Raven Press, Nueva York, página 1411, 1987.
- COMATY, J. E. et al: "Is Maintenance Antiparkinsonian Treatment Necessary?" *Psychopharmacology Bulletin*, Vol 26 (2), página 267, 1990
- ERESHEFKY, L. y LANCOMBE, S.: " Pharmacological Profile of Risperidone", *Can. J. of Psychiatry*, Vol 38 (Suplemento 3), página S80, setiembre de 1993.
- FLEISCHACKER, W. et al: "The Pharmacological Treatment of Neuroleptic Induced Akathisia", *J. of Clin. Psychopharmacology*, Vol 10 (1), página 12, febrero de 1990.
- DI MASCIO, A. et al: "A Controlled Trial of Amantadine in Drug-Induced Extrapiramidal Disorders", *Arch. of Gen. Psychiatry*, Vol 33 ( ) , página 599, mayo 1976.
- DONLON, P.T. : "The Therapeutic Use of Diazepam for Akathisia", *Psychosomatics*, Vol XIV ( ) , página 222, julio-agosto 1973.
- KANE, J. M. y SMITH, J. M. : "Tardive Diskinesia", *Archives of General Psychiatry*, Vol 39 (4), página 473, abril 1982.
- KATZAMATZURI, H.: "Treatment of Tardive Diskinesia: Clinical Efficacy of Various Dopamine-related Compounds", presentado en el Primer Congreso Mundial de Psiquiatría Biológica, Buenos Aires, Argentina, setiembre 24-28, 1974.
- LIEBERMAN, J.: "Pharmacology Characterization of Tardive Diskinesia", *J. of Clinical Psychopharmacology*, Vol 8 (4), página 254, agosto 1988.
- LIEBERMAN, J.A.: "Treatment of Tardive Diskinesia with Bromocriptine: A Test of the Receptor Modification Strategy", *Archives of General Psychiatry*, Vol 46 (10), página 908, octubre 1989.
- MOIZESZOWICS, J.: "**Psicofarmacología Psicodinámica II**", Aspectos Neuroquímicos, Neuropsiquiátricos y Psicológicos", segunda edición, Editorial Paidós, Buenos Aires, Argentina, página 553, 1988.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

REMGINGTON, G.J. : "Prevalence of Neuroleptic- Induced Dystonia in Mania and Schizophrenia", *The American J. of Psychiatry*, Vol 147 (9), página 1231, 1990.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

## CAPÍTULO XVII: ESTIMULANTES DÉBILES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

### XVII.1 INTRODUCCIÓN:

Este grupo de medicamentos tiene la propiedad de producir una ligera estimulación del sistema nervioso central sin que se puedan considerar antidepresivos propiamente dichos. Poseen un efecto positivo sobre el cansancio y la somnolencia por lo que los hacen útiles en el manejo de efectos secundarios de los depresores que producen sedación.

### XVII.2 NORCANFAN:

Se conoce con el nombre comercial de Reactiván ® y se presenta en tiras de 10 unidades. Su efecto es muy similar al de la cafeína.

### XVII.2 SULBUTIAMINA:

Se conoce comercialmente con el nombre de Arcalión 200 ® (PLM, página 55). Es un derivado aneurínico que actúa como un antiasténico polivalente. Que fijándose en las vías neuronales comunes por las que se expresan las fatigas, actúa directamente sobre todas las manifestaciones de la astenia. Actúa como un estimulante inespecífico suave del sistema nervioso central. Está indicado en: astenias postinfeciosas y postvirales, astenias postoperatorias, cansancio crónico, para potencializar antidepresivos, impotencia sexual psicógena reciente, preparación de exámenes escolares.

Se presenta en grageas de 200 mg. Dosis: 1 o 2 grageas de 200 mg al desayuno.

### XVII.3 ASTENOLIT ®:

Es una mezcla de aspartatos que ayudan a mejorar el funcionamiento del sistema nervioso central con algunas vitaminas del grupo B. Se presenta en ampollas bebibles y ampollas inyectables para uso IM. Su efecto estimulante es de inicio rápido y el paciente experimenta una rápida mejoría en la astenia y el cansancio. Se usa recomendar 1 ampolla bebible diaria (caja de 7 ampollas) o 1 amp IM diaria.

### XVII.4 BIBLIOGRAFÍA:

ROSENSTEIN, E.: " **Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, PLM**", Trigésimo segunda edición, Editorial PLM S.A., Bogotá, Colombia, 2001.

## CAPITULO XVIII: VASODILATADORES CEREBRALES

### XVIII.1 INTRODUCCIÓN:

Esta categoría de medicamentos comprende sustancias cuyo mecanismo de acción es producir una vasodilatación de las arterias cerebrales. Las arterias que tienen una vasoconstricción funcional se podrán dilatar mientras que las que tienen estenosis anatómicas, producidas por arteriosclerosis no sufrirán ningún cambio.

Cuando un paciente es un adulto mayor y está presentando problemas en la concentración y en la memoria, puede favorecerse con el uso de estas sustancias aunque su efectividad no se aprecia en el corto plazo.

### XVIII.2 CINARIZINA:

Se conoce comercialmente con el nombre de Stugerón Forte ® y se presenta en tabletas que contienen 75 mg de cinaricina. Usualmente se receta 1 tableta cada 12 horas. La dosis máxima recomendada no debe exceder de los 225 mg por día (PLM, página 851).

Tiene las siguientes indicaciones: pérdida de memoria, falta de concentración, cefalea y mareos persistentes y en los síndromes vertiginosos. Está contraindicado en la hemorragia cerebral reciente, en el síndrome extrapiramidal ya que puede exacerbarlo y en el embarazo. Dentro de las reacciones adversas están las siguientes: somnolencia, extrapiramidalismo

### XVIII.3 BUFLOMEDIL:

Es una sustancia vasodilatadora tanto central como periférica aumentando el flujo sanguíneo cerebral lo que mejora los síntomas de hipoxia en la enfermedad cerebro vascular.

Se conoce comercialmente con el nombre de Loftyl ® y se presenta en tabletas de 150, 300 y 600 mg. También viene en ampollas con 50 mg pero sólo se utiliza en medicina interna. La dosis usual diaria varía entre 459 y 600 mg. Está indicado en los síntomas de insuficiencia vascular cerebral, en las secuelas de accidentes cerebro vasculares.

Está contraindicado en la hemorragia intracraneal reciente y en el periodo inmediato de post parto.

Las reacciones adversas son poco severas y transitorias y son las siguientes: molestias gástricas como flatulencia y dolores de tipo cólico, cefalea, náuseas y prurito.

### XVIII.4 PENTOXIFILINA:

Se conoce comercialmente con el nombre de Trental 400 ® (PLM, página 910) y viene en tabletas con 400 mg de pentoxifilina. La dosis diaria usual es de 1 a 3 grageas. Mejora las propiedades del flujo sanguíneo al disminuir su viscosidad y la agregación plaquetaria. Está indicado en los síntomas de insuficiencia cerebro vascular, mareos, tinnitus y ruidos en los oídos. Está contraindicado en las hemorragias cerebrales recientes, cuando hay hipersensibilidad al producto, en el embarazo, en las arritmias cardíacas, en la hipotensión arterial, en la insuficiencia hepática y renal. Las reacciones adversas más frecuentes son: sensación de sofoco, molestias gastrointestinales, arritmias cardíacas, mareos y cefalea, agitación y trastornos del sueño. En raras ocasiones puede ocasionar colestasis intrahepática.

### XVIII.5 BIBLIOGRAFÍA:

ROSENSTEIN, E.: " **Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, PLM**", Trigésimo segunda edición, Editorial PLM S.A., Bogotá, Colombia, 2001.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

## CAPITULO XIX: EUBIÓTICOS CEREBRALES

El término eubiótico significa etimológicamente normalizadores de vida. Los eubióticos cerebrales son sustancias que tratan de normalizar la función cerebral mediante una mejor oxigenación, mejorando en algunas circunstancias, la memoria, el aprendizaje y el pensamiento.

### XIX.1 PIRACETÁN:

Se conoce con el nombre comercial de Nootropil® (Laboratorios Prodes, Piracetam Complex®: Monografía del Producto) y se presenta en tabletas laqueadas de 800 mg. La dosis usual es de 1 tab. bid o tid. Está indicado en los trastornos mentales ligados al envejecimiento como lentitud para pensar, olvidos frecuentes, falta de concentración. En personas sometidas a mucho estrés pueden lograr mejoría en el rendimiento global. Está contraindicado en mujeres embarazadas o durante el periodo de lactación. Las reacciones adversas son escasas y consisten en: nerviosidad, irritabilidad, inquietud y trastornos del sueño. Con menor frecuencia se puede presentar somnolencia, vomito y diarrea.

### XIX.2 PIRITIOXINA:

Se conoce con el nombre comercial de Encefabol® y se presenta en grageas de 100 mg. La dosis usual es de 300 mg / día. Está indicado en los estados de agotamiento por estrés, en adulto mayores con problemas de concentración, en cansancio crónico.

### XIX.3 BIBLIOGRAFÍA:

LABORATORIOS PRODES: “Piracetam Complex® Monografía del Producto”, sin fecha.

LABORATORIOS UCB: “Nootropil: Monografía del Producto”, sin fecha.

## CAPITULO XX: INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### XX.1 INTRODUCCION:

Debido a que los psicofármacos son usados cada vez con mayor frecuencia, las ocasiones de usar más de un medicamento de este grupo son mayores por lo que el médico debe estar atento a interacciones entre ellos. También deben de tomarse en cuenta otros medicamentos no psicofarmacológicos que pueda estar recibiendo concomitantemente el paciente. Además debe tenerse en cuenta la posibilidad del consumo simultáneo de drogas ilícitas como la marihuana y el alcohol étílico que pueden ser ocultadas por el informante. Sin embargo, no todas las interacciones son clínicamente significativas.

Para efectos prácticos, las interacciones pueden subdividirse en dos grupos:

I.- Farmacocinéticas

II.- Farmacodinámicas

Los procesos farmacocinéticos son aquellos que incluyen la absorción, el grado de unión a las proteínas plasmáticas, la distribución en los tejidos corporales, el metabolismo y la excreción.

Los procesos farmacodinámicos son los que se refieren al mecanismo de acción en los sitios receptores y pueden ser aditivos cuando ambos efectos se suman, sinérgicos cuando aumentan ambos efectos pero no se duplican, antagónicos cuando se neutralizan y tóxicos cuando generan una reacción no explicable en base a la acción de cada uno de ellos.

### XX.2 INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS:

#### XX.2.1 Absorción:

En la práctica clínica la interacción de psicofármacos que se presenta en los lugares de absorción tienen que ver principalmente con sustancias que se administran por vía oral. La absorción del tracto gastrointestinal se puede modificar cuando una droga modifica el funcionamiento del sistema, las características fisicoquímicas del contenido, las condiciones de la mucosa y los mecanismos de transporte activo y pasivo a través de la pared intestinal. Las interacciones en la absorción pueden originar una modificación en el tiempo de absorción o en la cantidad de fármaco absorbido. Esto puede producir variaciones en los niveles plasmáticos del medicamento, retardo en el inicio de acción, prolongación de los efectos o alteraciones subjetivas de la respuesta.

Algunos estudios han demostrado que los hipnóticos administrados junto con alimentos pueden disminuir la velocidad de absorción pero no impiden que se absorban completamente.

Los pacientes que ingieren conjuntamente con el psicofármaco, bebidas alcohólicas, se produce una gastritis que va a retardar la absorción de algunos medicamentos como diazepam y el clordiazepóxido.

Los antiácidos van a disminuir la cantidad de clorpromazina que alcanza el torrente sanguíneo probablemente debido a un retardo en el vaciamiento gástrico. También el clordiazepóxido va a tener un retardo importante en la absorción. El clorazepato (Tranxene®) es una prodroga que tiene que convertirse en desmetildiazepam y para eso requiere de un medio ácido. Si el pH sube a consecuencia del antiácido, la conversión en droga activa es menor.

Todos los anticolinérgicos que retardan el tiempo de paso en el tracto gastrointestinal y pueden afectar la biodisponibilidad de los antipsicóticos y de las benzodiazepinas.

El uso concomitante de cimetidina (Tagamet®) con ansiolíticos puede aumentar la absorción de estos últimos y dar origen a somnolencia o incluso cuadros confusionales. Los antidepresivos tricíclicos

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

y algunos antipsicóticos tienen efectos anticolinérgicos importantes y pueden retardar la absorción de la L-DOPA, la fenilbutazona y el diazepam.

La absorción del litio es mayor después de ingerir alimentos ya que deja mayor tiempo al medicamento en contacto con la pared intestinal al retardar su movilidad y de esta forma favorece una mayor absorción.

### XX.2.2 Distribución:

Los psicofármacos se unen en forma reversible a los tejidos y a las proteínas plasmáticas. Cuando un psicofármaco se une fuertemente a la albúmina como ocurre con el hidrato de cloral, desplaza a otros medicamentos que se unen en forma más débil como p.e. anticoagulantes cumarínicos, produciéndose un efecto anticoagulante mayor que podría ocasionar un sangrado. La tolbutamida y la fenitoína sufren una acción similar.

### XX.2.3 Metabolismo:

El grado en que un psicofármaco se metaboliza puede modificarse por algunos factores y esto resulta en una disminución o un prolongamiento de su acción.

Las sustancias que producen inducción en las enzimas hepáticas van a aumentar la destrucción de otras, y esto ocurre con el fenobarbital, la ingesta crónica de alcohol, la glutetimida (Doridén®) Esto va a modificar la acción de los anticoagulantes orales, la vitamina D, los corticosteroides la fenitoína, la fenilbutazona y la tolbutamida. Los efectos clínicos de la inducción enzimática pueden manejarse mediante un ajuste adecuado de la dosis y la determinación de la concentración sanguínea del medicamento cuando esto es posible.

Algunos medicamentos producen inhibición o retardo en el metabolismo tal es el caso del metilfenidato que compete con la imipramina para hidroxilarse, por lo que se aumenta el tiempo en que la imipramina permanece en el organismo. También los antipsicóticos tienen una acción similar a la del metilfenidato.

El disulfiram puede prolongar la vida media del clordiazepóxido interfiriendo con su desmetilación.

### XX.2.4 Excreción:

La eliminación renal de las drogas es un mecanismo importante en donde se pueden producir interacciones. Un ejemplo muy claro lo constituye la interacción del litio con los diuréticos en donde estos aumentan la reabsorción de litio en el túbulo distal y hace que aumenten los niveles sanguíneos de este medicamento. También las sustancias que producen acidez en la orina como el ácido ascórbico (Vitamina C) y el mandelato de metenammina (Mandelamine) aumentan la excreción de imipramina, amitriptilina y anfetamina.

## XX.3 INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS:

### XX.3.1 Interacciones aditivas.

Son interacciones en las cuales el efecto de un psicofármaco se suma al efecto del otro dando un doble efecto. Como ejemplos mencionaré los siguientes:

- ansiolíticos + alcohol.
- ansiolíticos + antihistamínicos.
- antidepresivo ISRS + antidepresivo tricíclico.

### XX.3.2 Interacciones sinérgicas.

Son interacciones en las cuales el efecto total de la asociación de psicofármacos es más del doble de la acción de cada uno de ellos. Como ejemplo mencionaré los siguientes:

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

- ansiolíticos + anestésicos generales
- ansiolíticos + antihipertensivos
- ansiolíticos + anticonvulsivantes
- antipsicóticos + analgésicos
- antipsicóticos + antihipertensivos
- IMAO + antihipertensivos
- IMAO + antidiabéticos
- IMAO + antihistamínicos
- antidepresivos + antiparkinsonianos anticolinérgicos
- antidepresivos tricíclicos + tiroides
- antidepresivos tricíclicos + carbamacepina

### XX.3.3 Interacciones antagónicas:

Son aquellas en las que la acción de un psicofármaco se ve neutralizada por la acción del otro. Como ejemplo mencionaré las siguientes:

- ansiolíticos + xantinas
- ansiolíticos + depresores del apetito
- ansiolíticos + anfetaminas
- ansiolíticos + antibióticos
- hipnóticos + xantinas
- hipnóticos + anfetaminas
- antipsicóticos + antidepresivos
- antipsicóticos + antiparkinsonianos anticolinérgicos
- antipsicóticos + anticonvulsivantes
- antidepresivos + ansiolíticos
- antidepresivos + antihipertensivos (algunos)
- antidepresivos + anticonvulsivantes

### XX.3.4 Interacciones tóxicas:

Son aquellas en las que la suma de las acciones individuales puede conducir a un cuadro tóxico cuyas manifestaciones pueden variar de un momento a otro e inclusive pueden ocasionar la muerte. Como ejemplo mencionaré los siguientes:

- antidepresivos tricíclicos + depresores del apetito
- antidepresivos tricíclicos + IMAO
- IMAO + depresores del apetito
- amitriptilina + tioridazina (cardiotóxica)
- antipsicóticos + anfetaminas
- antipsicóticos + alucinógenos (marihuana)

## XX.4 INTERACCIONES DE GRUPOS DE PSICOFARMACOS:

### XX.4.1 Hipnóticos:

Los hipnóticos son sustancias depresoras del sistema nervioso central que se utilizan principalmente para inducir el sueño. Como todo depresor, su efecto se potencializa cuando se ingieren concomitantemente otros depresores y se pueden producir desde cuadros de sedación marcada hasta anestesia y coma con paro respiratorio y muerte si no se le brinda el tratamiento apropiado. Se antagonizan cuando se usan estimulantes, aumentando la posibilidad de efectos secundarios manifestaciones variadas a nivel de SNC. De acuerdo a su estructura química, los hipnóticos pueden clasificarse en benzodiazepínicos si tienen en su estructura química un anillo del mismo nombre y no benzodiazepínicos si no lo tienen, constituyendo un grupo heterogéneo.

#### XX.4.1.1 Hipnóticos benzodiazepínicos:

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Los representantes más utilizados de este grupo son: flunitrazepán (Rohypnol ®), fluorazepán (Dalmadorm ®), lormetazepán (Noctamid ®), loprazolán (Dormonoc ®), midazolán (Dormicum ®), triazolán (Alción ®).

#### XX.4.1.1.1 Alcohol:

Se produce una potencialización mutua dando reacciones impredecibles que pueden llegar a ser fatales si las dosis de ambas sustancias son lo suficientemente grandes. Si el paciente ingiere alcohol en ocasión de alguna festividad, es aconsejable que no ingiera el hipnótico.

#### XX.4.1.1.2 Antipsicóticos:

Se potencializa el efecto sedante aunque no se modifica el efecto antipsicótico. Los efectos anticolinérgicos de ambos grupos se potencializan dando sequedad de boca, obstrucción nasal, estreñimiento y dificultad para iniciar el chorro al orinar.

#### XX.4.1.1.3 Estimulantes del SNC:

Los estimulantes del SNC contrarrestan el efecto de los hipnóticos. Es frecuente que algunos pacientes ingieran grandes cantidades de café o bebidas a base de cola que contienen estimulantes y al llegar la noche, siguen haciendo su efecto con lo que la respuesta obtenida no es la mejor. Los broncodilatadores y antiasmáticos poseen efectos simpaticomiméticos que neutralizan a los hipnóticos por lo que se deben usar en dosis bajas.

#### XX.4.1.1.4 Antihistamínicos inespecíficos:

Estos medicamentos son depresores del SNC. Los más utilizados son: la prometazina (Fenergán ®) y la difenhidramina (Benadryl ®) Producen sueño como efecto secundario. Su uso simultáneo ocasiona una potencialización del efecto hipnótico por lo que se deben utilizar dosis menores de ambas sustancias.

#### XX.4.1.2 Hipnóticos no benzodiazepínicos:

Constituyen un grupo heterogéneo entre los que se encuentran: bromuros (poción polibromurada), hidrato de cloral (Cloratol ®), sales de magnesio (Psico-Soma ®), zolpidén (Stilnox ®) Sus interacciones son similares a la de los hipnóticos benzodiazepínicos. Debe tenerse sumo cuidado cuando se le receta hidrato de cloral a un paciente que ingiere bebidas alcohólicas ya que se puede producir depresión respiratoria marcada y paro cardiorrespiratorio.

#### XX.4.2 Antipsicóticos:

Constituyen los medicamentos más utilizados en el tratamiento de las psicosis, son depresores del SNC. Su mecanismo de acción es a través del antagonismo de la dopamina. Los representantes más utilizados son: clorpromazina (Largactil ®), levomepromazina (Sinogán ®), trifluoperazina (Stelazine ®), flufenazina (Decanato de Anatensol ®), perfenazina (Trilafón ®), tioridazina (Meleril ®) y haloperidol (Hal-dol ®).

Sus principales interacciones son:

##### XX.4.2.1 Antihipertensivos:

Los antihipertensivos tienen un efecto adrenolítico por lo que su efecto se potencializa con el uso concomitante de antipsicóticos, especialmente la clorpromazina, la tioridazina y la levomepromazina produciéndose hipotensión que puede llegar al síncope. Cuando la hipotensión es leve puede producirse: mareo, cansancio fácil, visión borrosa, síntomas de isquemia cerebral transitoria y malestar general. Los antipsicóticos junto con  $\beta$  bloqueadores producen un incremento de la acción beta bloqueadora y/o sedación profunda. Se recomienda usar dosis menores de ambos.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

#### XX.4.2.2 Ansiolíticos:

Son depresores del SNC por lo que potencializan la acción sedante. Los más utilizados son: diazepam (Valium ®, Diazepam MK ®, Diazepam Gutis ®), lorazepam (Ativan ®, Lorazepam MK ®), bromazepam (Lexotan ®, Bromazepam Raven ®), clobazam (Urbadan ®, Frisium ®), ketazolam (Unakalm ®), prazepam (Nobrium ®), alprazolam (Tafil ®, Ansiolit ®), clonazepam (Rivotril ®).

Puede producirse: ataxia, mareo, depresión respiratoria y confusión mental. Se sugiere usar antipsicóticos del tipo sedante como por ejemplo: clorpromazina, tioridazina o levomepromazina en vez de asociarlos a ansiolíticos.

También puede aumentarse el efecto hipotensor de los antipsicóticos dando los síntomas mencionados en el punto anterior.

#### XX.4.2.3 Anticolinérgicos:

La mayoría de los antipsicóticos poseen un efecto anticolinérgico, que se va a aumentar con el uso de estos medicamentos. Los anticolinérgicos más utilizados son los que contienen hioscina, hiosciamina, escopolamina y homatropina (Buscapina ®, Sertal ®, Sintaverin ®, Donnatal ®). Se pueden presentar síntomas como: sequedad de boca, obstrucción nasal, estreñimiento que puede llegar al íleo paralítico, retención urinaria, visión borrosa y crisis de glaucoma agudo. El antipsicótico que más efectos anticolinérgicos posee es la tioridazina (Meleril ®) Por otra parte, los síntomas extrapiramidales de los antipsicóticos tienden a disminuir, lo que constituye un efecto beneficioso.

#### XX.4.2.4 Litio:

Se han reportado casos de neurotoxicidad cuando se utiliza simultáneamente, tioridazina (Meleril) con litio.

El haloperidol con litio puede producir confusión mental, insomnio, síntomas esquizofreniformes y parkinsonismo.

#### XX.4.2.5 Anticonvulsivantes:

Los antipsicóticos bajan el umbral a las crisis convulsivas por lo que antagonizan el efecto de los anticonvulsivantes. Se recomienda aumentar la dosis de los mismos. También se pueden potencializar los efectos sedantes dando depresión del SNC con somnolencia, depresión respiratoria, ataxia o confusión mental. Se puede producir hipotensión arterial con el uso simultáneo de antipsicóticos y anticonvulsivantes. También se puede potencializar el efecto sedante dando somnolencia.

#### XX.4.2.6 Alcohol:

Como sucede con otros depresores del SNC, el alcohol potencializa el efecto sedante de los antipsicóticos llegando a la depresión respiratoria si las dosis que se ingieren son lo suficientemente altas.

#### XX.4.2.7 Antiácidos:

Aunque la interacción con los antiácidos no tiene mayor repercusión en clínica, su uso concomitante puede reducir la absorción intestinal de las fenotiazinas.

#### XX.4.2.8 Estimulantes del SNC:

Es frecuente que el paciente que sufre de esquizofrenia ingiera grandes cantidades de café que contiene cafeína, que es un estimulante del SNC. Este efecto va a antagonizar la acción de los antipsicóticos llegando a producir nerviosismo, intranquilidad, irritabilidad, cefalea, temblores, fasciculaciones e insomnio que se puede confundir con un tratamiento inadecuado para la psicosis. Se recomienda evitar el consumo de grandes cantidades de café, té, refrescos de cola, chocolates y medicamentos con cafeína.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Un efecto similar se produce con los antiasmáticos, que son simpaticomiméticos y estimulantes por lo que se debe reducir la dosis con que se ingieren.

#### **XX.4.2.9 Analgésicos:**

Los analgésicos narcóticos con fenotiazinas tienen un riesgo marcado de ocasionar depresión del SNC, depresión respiratoria e hipotensión arterial. Hay que recordar que algunos antipsicóticos como la levomepromazina tienen efecto analgésico por lo que la dosis de los mismos debe ser menor ( $\frac{1}{4}$  o  $\frac{1}{2}$  de la usual)

#### **XX.4.3 Ansiolíticos:**

Estos medicamentos se utilizan en el manejo de los trastornos ansiosos. Son depresores del SNC y potencializan el efecto sedante de otros depresores. Pueden ser benzodiazepínicos cuando contienen en su molécula un anillo de este tipo o no benzodiazepínico cuando tienen estructuras moleculares diferentes.

##### **XX.4.3.1 Benzodiazepínicos:**

Son depresores del SNC por lo que potencializan la acción sedante. Los más utilizados son: diazepam (Valium ®, Diazepam MK ®, Diazepam Gutis ®), lorazepam (Ativan ®, Lorazepam MK ®), bromazepam (Lexotan ®, Bromazepam Raven ®), clobazam (Urbadan ®, Frisium ®), ketazolam (Unakalm ®), prazepam (Nobrium ®), alprazolam (Tafil ®, Ansiolit ®), clonazepam (Rivotril ®).

##### **XX.4.3.1.1 Alcohol:**

Se potencializa su efecto con manifestaciones de sedación y de depresión del SNC. Dificultad marcada para manejar vehículo por 38 horas. Sugerencia: evitese la ingesta de alcohol en pacientes tratados con benzodiazepinas.

##### **XX.4.3.1.2 Alimentos:**

Algunos alimentos producen un incremento de la absorción intestinal del diazepam por lo que se recomienda administrarlo después de los alimentos para mantener niveles estables.

##### **XX.4.3.1.3 Antidepresivos tricíclicos:**

Pueden potencializar el efecto sedante de las benzodiazepinas por lo que deben de utilizarse dosis menores. También se incrementa el efecto anticolinérgico de los mismos aumentando todas las manifestaciones del mismo como: sequedad de boca, obstrucción nasal, estreñimiento y dificultad para iniciar el chorro al orinar.

##### **XX.4.3.1.4 Cimetidina:**

El uso concomitante de cimetidina con benzodiazepinas puede aumentar la absorción de éstas últimas alcanzándose niveles plasmáticos más elevados lo que puede ocasionar síntomas de sobredosificación como: sedación marcada, pérdida de conciencia, incoordinación, ataxia, mareo y confusión mental. Se recomienda el uso de benzodiazepinas de acción corta como el lorazepam que permite una mayor facilidad para ajustar la dosis.

##### **XX.4.3.1.5 Antibióticos:**

Algunos antibióticos como la rifampicina poseen efectos estimulantes sobre el SNC por lo que antagonizan el efecto ansiolítico de las benzodiazepinas. Se sugiere elevar las dosis de ellas para contrarrestar este efecto.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**XX.4.3.2 No benzodiazepínicos:**

Constituyen un grupo heterogéneo de sustancias que tienen en común un efecto sedante que mitiga las manifestaciones de los trastornos ansiosos.

Los más utilizados son: hidroxizina (Atarax ®), atenolol (Tenormín ®), propranolol (Inderal ®), buspirona (Brispar ®), difenhidramina (Benadryl ®), prometazina (Fenergán ®), clonidina (Catapresán ®), nifedipina (Adalat ®).

**XX.4.3.2.1 Alcohol:**

Se potencializa su efecto con manifestaciones de sedación y de depresión del SNC. Cabe mencionar que la buspirona (Brispar ®) es uno de los representantes de este grupo que se potencializa menos con el alcohol con lo que se convierte en un medicamento de elección para pacientes de la tercera edad en los que se sospecha que ingieren concomitantemente bebidas alcohólicas.

**XX.4.3.2.2 Anticolinérgicos:**

Los anticolinérgicos más utilizados son los que contienen hioscina, hiosciamina, escopolamina y homatropina (Buscapina ®, Sertal ®, Sintaverín ®, Donnatal ®). Cuando se usan simultáneamente y en especial con la difenhidramina (Benadryl), se intensifican las manifestaciones como: ataxia, visión borrosa, mareo, constipación, palpitaciones, psicosis tóxica y retención urinaria.

**XX.4.3.2.3 Antiácidos:**

Los antiácidos pueden disminuir la absorción del propranolol por lo que la acción de éste tiende a disminuir.

**XX.4.3.2.4 Anticonvulsivantes:**

Se potencializa el efecto sedante, especialmente si se usan con fenobarbital por lo que se debe recurrir a dosis más bajas del ansiolítico.

**XX.4.3.2.5 Cimetidina:**

Se produce un aumento de la absorción similar a los ansiolíticos benzodiazepínicos, especialmente cuando se emplean betabloqueadores con desarrollo de bradicardia, hipotensión, fatiga, letargia, arritmias.

**XX.4.4 Anticonvulsivantes:**

Son medicamentos que se prescriben para el manejo de las distintas formas de epilepsia. Los más utilizados son: fenobarbital, ácido valproico (Epival ®), carbamacepina (Tegretol ®), clonazepán (Rivotril ®), difenilhidantoina sódica [fenitoina](Epamin ®), primidona (Mysoline ®).

**XX.4.4.1 Anticonvulsivantes entre sí:****XX.4.4.1.1 Barbitúricos:**

Los barbitúricos son inductores enzimáticos a nivel de hígado, por lo que aumenta la destrucción de la fenitoina; bajando los niveles de la misma, con riesgo de que se presenten convulsiones. Por otra parte, el fenobarbital puede potencializarse dando sedación profunda, ataxia, nistagmos, diplopía. En vista de que ambos medicamentos pueden ser cuantificados en la sangre se recomienda hacer niveles y ajustar dosis.

**XX.4.4.1.2 Carbamacepina:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Al asociar fenitoina (Epamín ®) con carbamacepina (Tegretol ®) se puede producir aumento de la toxicidad fenitoínica, dando síntomas como: ataxia, diplopía y nistagmos. Se recomienda: hacer niveles plasmáticos y ajustar dosis.

#### **XX.4.4.2 Antidepresivos tricíclicos:**

Los antidepresivos tricíclicos bajan el umbral a las crisis convulsivas por lo que antagonizan la acción anticonvulsivante de los medicamentos de este grupo produciéndose un mayor riesgo de que se presenten crisis convulsivas. Se aconseja: vigilar niveles de anticonvulsivantes y aumentar su dosis si se considera necesario.

#### **XX.4.4.3 Antipsicóticos:**

Al igual que los antidepresivos tricíclicos, los antipsicóticos disminuyen el umbral a las crisis convulsivas facilitando la aparición de las mismas. El efecto sedante de los antipsicóticos se potencializa existiendo riesgo de depresión del S.N.C.

#### **XX.4.4.4 Hipoglucemiantes orales:**

Se puede aumentar la glicemia en un paciente diabético compensado cuando se agrega al tratamiento Epamín. Se recomienda vigilar la glicemia y ajustar la dosis.

#### **XX.4.4.5 Trimetroprim-sulfa:**

Cuando se utilizan algunos anticonvulsivantes con esta asociación medicamentosa puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos con desarrollo de manifestaciones tóxicas.

#### **XX.4.4.6 Digitálicos:**

Cuando se asocian digitálicos con fenobarbital que es un inductor enzimático a nivel del hígado, el efecto se reduce por lo que hay que ajustar la dosis. Cuando se decide cambiar el fenobarbital por otro anticonvulsivante, debe vigilarse que no se produzca una intoxicación digitálica.

#### **XX.4.4.7 Anticoagulantes:**

Sucede lo mismo que en el punto anterior por lo que hay que estar atento para que no se produzcan disminuciones peligrosas del tiempo de protrombina.

#### **XX.4.4.8 Cimetidina:**

Cuando se asocia cimetidina con carbamacepina se puede producir una acción tóxica carbamapéptica consistente en mareo, somnolencia, vómito, ataxia y dolor abdominal.

#### **XX.4.5 Antiparkinsonianos:**

Existen dos grupos de antiparkinsonianos: a) los anticolinérgicos y b) los antihistamínicos. Dentro del primero tenemos los siguientes: biperidén (Akinetón ®) y benzotropina (Cogentin ®) Son estimulantes del SNC y poseen efectos anticolinérgicos importantes. Se antagonizan con los depresores del SNC y se potencializan con el uso de otros anticolinérgicos.

Dentro del segundo grupo tenemos: difenhidramina (Benadryl ®) y prometazina (Fenergán ®) Estos son depresores del SNC y tienen efectos anticolinérgicos. Su efecto sedante se potencializa con otros depresores.

##### **XX.4.5.1 Anticolinérgicos:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Al asociar antiparkinsonianos con anticolinérgicos (hioscina, hiosciamina, escopolamina y homatropina: Buscapina ®, Sertal ®, Sintaverín ®, Donnatal ®) se produce un aumento de los síntomas tales como: obstrucción nasal, sequedad de boca, estreñimiento, taquicardia refleja, retención urinaria y problemas visuales. En pacientes seniles, un efecto anticolinérgico sostenido puede producir psicosis o cuadros confusionales.

#### **XX.4.5.2 Antipsicóticos:**

#### **XX.4.5.3 Ansiolíticos:**

Se potencializan los efectos sedantes cuando se utilizan los antiparkinsonianos antihistamínicos. Pueden producirse síntomas atropínicos.

#### **XX.4.5.4 Antidepresivos:**

Los antidepresivos tricíclicos junto con antiparkinsonianos anticolinérgicos pueden producir severos cuadros anticolinérgicos que pueden llegar hasta el íleo paralítico, por lo que están contraindicados en pacientes con glaucoma. Se pueden presentar cuadros de sobreestimulación simpática cuando se asocia biperidén con antidepresivos que poseen efectos estimulantes potentes.

#### **XX.4.6 Litio:**

##### **XX.4.6.1 Diuréticos:**

Algunos diuréticos como furosemida (Lasix ®), al eliminar sodio favorecen la retención del litio por lo que se pueden producir elevaciones en el nivel plasmático del mismo llegando a producir intoxicaciones.

##### **XX.4.6.2 Antipsicóticos:**

Se ha descrito que en un 27 % de los casos en que se asocia litio con neurolépticos se pueden presentar casos de neurotoxicidad aunque los niveles plasmáticos de litio estén dentro de los niveles terapéuticos (Jeffries, 1984; KESSE, 1992) La severidad del cuadro depende de la dosis del neuroléptico (Miller, 1987)

#### **XX.4.7 Antidepresivos:**

Los antidepresivos son sustancias estimulantes del SNC que se potencializan con otros estimulantes como la cafeína y se antagonizan con los depresores.

##### **XX.4.7.1 Antidepresivos tricíclicos:**

Los antidepresivos más utilizados dentro de este grupo son: imipramina (Tofranil ®) y amitriptilina (Tryptanol ®)

###### **XX.4.7.1.1 Anticolinérgicos:**

Al asociar un tricíclico con un anticolinérgico se acentúan las manifestaciones atropiniformes. Si las dosis son lo suficientemente altas o en personas sensibles, se pueden producir alteraciones en el ritmo cardiaco que pueden ser letales. En ocasiones, el efecto anticolinérgico del antidepresivo puede llegar a ser suficiente como para no agregar un anticolinérgico.

###### **XX.4.7.1.2 Depresores del apetito:**

La asociación de antidepresivos con depresores del apetito puede ocasionar cuadros de sobreexcitación simpática con síntomas como: insomnio, temblor, irritabilidad, intranquilidad, palidez, frialdad de manos y pies, taquicardia. Si las dosis son altas se pueden producir alucinaciones visuales e ideación paranoide.

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

**XX.4.7.1.3 Antipsicóticos:**

Se antagoniza su efecto en pacientes esquizofrénicos. Los efectos anticolinérgicos de ambos medicamentos se suman y pueden dar origen a cuadros confusionales, especialmente en adultos mayores.

**XX.4.7.1.4 Anticonvulsivantes:**

La carbamacepina estructuralmente está relacionada con los tricíclicos por lo que se potencializa su efecto antidepresivo. Con los antidepresivos de tipo sedante como la amitriptilina (Tryptanol®) se potencializa el efecto sedante. Los antidepresivos disminuyen el umbral a las crisis convulsivas por lo que antagonizan el efecto de los anticonvulsivantes.

**XX.4.7.1.5 Ansiolíticos:**

Los efectos sedantes y anticolinérgicos de ambos medicamentos se potencializan.

**XX.4.7.1.6 Anticolinérgicos:**

Al asociar un tricíclico con un anticolinérgico se acentúan las manifestaciones atropiniformes. Si las dosis son lo suficientemente altas o en personas sensibles, se pueden producir alteraciones en el ritmo cardiaco que pueden ser letales. En ocasiones, el efecto anticolinérgico del antidepresivo puede llegar a ser suficiente como para no agregar un anticolinérgico.

**XX.4.7.1.7 Alcohol:**

Es una combinación peligrosa que puede llegar a ser mortal debido a que los efectos sedantes se potencializan llegando a producirse coma que si no es tratado adecuadamente puede ocasionar la muerte. En dosis bajas puede producir sensación de malestar, frialdad generalizada, desvanecimiento y mareos.

**XX.4.7.2 Antidepresivos ISRS:**

Los antidepresivos bloqueadores selectivos de la recaptación de serotonina son los de más reciente introducción en el armamentarium psicofarmacológico. Los más utilizados son: fluoxetina (Prozac®), paroxetina (Paxyl®) y sertralina (Altruline®)

**XX.4.7.2.1 Anticolinérgicos:**

Aunque este grupo de antidepresivos tiene pocos efectos anticolinérgicos, se pueden acentuar las manifestaciones anticolinérgicas especialmente cuando se usa clomipramina (Anafranil)

**XX.4.7.2.2 Depresores del apetito:**

Se potencializan los efectos estimulantes sobre el SNC dando cuadros de sobreestimulación con insomnio, temblor, irritabilidad, intranquilidad, palidez, frialdad de manos y pies, taquicardia y se puede llegar a un cuadro psicótico indistinguible de una esquizofrenia paranoide.

**XX.4.7.2.3 Antipsicóticos:**

Se antagonizan sus efectos. Las reacciones adversas como efectos anticolinérgicos, se potencializan. Si el diagnóstico del paciente es una psicosis, el uso de antidepresivos debe ser por corto tiempo. Si el diagnóstico es un trastorno afectivo, el antipsicótico se debe dar por tiempo corto.

**XX.4.7.2.4 Alcohol:**

Se pueden presentar reacciones impredecibles. Puede potencializarse el efecto sedante ocasionando depresión respiratoria. Síntomas tales como: mareo, cefalea, náusea y retardo en la eyaculación

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

que son reacciones adversas tienen los ISRS, se hacen más notorios al ingerir alcohol. La habilidad para conducir automóviles puede alterarse.

#### **XX.4.7.3 Antidepresivos IMAO:**

Los IMAO clásicos como la tranilcipromina, la fenelzina y la nialamida presentaban muchas interacciones medicamentosas y con alimentos ingeridos en la dieta. Dichosamente, los nuevos representantes de este grupo, al ser selectivos y reversibles como el moclobemide (Aurorix), ocasionan menos problemas de interacciones.

##### **XX.4.7.3.1 Antidepresivos tricíclicos:**

Cuando se utilizan IMAO conjuntamente con antidepresivos tricíclicos, se pueden potencializar los síntomas de intoxicación tricíclica como: glaucoma agudo, visión borrosa, constipación, resequedad mucosa, taquicardia, psicosis tóxica, agitación psicomotriz, delirium, desorientación, retención urinaria, arritmia severa, hipertermia, ataxia y convulsiones. Debido a esto, su uso concomitante debe quedar restringido a depresiones psicóticas rebeldes a tratamiento.

##### **XX.4.7.3.2 Betabloqueadores:**

Los beta bloqueadores pueden dar una reacción paradójica al asociarse con IMAO y dar un cuadro de hipertensión arterial por lo que su uso simultáneo debe hacerse con suma cautela.

##### **XX.4.7.3.3 Hipoglucemiantes orales:**

Cuando un paciente diabético tiene su glicemia controlada con un hipoglucemiante oral como: tolbutamida (Rastinón ®), clorpropamida (Diabinese ®), glibenclamida (Daonil ®), al agregarle un IMAO, se aumenta la acción hipoglucemiante pudiendo ocasionar síntomas como: desmayos, debilidad, vértigo, diaforesis, cefalea, palpitaciones, confusión, taquicardia, ataxia y trastornos visuales. Se recomienda hacer glicemias más frecuentes hasta que se controle este efecto.

##### **XX.4.7.3.4 Depresores del apetito:**

Se puede producir un síndrome de sobreestimulación del SNC con síntomas de: nerviosismo, irritabilidad, resequedad de la mucosa, visión borrosa, mareo, palpitaciones, hipertensión arterial, arritmias cardíacas, movimientos hipertónicos de la cabeza, cuello y extremidades. No se recomienda su uso simultáneo.

##### **XX.4.7.3.5 Simpaticomiméticos:**

Este grupo de medicamentos, muy utilizados en el manejo del asma bronquial, puede ocasionar síntomas de excitación del SNC similares al punto anterior, pudiendo llegar a un cuadro alucinatorio visual o una psicosis con delirios de tipo paranoide. También se pueden producir crisis de hipertensión y fiebre. Es preferible utilizar un antidepresivo de otro grupo si el paciente sufre de asma.

##### **XX.4.7.3.6 Anticonvulsivantes:**

Se pueden presentar manifestaciones de toxicidad del SNC como ataxia, diplopía y nistagmus. La acción anticonvulsivante se antagoniza.

#### **XX.4.8 Anfetaminas:**

El representante más utilizado de este grupo es el metilfenidato (Ritalina) y su uso es más frecuente en niños hiperquinéticos, aunque puede utilizarse en adultos para tratamiento de algunos tipos de depresión.

##### **XX.4.8.1 Antidepresivos:**

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

Se puede producir un síndrome de sobreestimulación del SNC con síntomas de: nerviosismo, irritabilidad, resequedad de la mucosa, visión borrosa, mareo, palpitaciones, hipertensión arterial, arritmias cardíacas, movimientos hipertónicos de la cabeza, cuello y extremidades. Su empleo debe limitarse a pacientes severamente deprimidos y que se encuentren hospitalizados.

#### XX.4.8.2 Ansiolíticos:

Su acción tiende a neutralizarse ya que poseen un efecto antagónico sobre el SNC. En ocasiones se asocian con el fin de controlar las manifestaciones similares a un trastorno ansioso que pueden dar las anfetaminas.

#### XX.4.8.3 Antipsicóticos:

Podría presentarse un cuadro de toxicidad con síntomas confusionales como desorientación temporoespacial, trastornos en la conciencia o manifestaciones psicóticas.

#### XX.5 BIBLIOGRAFIA:

- JEFFRIES, J. et al: " The Question of Lithium-Neuroleptic Neurotoxicity", *Can. J. of Psychiatry*, Vol. 29 (70), página 601, noviembre 1984.
- KESSE, J.B. et al: " Neurotoxicity Related to Lithium and Neuroleptic Combinations? A RETROSPECTIVE Review ", *J. of Psychiatry Neuroscience*, Vol. 17 (1), página 28, enero 1992
- MARTIN, E.W.: " **Hazards of Medication** ", J.B. Lippincott Co., Philadelphia, Estados Unidos, 1971.
- MILLER, F. y MENNINGER, J.: " Lithium-Neuroleptic Neurotoxicity is Dose Dependent", *J. Clin. Psychopharm.*, Vol. 7 (2), página 89, abril 1987.
- PINSKER, S. V.: " **Interacción de Medicamentos** ", Interamericana Mc Graw-Hill, México 1991.
- URIARTE, V.: " **Manual de Psicofarmacología** ", Editorial Trillas, 1991.

## CAPITULO XXI: COMPLICACIONES PSIQUIATRICAS DE DROGAS DE USO MEDICO

#### XXI.1 INTRODUCCION:

Las enfermedades iatrogénicas son las producidas por el médico directamente o a través del empleo de medidas diagnósticas o terapéuticas y constituyen el capítulo de la medicina que más se ha incrementado y modificado en los últimos años.

Es evidente que, con el desarrollo experimentado por la investigación farmacológica, el médico tiene a su alcance una innumerable cantidad de medidas terapéuticas eficaces pero que, al mismo tiempo, son capaces de provocar complicaciones psiquiátricas en los enfermos que las reciben.

En muchas ocasiones, estas complicaciones son imprevisibles; pero en otras, un conocimiento de las mismas permite evitarlas o al menos evaluar la conveniencia del tratamiento pese a estos efectos colaterales.

Hay que tener presente que la misma dosis administrada a diferentes individuos o el mismo individuo en tiempos diferentes, puede dar un buen efecto terapéutico, una reacción tóxica o un efecto secundario.

Dr. Carlos E. Zoch Zannini

Se considera que el 5% de las admisiones en hospitales de los Estados Unidos son debidas a reacciones por medicamentos en general y del 18% al 30% de los pacientes hospitalizados presentan reacciones adversas.

Por lo tanto, el internista que está ante un paciente que presenta alteraciones psíquicas durante la hospitalización, debe preguntarse si no estarán relacionadas con la medicación que está recibiendo.

Las complicaciones psiquiátricas de las drogas usadas en medicina pueden deberse a:

- El medicamento en sí mismo.
- Interacción del mismo con otros medicamentos.
- Interacción del mismo con factores individuales que es lo que se denomina predisposiciones farmacogenéticas.
- Manifestaciones propias de la enfermedad que padece.
- Exacerbación de anormalidades psicológicas previas por la enfermedad física actual.

Uno de los problemas que tenemos en Costa Rica, es que no hemos hecho estudios sistemáticos de las reacciones adversas que se presentan y por lo tanto, tenemos poca información acerca de la naturaleza y la frecuencia de las reacciones que se presentan.

Generalmente se cree que las complicaciones mentales se presentan con dosis elevadas de medicamentos pero cuesta aceptar que las alteraciones psíquicas se pueden presentar incluso con dosis usuales en personas sensibles.

Hay que tener presente que el paciente puede reaccionar psicológicamente de distinta manera ante el hecho de tener una enfermedad física; por ejemplo: se puede angustiar si acaba de tener un infarto de miocardio; o deprimirse cuando se le ha encontrado un cáncer o confuso cuando presenta una alteración metabólica importante.

Las complicaciones psiquiátricas debidas a los medicamentos pueden simular cualquier trastorno mental cuando se analiza en un corte transversal.

Para hacer un diagnóstico más acertado hay que obtener datos del paciente y sus familiares para lograr hacer una historia longitudinal y en esa forma detectar indicios de problemas emocionales antes de que el paciente desarrollara la enfermedad física actual.

Sin embargo, las dificultades para hacer un diagnóstico diferencial son notorias para la mayoría de los médicos que están evaluando un caso difícil.

Para efectos didácticos, pasaré a revisar ahora las manifestaciones psíquicas más frecuentes de medicamentos de uso médico.

## **XXI.2 DIGITAL:**

Los digitálicos han sido usados ampliamente desde 1874 y desde esa época Duroziez creía que podría producir alteraciones psíquicas importantes y reportó 20 casos de estados delirantes atribuidos a la digital.

Se estima que 1 de cada 5 pacientes que reciben digital se intoxica ya que la dosis tóxica está muy cerca de la terapéutica.

Las manifestaciones psiquiátricas más corrientes con el uso digital son: cefalea, cansancio, somnolencia, apatía, depresión, confusión mental, cuadros maniacaes, agresividad, mareos, alucinaciones visuales, etc.

No es necesario que el individuo tenga mucha edad para que aparezcan estas alteraciones ya que hay otros factores como la severidad de la cardiopatía y la función renal que favorecen las alteraciones psíquicas.

Hay que tener en cuenta que una depleción de potasio nos puede dar manifestaciones psíquicas en un paciente que está recibiendo digital.

### **XXI.3 CORTICOSTEROIDES:**

Los corticosteroides son capaces de producir alteraciones mentales. Esto se observó en pacientes que tienen enfermedades suprarrenales como enfermedad de Cushing.

En la enfermedad de Addison se ve falta de capacidad de concentración, somnolencia o insomnio, intranquilidad, irritabilidad, alteraciones en el dormir e incluso cuadros psicóticos. Algunos presentan un cuadro depresivo importante en donde sobresale la apatía.

En el tratamiento con corticosteroides exógenos se presentan cambios físicos importantes, especialmente en personas con rasgos histéricos de personalidad. Pueden llegar a presentarse cuadros depresivos con ideación suicida. En ocasiones se presenta un cuadro de hiperactividad que llama la atención a la familia del paciente.

Cuando se utilizan dosis elevadas pueden presentarse cuadros psicóticos con alucinaciones, ideas delirantes mal estructuradas y agitación.

También puede producirse cuadros confusionales con desorientación temporo-espacial y conducta extraña.

Cuando se presentan estas complicaciones debe reducirse la dosis del corticosteroide y usar un ansiolítico tipo diazepam a dosis de 30 mg / día.

### **XXI.4 DROGAS ANTICOLINERGICAS:**

Este tipo de medicamento ha sido ampliamente utilizado desde antaño en forma de pociones de yerbas medicinales. Con frecuencia, una persona que sufre de un dolor abdominal de posible etiología espasmódica en el intestino, recurre a ingerir dosis más elevadas de anticolinérgicos que las que han sido recetadas y esto puede conducir a la aparición de trastornos psiquiátricos secundarios. Entre más avanzada sea la edad, más fácilmente se pueden presentar estas manifestaciones.

Al evaluar un paciente que está recibiendo este tipo de medicamentos hay que buscar signos anticolinérgicos como p.e. pupilas dilatadas, hiporreactivas, fascies enrojecida, manos rojas, calientes y secas, taquicardia, sequedad de boca y obstrucción nasal. Esto es lo que se ha denominado síndrome anticolinérgico.

En el aspecto psíquico se puede encontrar: incoherencia, confusión, desorientación, alucinaciones visuales y auditivas, ideas paranoides, temores irracionales. Pueden existir signos neurológicos con hiperreflexia, ataxia, disartria y somnolencia que puede llegar al coma.

El manejo de este cuadro consiste en suspender el medicamento causante y sedarlo con ansiolíticos o hidrato de cloral.

### **XXI.5 ANTICONCEPTIVOS ORALES:**

Estos medicamentos pueden dar alteraciones en la esfera psíquica cuando se han utilizado por tiempo prolongado. Generalmente no producen cuadros severos de psicosis o confusión mental. Lo más frecuente es un cuadro depresivo (2-10%) que no cede con antidepresivos a dosis usuales ya que su etiología es una falta de piridoxina producida por el medicamento lo que desplaza la vía metabólica del triptofano y en vez de producir serotonina, se sintetiza kinurenina que no tiene propiedades de neuro-

**Dr. Carlos E. Zoch Zannini**

transmisor. Hasta que no se supla el déficit no mejorará el cuadro. Con dosis de 50 mg de piridoxina bid es suficiente. Otras manifestaciones son: disminución de la libido (5-15%), insomnio, fatiga, irritabilidad y ansiedad.

El manejo de estos casos, cuando los síntomas son muy intensos, es cambiar de método contraceptivo.

#### **XXI.6 ANTIHIPERTENSIVOS:**

Dentro de estos medicamentos los diuréticos causan alteraciones en el metabolismo del sodio y del potasio que pueden ocasionar cuadros de cansancio, apatía y abulia que pueden confundirse con manifestaciones de una depresión.

Los bloqueadores betaadrenérgicos pueden ocasionar impotencia, depresión, insomnio y pesadillas.

La clonidina (Catapresán) puede ocasionar somnolencia o insomnio, irritabilidad y depresión.

Los antihipertensivos que menos reacciones adversas producen son los bloqueadores del calcio y los inhibidores de la convertasa y a ello se debe que su uso siga en aumento.

Cuando se presentan manifestaciones psíquicas como complicación de un tratamiento antihipertensivo, lo más aconsejable es cambiarlo.

#### **XXI.7 HORMONA TIROIDEA:**

Este tipo de medicamentos ha sido utilizado con alguna frecuencia, como tratamiento para la obesidad. Algunos pacientes, en el afán de perder peso más rápidamente recurren a ellos en dosis muy elevadas y pueden llegar a presentar un cuadro de intoxicación que se caracteriza por intranquilidad, angustia, insomnio, anorexia, delirios de tipo paranoide y en casos graves, puede llegarse a un trastorno esquizofreniforme de tipo paranoide.

El manejo de estos casos consiste en la suspensión de la ingesta del medicamento y el uso de ansiolíticos. Con frecuencia no se encuentra una causa etiológica del cuadro. En ocasiones no mencionan espontáneamente que están tomando tiroides por lo que hay que hacer un interrogatorio dirigido y si se niega la ingesta, lo más aconsejable es hacer un nivel plasmático de hormona tiroidea.

#### **XXI.8 ANTIBIOTICOS:**

Los antibióticos son susceptibles de producir alteraciones psíquicas en personas sensibles a estos o cuando se utilizan dosis elevadas.

En casos leves se presenta irritabilidad, nerviosismo, insomnio, pesadillas, temblor, palpitaciones, etc.

En casos severos pueden producirse alucinaciones visuales, cuadros confusionales y cuadros psicóticos de tipo orgánico con ideas delirantes mal estructuradas, alucinaciones visuales con chispas, fogonazos y figuras geométricas de colores. Pueden presentarse convulsiones.

El tratamiento consiste en disminuir la dosis del antibiótico, cuando esto es posible y el uso de hidrato de cloral o un ansiolítico.

#### **XXI.9 AMINAS SIMPATICOMIMETICAS:**

Estas sustancias son estimulantes del sistema nervioso central y pueden dar todas las manifestaciones que se asocian a las anfetaminas. Estas varían desde la sensación de angustia, intranquilidad, nerviosismo, palpitaciones, temblor e insomnio hasta cuadros de esquizofreniformes de tipo paranoide.

Algunos pacientes asmáticos usan dosis elevadas de estos medicamentos y pueden presentar manifestaciones psiquiátricas cuando ingieren otros medicamentos como antigripales, antidepresivos, descongestionantes y anticolinérgicos.

El manejo consiste en la reducción de los mismos y si fuera necesario, se utilizan los ansiolíticos.

#### **XXI.10 DEPRESORES DEL APETITO:**

Los depresores del apetito también son estimulantes del S.N.C., y pueden dar cuadros similares a los de las aminas simpaticomiméticas. El manejo es igual.

#### **XXI.11 BIBLIOGRAFIA:**

EISENDRATH S. J. Y SWEENEY M.A.: "Toxic Neuropsychiatric Effects of Digoxin and Therapeutic Serum Concentrations", *Am. J. Psychiatry*, Vol. 144 (4), abril 1987.

BLAIR G.P. "Digitalis Delirium in an Elderly Woman", *Post-graduate Medicine*, Vol. 81 (8), Junio 1987.

POTTASH A.L. et al: "**Psychiatric Complications of Antihypertensive Medications**" *The J. of Mental and Nervous Disease*, Vol. 169 (7), julio 1981.

SHADER R. I.: "**Psychiatric Complications of Medical Drugs**", Raven Press, Nueva York, 1972.

The Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center: "Psychiatric Side Effects of Nonpsychiatric Drugs". *Seminars in Psychiatry*, Vol. 3 (4), noviembre 1971.

## CAPITULO XXII: ANTIDEMENCIALES

### I INTRODUCCIÓN:

El término demencia se aplica para denotar un síndrome cuya etiología puede pertenecer a varias enfermedades que produce trastornos cognitivos tan severos, que puede interferir con las actividades cotidianas y el funcionamiento social (Green, página 13).

La demencia verdadera es un cuadro degenerativo y progresivo cuya evolución se puede retardar pero no se puede revertir. Existen algunos cuadros que se mantienen igual a través del tiempo como ocurre con una demencia secundaria a un accidente vascular cerebral (AVC) o una operación del cerebro. Puede ser reversible cuando se asocia a medicación (dosis altas de benzodiazepinas durante tiempo prolongado) o a depresión en cuyo caso es pre

Conforme más y más personas alcanzan la edad adulta, más se observan problemas específicos de este grupo etario como trastornos cognitivos, déficits en la memoria y estados demenciales que causan incapacidad como la demencia tipo Alzheimer.

Acetilcolina		Antagonistas del calcio	
funciones .....	25	clasificación .....	39
Ácido gamma-amino-butírico .....	22	contraindicaciones como ansiolíticos.....	153
Ácido valproico		indicaciones como ansiolíticos.....	152
contraindicaciones.....	166	mecanismos de acción.....	200
indicaciones en psiquiatría .....	165	reacciones adversas como ansiolíticos. ....	153
Ácido valproico en psiquiatría .....	164	Antagonistas del Calcio	
Alcoholismo, antidepresivos en el.....	264	bibliografía.....	204
Alfametilodopa en el extrapiramidalismo .....	287	Antagonistas del calcio como ansiolíticos. ....	152
Alprazolán		Antiadrenérgicos	
contraindicaciones.....	126	clasificación .....	39
contraindicaciones como antidepresivo. ....	252	Antibióticos	
generalidades .....	125	complicaciones psiquiátricas.....	307
indicaciones como antidepresivo. ....	252	Anticonceptivos orales, complicaciones	
indicaciones.....	125	psiquiátricas .....	306
reacciones adversas como antidepresivo. ....	253	Anticonvulsivantes	
reacciones adversas.....	127	clasificación .....	39
Amantadina en el extrapiramidalismo.....	286	Anticonvulsivantes en psiquiatría, bibliografía	
Amdisen		.....	177
esquema de.....	182	Anticonvulsivantes, introducción.....	161
Aminas simpaticomiméticas		Antidepresivos	
complicaciones psiquiátricas .....	307	.clasificación .....	39
Amisulpride		características clínicas del paciente.....	210
contraindicaciones.....	103, 261	características personales. ....	210
generalidades .....	102	costo.....	209
indicaciones.....	102, 261	eficacia. ....	208
reacciones adversas.....	103, 262	factores a considerar en la elección de ....	207
Amitriptilina		factores hereditarios en su uso.....	210
contraindicaciones.....	216	introducción .....	205
indicaciones.....	215	seguridad.....	207, 208
reacciones adversas.....	216	simplicidad en la administración. ....	209
Amitriptilina como hipnótico .....	56	Antidepresivos anfetamínicos.....	263
Anfebutamona		Antidepresivos bloqueadores de la recaptación	
contraindicaciones.....	222	de dopamina .....	221
indicaciones.....	221	Antidepresivos bloqueadores de la recaptación	
reacciones adversas.....	222	de SE y agonista noradrenérgico .....	240
Anfetaminas		Antidepresivos como ansiolíticos.....	153
bibliografía .....	270	Antidepresivos como hipnóticos .....	55
clasificación .....	41	Antidepresivos en otras patologías	
Anfetaminas, introducción.....	268	concomitantes.....	210
Ansiedad		Antidepresivos sedantes.....	263
teoría de la disritmia límbica .....	34	Antidepresivos, bibliografía.....	265
teoría del déficit de GABA .....	34	Antidepresivos, bloqueadores de la recaptación	
teorías biológicas.....	33	de norepinefrina .....	243
Ansiofíticos		Antidepresivos, bloqueadores de la recaptación	
antihistamínicos como .....	146	de serotonina .....	225
benzodiacepinas.....	122	Antidepresivos, bloqueadores específicos de la	
bibliografía .....	159	recaptación de monoaminas.....	220
características generales.....	121	Antidepresivos, bloqueadores inespecíficos de	
clasificación .....	38	la recaptación de monoaminas.....	212
grupos.....	122	Antidepresivos, clasificación.....	211
historia .....	121	Antidepresivos, fases de la acción. ....	263
introducción .....	119	Antidepresivos, indicaciones. ....	263
Ansiofíticos arilpiperazínicos.....	145	Antidepresivos, inhibidores de la recaptación de	
Ansiofíticos en el extrapiramidalismo .....	286	monoaminas .....	211
Ansiofíticos, antiadrenérgicos como .....	150	Antidepresivos, liberadores de monoaminas	250,

268, 270	
Antidepresivos, modificadores del ambiente iónico .....	256
Antidepresivos, periodo antidepresivo propiamente dicho.....	263
Antidepresivos, periodo de latencia .....	263
Antidepresivos, potencializadores del receptor postsináptico .....	253
Antidepresivos, reacciones adversas .....	265
Antihipertensivos, complicaciones psiquiátricas .....	306
Antihistamínicos	
clasificación .....	38
Antihistamínicos como hipnóticos .....	54
Antihistamínicos en el extrapiramidalismo.....	282
Antiparkinsonianos- anticolinérgicos	
clasificación .....	41
Antiparkinsonianos, bibliografía .....	287
Antiparkinsonianos, introducción .....	279
Antiparkinsonianos-antihistamínicos	
clasificación .....	39
Antipsicóticos	
agranulocitosis.....	63
aumento de peso.....	63
bibliografía .....	116
bloqueo de las aferencias sensoriales .....	64
características generales.....	59
contraindicaciones como ansiolíticos.....	151
crisis atónicas .....	61
derivados de benzisoxazol .....	104
derivados de la benzamida. ....	100
derivados dibenzodiazepínicos .....	91
derivados difenilbutilpiperidínicos.....	99
derivados indólicos .....	98
efecto antiemético. ....	64
efectos anticolinérgicos .....	62
fase de efectos secundarios.....	64
fase de integración .....	65
fase de turbulencia .....	65
fases de la acción.....	64
fotodermatitis .....	63
funcionamiento cardiaco.....	64
galactorrea.....	64
grupos.....	66
hipotensión arterial .....	61
ictericia colostática .....	63
impotencia sexual.....	63
indicaciones como ansiolíticos.....	151
introducción .....	59
parkinsonismo secundario.....	61
principios generales de tratamiento .....	65
reacciones adversas como ansiolíticos.....	152
reacciones alérgicas.....	64
sialorrea.....	64
síndrome de impregnación maligna.....	63
Antipsicóticos a dosis bajas	
clasificación .....	39
Antipsicóticos como ansiolíticos.....	151
Antipsicóticos como hipnóticos.....	53
Antipsicóticos, acatisia.....	61
Antipsicóticos, crisis distónicas.....	61
Antipsicóticos, derivados dibenzodiazepínicos	95
Antipsicóticos, disquinesia tardía.....	61
Antipsicóticos, dosis equivalente aproximada	116
Astenolit como estimulante.....	289
Atenolol	
contraindicaciones como ansiolítico. .	143, 196
generalidades.....	142
indicaciones como ansiolítico.....	142, 196
reacciones adversas como ansiolítico. ....	143, 196
Aumento de peso por ansiolíticos.....	159
Benzodiazepinas	
problemas relacionados.....	140
Benzodiazepinas hipnóticas .....	47
Betabloqueadores	
bibliografía.....	199
clasificación .....	38
generalidades.....	193
introducción .....	192
Bloqueadores específicos de la recaptación de monoaminas	
clasificación .....	40
Bromazepán	
contraindicaciones .....	128
generalidades.....	127
indicaciones.....	127
reacciones adversas.....	129
Bromocriptina en el extrapiramidalismo.....	287
Bromuros	
bibliografía .....	189
contraindicaciones .....	188
historia .....	188
indicaciones.....	188
mecanismo de acción .....	188
metabolismo .....	188
reacciones adversas.....	189
Buflomedil como estimulante .....	290
Buspirona	
contraindicaciones .....	146
generalidades.....	145
indicaciones.....	145
Butirofenonas	
clasificación .....	37
Calcio	
aspectos fisiológicos del .....	200
Carbamacepina	
contraindicaciones.....	163
reacciones adversas .....	163
Carbamacepina en psiquiatría.....	161
Carbamacepina indicaciones psiquiátricas. .	162
Catecolaminas .....	15

CINARIZINA COMO VASODILATADOR.....	290	Depresión normal, definición .....	206
Citalopran		Depresión orgánica, definición .....	205
indicaciones.....	223	Depresión patológica, definición.....	206
Citaloprán		Depresión primaria, definición .....	205
contraindicaciones.....	224	Depresión psicógena, definición.....	205
Clasificación de los psicofármacos		Depresión psicótica, definición .....	206
bibliografía.....	41	Depresión reactiva	
Clasificación de psicofármacos		definición .....	205
introducción .....	35	Depresión secundaria, definición.....	205
Clobazán		Depresión, respuesta a tratamiento.....	211
contraindicaciones.....	130	Depresiones con aumento de peso,	
generalidades.....	129	antidepresivos en las .....	264
indicaciones.....	130	Depresiones con pérdida de peso,	
reacciones adversas.....	131	antidepresivos en las .....	264
Clobenzorex como depresor del apetito .....	272	Depresiones neuróticas, antidepresivos en las .....	263
Clomipramina		Depresiones orgánicas, antidepresivos en las .....	264
indicaciones.....	226	Depresiones psicóticas, antidepresivos en las .....	264
reacciones adversas.....	227	Depresiones rebeldes a tratamiento,	
Clonazepán		antidepresivos en las .....	264
contraindicaciones.....	132, 168	Depresores del apetito	
generalidades.....	131	anfetaminoides.....	271
indicaciones en psiquiatría.....	168	clasificación.....	41
indicaciones.....	132	complicaciones psiquiátricas.....	307
reacciones adversas.....	133, 169	Depresores del apetito, bibliografía .....	274
Clonazepán en psiquiatría .....	167	Depresores del SNC	
Clonidina		clasificación .....	36
contraindicaciones como ansiolítico.....	151	fase aguda.....	35
contraindicaciones.....	198	fase de ligera depresión.....	36
indicaciones como ansiolítico.....	150	fase de supresión.....	35
indicaciones.....	197	fases .....	35
reacciones adversas como ansiolítico.....	151	Derivados arilpiperazínicos	
reacciones adversas.....	198	clasificación .....	38
Clonidina como ansiolítico .....	150	Derivados benzotiazopiperacínicos.....	38
Clorpromazina		Derivados de la benzamida	
contraindicaciones.....	72	clasificación .....	38
generalidades.....	71	Derivados de la benzodicepina	
indicaciones.....	72	clasificación .....	38
reacciones adversas.....	74	Derivados del benzisoxazol	
Clorpromazina como hipnótico .....	53	clasificación .....	38
Clozapina		Derivados del difenilmetano	
contraindicaciones.....	93	clasificación .....	38
generalidades.....	91	Derivados dibenzodicepínicos	
indicaciones.....	92	clasificación .....	37
reacciones adversas.....	93	Derivados dibenzoticepínicos	
Clozapina en el extrapiramidalismo .....	286	clasificación .....	37
Complicaciones psiquiátricas		Derivados difenilbutilpiperidínicos	
bibliografía .....	307	clasificación .....	38
Complicaciones psiquiátricas, introducción ...	304	Derivados indólicos	
Cooper		clasificación .....	38
esquema de.....	182	Desinhibición	
Corticosteroides, complicaciones psiquiátricas .....	305	definición .....	42
Depresión atípica, definición.....	206	Diaxepán	
Depresión endógena		generalidades.....	133
definición .....	205		
Depresión neurótica, definición.....	206		

Diazepán		Extrapiramidalismo, disquinesia coreoatetósica	
contraindicaciones.....	135	.....	282
indicaciones.....	134	Extrapiramidalismo, disquinesia lingual.....	282
reacciones adversas.....	135	Extrapiramidalismo, disquinesia	
Difenhidramina		linguomasticatoria.....	282
contraindicaciones como ansiolítico.....	147	Extrapiramidalismo, disquinesia tardía.....	281
indicaciones como ansiolítico.....	147	Extrapiramidalismo, hipertonía muscular.....	280
reacciones adversas como ansiolítico.....	148	Extrapiramidalismo, parkinsonismo	
Difenhidramina como ansiolítico.....	147	medicamentoso.....	280
Difenhidramina como antiparkinsoniano,		Extrapiramidalismo, signo de la glabella.....	280
contraindicaciones.....	283	Extrapiramidalismo, signo de la rueda dentada	
Difenhidramina como antiparkinsoniano,		.....	280
indicaciones.....	283	Extrapiramidalismo, signo del traqueteo del	
Difenhidramina como antiparkinsoniano,		hombro.....	280
reacciones adversas.....	284	Extrapiramidalismo, temblor fino.....	281
Difenhidramina como hipnótico.....	55	Extrapiramidalismo, tipos clínicos.....	280
Digital, complicaciones psiquiátricas.....	305	Extrapiramidalismo, tratamiento.....	282
Diltiazem		Extremo postsináptico.....	9
contraindicaciones.....	203	Extremo presináptico.....	8
Indicaciones en Psiquiatría.....	203	Fenitoína	
reacciones adversas.....	203	contraindicaciones.....	175
Dopamina		reacciones adversas.....	175
funciones.....	16	Fenitoína en psiquiatría.....	175
Doxilamina como hipnótico.....	55	Fenobarbital en el extrapiramidalismo.....	287
Drogas anticolinérgicas, complicaciones		Fenotiazinas	
psiquiátricas.....	305	clasificación.....	37
Enuresis nocturna, antidepresivos en la.....	264	definición.....	66
Escitaloprán		Fenotiazinas aminoalquílicas.....	68
contraindicaciones.....	237	Fenotiazínicos	
indicaciones.....	237	derivados piperazínicos.....	75
reacciones adversas.....	237	Fenproporex como depresor del apetito.....	272
Esquizofrenia		Fisiología del impulso nervioso.....	9
teoría del estado de sobrealerta.....	31	Flufenazina	
teoría dopaminérgica.....	31	indicaciones.....	79
teorías biológicas.....	31	reacciones adversas.....	80
Esquizofrenia esquizoafectiva, antidepresivos		Flunitrazepán.....	49
en la.....	265	Fluoxetina	
Estimulantes débiles del SNC		contraindicaciones.....	229
clasificación.....	41	indicaciones.....	228
Estimulantes débiles, introducción.....	289	reacciones adversas.....	229
Estimulantes del SNC		Fluvoxamina	
clasificación.....	39	contraindicaciones.....	231
fase aguda.....	36	indicaciones.....	230
fase de lidera estimulación.....	36	reacciones adversas.....	231
fase de supresión.....	36	Gabapentina indicaciones en psiquiatría.....	171
fases.....	36	Gastritis y litio.....	258
Estupefacientes		Glicina	
definición.....	42	funciones.....	24
Eubióticos cerebrales		Haloperidol	
clasificación.....	41	contraindicaciones.....	89
Extrapiramidalismo por antipsicóticos.....	60	generalidades.....	87
Extrapiramidalismo, acatisia.....	281	indicaciones.....	88
Extrapiramidalismo, causas de.....	280	reacciones adversas.....	90
Extrapiramidalismo, crisis atónicas.....	281	Hendidura sináptica.....	9
Extrapiramidalismo, crisis distónicas.....	281	Hidrato de cloral.....	51
Extrapiramidalismo, disquinesia buco labial.....	282	contraindicaciones.....	52

indicaciones.....	52	Interacciones de anticonvulsivantes.....	298
reacciones adversas.....	52	Interacciones de antidepresivos.....	300
Hidroxizina		Interacciones de antiparkinsonianos.....	299
contraindicaciones.....	141	Interacciones de antipsicóticos.....	295
generalidades.....	140	Interacciones de hipnóticos.....	294
indicaciones.....	141	Interacciones de sustancias específicas.....	294
reacciones adversas.....	142	Interacciones del litio.....	300
Hipnótico		Interacciones farmacocinéticas.....	292
definición.....	42	absorción.....	292
Hipnóticos		distribución.....	293
clasificación.....	37	excreción.....	293
Hipnóticos benzodiazepínicos de acción corta	47	metabolismo.....	293
Hipnóticos benzodiazepínicos de acción		Interacciones farmacodinámicas.....	293
intermedia.....	49	Interacciones farmacodinámicas tipo aditivo.....	293
Hipnóticos benzodiazepínicos, clasificación....	37	Interacciones farmacodinámicas, tipo	
Hipnóticos no benzodiazepínicos		antagónico.....	294
clasificación.....	37	Interacciones farmacodinámicas, tipo sinérgico	
Hipnóticos, bibliografía.....	57	.....	293
Histamina		Interacciones farmacodinámicas, tipo tóxico.....	294
funciones.....	25	Interacciones medicamentosas, bibliografía.....	303
Hormona tiroidea		Interacciones medicamentosas, introducción.....	292
contraindicaciones.....	254	iones con uso psiquiátrico	
indicaciones.....	254	clasificación.....	39
reacciones adversas.....	254	iones y función sináptica.....	13
Hormona tiroidea, complicaciones psiquiátricas		L Dopa como antidepresivo.....	247
.....	306	La neurona.....	6
Hormonas y función sináptica.....	13	La sinapsis.....	7
Imipramina		Lamotrigina	
contraindicaciones.....	213	contraindicaciones.....	170, 171
indicaciones.....	212	reacciones adversas.....	172
reacciones adversas.....	214	Lamotrigina indicaciones en psiquiatría.....	169
Indolaminas y función sináptica.....	20	L-Dopa en el extrapiramidalismo.....	286
Inhibidores de la destrucción de monoaminas		Lecitina en el extrapiramidalismo.....	287
clasificación.....	40	Levomepromazina	
Inhibidores de la recaptación de dopamina		contraindicaciones.....	69
clasificación.....	40	generalidades.....	68
Inhibidores de la recaptación de monoaminas		indicaciones.....	68
clasificación.....	39	reacciones adversas.....	70
Inhibidores de la recaptación de norepinefrina.		Levomepromazina como hipnótico.....	53
.....	40	Liberadores de monoaminas	
Inhibidores de la recaptación de serotonina		clasificación.....	40
clasificación.....	40	Litio	
Inhibidores inespecíficos de la recaptación de		bibliografía.....	186
monoaminas		contraindicaciones.....	184
clasificación.....	39	historia del.....	179
Insomnio		indicaciones.....	183
definición.....	46	mecanismo de acción.....	180
tipos.....	47	metabolismo.....	181
tratamiento farmacológico.....	47	potencialización de antidepresivos.....	184
Insomnio inicial.....	47	reacciones adversas.....	185
Insomnio intermitente.....	47	Litio en el extrapiramidalismo.....	286
Insomnio mixto.....	47	Litio, contraindicaciones.....	257
Insomnio tardío, ansiolíticos en el.....	156	Litio, indicaciones.....	257
Insomnio terminal.....	47	Litio, reacciones adversas.....	258
Interacciones de anfetaminas.....	302	Loflazepato	
Interacciones de ansiolíticos.....	297	contraindicaciones.....	137

generalidades.....	136	generalidades.....	98
indicaciones.....	136	indicaciones.....	99
reacciones adversas.....	137	reacciones adversas.....	99
Loprazolán.....	50	Narcótico	
Lorazepán		definición.....	42
contraindicaciones.....	139	Nefazodone	
generalidades.....	138	contraindicaciones.....	242
indicaciones.....	138	indicaciones.....	242
reacciones adversas.....	139	reacciones adversas.....	242
Lormetazepán.....	50	Neurofisiología	
Loxapina		Bibliografía.....	28
generalidades.....	95	Neurofisiología.....	6
Lozapina		Neuromoduladores.....	13
indicaciones.....	95	Neurotransmisores.....	14
Magnesio		Nifedipina	
bibliografía.....	191	indicaciones en psiquiatría.....	200
contraindicaciones.....	191	Nimodipina	
historia.....	189	indicaciones en psiquiatría.....	204
indicaciones.....	190	Norepinefrina	
mecanismo de acción.....	190	funciones.....	18
metabolismo.....	190	Obesidad, definición.....	271
reacciones adversas.....	191	Olanzapina	
Maprotilina		contraindicaciones.....	108
contraindicaciones.....	244	generalidades.....	106
indicaciones.....	243	indicaciones.....	107
reacciones adversas.....	245	reacciones adversas.....	108
Maprotilina como hipnótico.....	56	Olistat como depresor del apetito.....	274
Mazindol como depresor del apetito.....	273	Oxcarbamacepina en psiquiatría.....	176
Metilfenidato		Paroxetina	
contraindicaciones como antidepresivo.....	250	contraindicaciones.....	233
contraindicaciones.....	269	indicaciones.....	232
indicaciones como antidepresivo.....	250	reacciones adversas.....	233
indicaciones.....	268	Pentoxifilina como estimulante.....	290
reacciones adversas como antidepresivo.....	251	Pimozide	
reacciones adversas.....	269	generalidades.....	99
Metilfenidato como antidepresivo.....	250	indicaciones.....	100
Metilfenidato en adultos mayores deprimidos.....	268	reacciones adversas.....	100
Metilfenidato en cuadros demenciales.....	269	Piracetan.....	291
Metilfenidato en el tratamiento del insomnio.....	57	Piritioxina.....	291
Midazolán.....	47	Potencialización de antidepresivos por metilfenidato.....	269
Milnacipran		Potencializadores del Gaba	
contraindicaciones.....	220	clasificación.....	40
indicaciones.....	220	Potencializadores del receptor postsináptico	
reacciones adversas.....	220	clasificación.....	40
Mirtazapina		Precursores de la síntesis de monoaminas	
contraindicaciones.....	241	clasificación.....	40
indicaciones.....	240	Principios generales, bibliografía.....	5
reacciones adversas.....	241	Principios generales, diagnóstico presuntivo.....	1
Moclobemide		Principios generales, instruir al paciente.....	5
contraindicaciones.....	249	Principios generales, introducción.....	1
indicaciones.....	248	Principios generales, lo primero.....	1
reacciones adversas.....	249	Principios generales, no poseen efecto mágico.....	2
Modificadores del ambiente iónico		Principios generales, no usar polifarmacia.....	3
clasificación.....	41	Principios generales, tomar en cuenta factores placebo.....	3
Molindona			
contraindicaciones.....	99		

Principios generales, tratamiento individual.....	2	Sueño normal.....	42
Principios generales, tratamiento sintomático ...	2	fases.....	42
Principios generales, usar la menor dosis efectiva .....	4	Sueño profundo	
Prometazina		características.....	42
contraindicaciones como ansiolítico.....	149	Sueño profundo etapa IV.....	43
generalidades.....	75	Sueño profundo, etapa I.....	43
indicaciones como ansiolítico.....	149	Sueño profundo, etapa III.....	43
reacciones adversas como ansiolítico.....	149	Sueño REM	
Prometazina como ansiolítico.....	148	características.....	43
Prometazina como antiparkinsoniano,		Sulbutiamina como estimulante.....	289
indicaciones.....	284	Sulpiride	
Prometazina como antiparkinsoniano,		contraindicaciones.....	260
reacciones adversas.....	285	generalidades.....	100
Prometazina como hipnótico.....	54	indicaciones.....	101, 259
Propranolol		reacciones adversas.....	260
contraindicaciones como ansiolítico... 144, 194		Teorías	
generalidades.....	143	enfoque biológico.....	30
indicaciones como ansiolítico.....	144, 193	Teorías biológicas	
reacciones adversas como ansiolítico.....	144, 195	bibliografía.....	34
Psicofármacos, definición de .....	1	Teorías biológicas, introducción .....	30
Psiquiatría biológica .....	30	Teorías, enfoque psicodinamista .....	30
Quetiapina		Teorías, enfoque social .....	30
contraindicaciones.....	97	Tianeptino	
generalidades.....	96	contraindicaciones.....	255
indicaciones.....	97	indicaciones.....	255
reacciones adversas.....	98	reacciones adversas.....	255
Reboxetina		Tiapride	
contraindicaciones.....	246	contraindicaciones.....	102
indicaciones.....	245	generalidades.....	101
reacciones adversas.....	246	indicaciones.....	101
Receptores		reacciones adversas.....	102
funciones .....	26	Tienobenzodiazepínicos	
Receptores post sinápticos .....	26	derivados.....	106
Receptores pre sinápticos.....	27	Tioridazina	
Retardo mental, antidepresivos en el .....	265	contraindicaciones.....	82
Risperidona		generalidades.....	81
contraindicaciones.....	105	indicaciones.....	81
generalidades.....	104	reacciones adversas.....	83
indicaciones.....	105	Tiotixeno	
reacciones adversas.....	105	contraindicaciones.....	85
Serotonina		generalidades.....	84
funciones .....	21	indicaciones.....	85
Sertralina		reacciones adversas.....	86
contraindicaciones.....	235	Tioxantenos	
indicaciones.....	234	clasificación.....	37
reacciones adversas.....	235	Tirosina como antidepresivo.....	247
Sibutramina como depresor del apetito .....	273	Topiramato	
Síndrome de impregnación maligna .....	74	contraindicaciones.....	173
Síntesis de monoaminas, Precursores .....	247	reacciones adversas.....	173
Somnolencia por ansiolíticos .....	158	Topiramato indicaciones en psiquiatría.....	172
Spiperone		Transmisión dopaminérgica, factores que la modifican.....	17, 19, 22, 23
generalidades.....	91	Trastornos afectivos	
Sueño		alteraciones hidroelectrolíticas.....	33
higiene del .....	44	aminas biógenas .....	33
		teorías biológicas .....	33

Trastornos ansiosos, ansiolíticos en los .....	154	Vitaminas y función sináptica .....	13
Trazodone		Xantinas	
contraindicaciones.....	238	bibliografía.....	278
indicaciones.....	238	clasificación.....	41
reacciones adversas.....	239	Xantinas en cansancio.....	277
Triazolán.....	48	Xantinas en somnolencia.....	277
Trifluoperazina		Xantinas, acciones farmacológicas .....	277
contraindicaciones.....	76	Xantinas, contraindicaciones .....	277
generalidades .....	76	Xantinas, indicaciones .....	277
indicaciones.....	76	Xantinas, introducción .....	276
reacciones adversas.....	78	Xantinas, química .....	276
Triptofano como antidepresivo.....	248	Xantinas, reacciones adversas.....	278
Vasodilatadores cerebrales		Ziprazidona	
BIBLIOGRAFÍA.....	290	contraindicaciones.....	110
clasificación .....	41	generalidades.....	109
Vasodilatadores cerebrales, introducción.....	290	indicaciones.....	109
Venlafaxina		reacciones adversas.....	110
contraindicaciones.....	218	Zolpidén.....	51
indicaciones.....	218	Zuclopentixol	
reacciones adversas.....	219	contraindicaciones.....	87
Verapamilo		generalidades.....	87
contraindicaciones.....	203	indicaciones.....	87
indicaciones en psiquiatría.....	202	reacciones adversas.....	87
reacciones adversas.....	203		

**CAPITULO I: PRINCIPIOS GENERALES CON EL USO DE PSICOFARMACOS..... 1**

I.1 INTRODUCCIÓN: ..... 1  
 I.2 DEFINICION DE PSICOFÁRMACO: ..... 1  
 I.3 LO PRIMERO QUE HAY QUE HACER:..... 1  
 I.4 DIAGNOSTICO PRESUNTIVO EN PSICOFARMACOLOGIA: ..... 1  
 I.5 TRATAMIENTO SINTOMATICO UNICAMENTE: ..... 2  
 I.6 NO POSEEN EFECTO MAGICO: ..... 2  
 I.7 TRATAMIENTO INDIVIDUAL: ..... 2  
 I.8 NO USAR POLIFARMACIA:..... 3  
 I.9 SIEMPRE TOMAR EN CUENTA FACTORES PLACEBO: ..... 3  
 I.10 USAR LA MENOR DOSIS EFECTIVA: ..... 4  
 I.11 INSTRUIR AL PACIENTE:..... 5  
 I.12 BIBLIOGRAFIA: ..... 5

**CAPÍTULO II: GENERALIDADES DE NEUROFISIOLOGÍA Y NEUROBIOQUÍMICA..... 6**

II.1 INTRODUCCIÓN: ..... 6  
 II.2 LA NEURONA:..... 6  
 II.3 LA SINAPSIS: ..... 7  
     II.3.1 Extremo presináptico: ..... 8  
     II.3.2 Hendidura sináptica: ..... 9  
     II.3.3 Extremo postsináptico:..... 9  
 II.4 FISILOGÍA DEL IMPULSO NERVIOSO: ..... 9  
 II.5 OTROS FACTORES QUE MODIFICAN LA FUNCIÓN SINÁPTICA: ..... 13  
     II.5.1 Iones: ..... 13  
     II.5.2 Vitaminas: ..... 13  
     II.5.3 Hormonas:..... 13  
     II.5.4 Neuromoduladores: ..... 13  
 II.6 NEUROTRANSMISORES: ..... 14  
     II.6.1 Catecolaminas: ..... 15  
     II.6.2 Indolaminas:..... 20  
     II.6.3 Ácido gamma-aminobutírico (GABA) : ..... 22  
     II.6.4 Glutamato:..... 23  
     II.6.5 Glicina: ..... 24  
     II.6.6 Acetilcolina: ..... 25  
     II.6.7 Histamina: ..... 25  
 II.7 RECEPTORES: ..... 26  
     II.7.1 Receptores postsinápticos: ..... 26  
     II.7.2 Receptores presinápticos: ..... 27  
 II.8 BIBLIOGRAFIA: ..... 28

**CAPITULO III: TEORIAS BIOLOGICAS DE LOS TRASTORNOS MENTALES..... 30**

III.1 INTRODUCCION: ..... 30  
     III.1.1 El enfoque psicodinamicista: ..... 30  
     III.1.2 El enfoque biológico:..... 30  
     III.1.3 El enfoque social:..... 30  
 III.2 PSIQUIATRIA BIOLOGICA: ..... 30  
 III.3 TEORIAS BIOLOGICAS DE LA ESQUIZOFRENIA: ..... 31  
     III.3.1 Teoría dopaminérgica de la esquizofrenia:..... 31  
     III.3.2 Teoría del estado de sobrealerta de la esquizofrenia:..... 31  
 III.4 TEORIAS BIOLOGICAS DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS: ..... 33  
     III.4.1 Alteración de las aminas biógenas: ..... 33

III.4.2 Alteraciones Hidroelectrolíticas:.....	33
III.5 TEORIAS BIOLOGICAS DE LA ANSIEDAD:.....	33
III.5.1 Teoría del déficit de GABA .....	34
III.5.2 Teoría de la disrritmia límbica:.....	34
III.6 BIBLIOGRAFIA:.....	34

## CAPITULO IV: CLASIFICACION DE LOS PSICOFARMACOS

.....	35
IV.1 INTRODUCCIÓN:.....	35
IV.2 FASES DE LA ACCIÓN DE LOS DEPRESORES:.....	35
IV.2.1 Fase aguda:.....	35
IV.2.2 Fase supresión o síndrome de abstinencia:.....	35
IV.2.3 Fase de ligera depresión:.....	36
IV.3 FASES DE LA ACCIÓN DE LOS ESTIMULANTES:.....	36
IV.3.1 Fase aguda:.....	36
IV.3.2 Fase supresión o síndrome de abstinencia:.....	36
IV.3.3 Fase de ligera estimulación:.....	36
IV.4 DEPRESORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:.....	36
IV.4.1 Hipnóticos:.....	37
IV.4.2 Antipsicóticos:.....	37
IV.4.3 Ansiolíticos:.....	38
IV.4.4 Anticonvulsivantes:.....	39
IV.4.5 Antiparkinsonianos-antihistamínicos:.....	39
IV.4.6 lones con uso psiquiátrico:.....	39
IV.5 ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	39
IV.5.1 Antidepresivos:.....	39
IV.5.2 Anfetaminas:.....	41
IV.5.3 Depresores del apetito:.....	41
IV.5.4 Xantinas:.....	41
IV.5.5 Antiparkinsonianos anticolinérgicos:.....	41
IV.5.6 Estimulantes débiles del SNC:.....	41
IV.5.7 Vasodilatadores cerebrales :.....	41
IV.5.8 Eubióticos cerebrales:.....	41
IV.6 BIBLIOGRAFIA:.....	41

## CAPITULO V: HIPNOTICOS.....

.....	42
V.1 DEFINICION DE TERMINOS:.....	42
V.2 SUEÑO NORMAL:.....	42
V.2.1 Fases del sueño:.....	42
V.2.2 Higiene del sueño:.....	44
V.3 INSOMNIO:.....	46
V.3.1 Tipos de insomnio:.....	47
V.4 tratamiento farmacológico:.....	47
V.4.1 Benzodicepinas hipnóticas:.....	47
V.4.2 Imidazopiridinas, Zolpidén:.....	51
V.4.3 Hidrato de Cloral:.....	51
V.4.4 Antipsicóticos hipnóticos:.....	53
V.4.5 Antihistamínicos:.....	54
V.4.6 Antidepresivos sedantes:.....	55
V.4.7 Metilfenidato:.....	57
V.10 BIBLIOGRAFIA:.....	57

## CAPITULO VI: ANTIPSIKOTICOS.....

.....	59
VI.1 INTRODUCCION:.....	59
VI.2 CARACTERISTICAS GENERALES:.....	59
VI.2.1 Controlan las psicosis funcionales y las orgánicas:.....	59
VI.2.2 Controlan la agitación:.....	59

VI.2.3 Tienen acción subcortical: .....	59
VI.2.4 Pueden producir hipotermia: .....	60
VI.2.5 Bajan el umbral a las crisis convulsivas: .....	60
VI.2.6 Pueden producir somnolencia: .....	60
VI.2.7 Extrapiramidalismo: .....	60
VI.2.8 Hipotensión arterial u ortostática: .....	61
VI.2.9 Efectos anticolinérgicos: .....	62
VI.2.10 Fotodermatitis: .....	63
VI.2.11 Impotencia sexual o inhibición de la eyaculación: .....	63
VI.2.12 Aumento de peso: .....	63
VI.2.13 Ictericia colostática: .....	63
VI.2.14 Leucopenia con o sin agranulocitosis: .....	63
VI.2.15 Síndrome de impregnación maligna (NMS) .....	63
VI.2.16 Reacciones alérgicas en piel: .....	64
VI.2.17 Síndrome de galactorrea amenorrea: .....	64
VI.2.18 Sialorrea: .....	64
VI.2.20 Poseen efecto antiemético: .....	64
VI.2.21 Bloquean las aferencias sensoriales: .....	64
VI.3 FASES DURANTE EL TIEMPO DE ADMINISTRACION: .....	64
VI.3.1 Fase de efectos secundarios: .....	64
VI.3.2 Fase de turbulencia: .....	65
VI.3.3 Fase de integración: .....	65
VI.4 PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO: .....	65
VI.5 GRUPOS: .....	66
VI.5.1 Fenotiazinas: .....	66
VI.5.2 Tioxantenos: .....	84
VI.5.3 Butirofenonas: .....	87
VI.5.4 Derivados dibenzodiazepínicos: .....	91
HALLAZGOS CLÍNICOS: .....	94
MANEJO: .....	94
VI.5.5 Derivados dibenzodiazepínicos: .....	95
VI.5.6 Derivados indólicos: .....	98
VI.5.7 Derivados difenilbutilpiperidínicos: .....	99
VI.5.8 Derivados de la benzamida: .....	100
VI.5.9 Derivados del benzisoxazol: .....	104
VI.5.10 Derivados tienobenzodiazepínicos: .....	106
VI.5.11 Derivados benzotiazolpiperacínicos: .....	109
VI.5.12 Derivados dihidrocarbostyriilo: .....	111
VI.6 ESQUEMAS TERAPEUTICOS: .....	113
VI.6.1 Esquizofrenia aguda inhibida: .....	114
VI.6.2 Esquizofrenia aguda agitada: .....	114
VI.6.3 Esquizofrenia crónica: .....	114
VI.6.4 Esquizofrenia crónica resistente: .....	114
VI.6.2 Trastorno bipolar: .....	114
VI.6.3 Psicosis orgánicas transitorias: .....	115
VI.6.4 Pacientes agitados: .....	115
VI.6.5 Insomnio rebelde a tratamiento con benzodiazepinas: .....	115
VI.6.6 Dolor rebelde a tratamiento: .....	115
VI.6.7 Trastornos de la sexualidad: .....	115
VI.6.8 Trastornos ansiosos rebeldes a tratamiento con benzodiazepinas: .....	115
VI.6.9 Retardo mental: .....	116
VI.6.10 Alteraciones de las funciones corporales: .....	116
VI.6.11 Psiquiatría Infantil: .....	116
VI.8 BIBLIOGRAFIA: .....	117
<b>CAPITULO VII: ANSIOLITICOS</b> .....	<b>119</b>

VII.1 INTRODUCCION:.....	119
VII.2 HISTORIA:.....	121
VII.3 CARACTERISTICAS GENERALES:.....	121
VII.4 GRUPOS DE ANSIOLITICOS:.....	122
VII.4.1 Derivados de la benzodicepina:.....	122
VII.4.2 Derivados del difenilmetano:.....	140
VII.4.3 Betabloqueadores:.....	142
VII.4.4 Derivados arilpiperazínicos:.....	145
VII.4.5 Antihistamínicos:.....	146
VII.4.6 Antiadrenérgicos:.....	150
VII.4.7 Antipsicóticos:.....	151
VII.4.8 Antagonistas del calcio:.....	152
VII.4.9 Antidepresivos:.....	153
VII.5. INDICACIONES:.....	154
VII.5.1 Trastornos ansiosos:.....	154
VII.5.2 Crisis histéricas de tipo disociativo:.....	155
VII.5.3 Alcoholismo:.....	155
VII.5.4 Farmacodependencia:.....	155
VII.5.5 Tratamiento del insomnio:.....	155
VII.5.6 Epilepsia:.....	156
VII.5.7 Disrritmia cerebral:.....	156
VII.5.8 Trastornos psicossomáticos:.....	156
VII.5.9 Retardo mental con crisis de agresividad:.....	156
VII.5.10 En psiquiatría infantil:.....	156
VII.5.11 En medicina interna:.....	157
VII.6 CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:.....	157
VII.6.1 Miastenia gravis:.....	157
VII.6.2 Necesidad de mantener alto estado de alerta:.....	157
VII.6.3 Consumidores de otros depresores del SNC:.....	157
VII.6.4 Depresiones inhibidas:.....	157
VII.6.5 Primer trimestre del embarazo:.....	157
VII.6.6 Hepato y nefropatías:.....	157
VII.6.7 Pacientes seniles:.....	158
VII.7 REACCIONES ADVERSAS:.....	158
VII.7.1 Somnolencia:.....	158
VII.7.2 Habitación:.....	158
VII.7.3 Fatiga:.....	158
VII.7.4 Ataxia:.....	158
VII.7.5 Incontinencia de esfínteres:.....	158
VII.7.6 Reacciones paradójicas:.....	158
VII.7.7 Impotencia sexual:.....	159
VII.7.8 Aumento de la libido en la mujer:.....	159
VII.7.9 Aumento de peso:.....	159
VII.7.10 Reacciones alérgicas:.....	159
VII.7.11 Efectos anticolinérgicos:.....	159
VII.7.12 Trastornos asociados a dosis altas:.....	159
VII.8 BIBLIOGRAFIA:.....	159
<b>CAPITULO VIII: ANTICONVULSIVANTES EN PSIQUIATRIA</b>	
.....	161
VIII.1 INTRODUCCION:.....	161
VIII.2 CARBAMACEPINA:.....	161
VIII.2.1 Indicaciones:.....	162
VIII.2.2 Contraindicaciones:.....	163
VIII.2.3 Reacciones adversas:.....	163
VIII.3 ACIDO VALPROICO:.....	164

VIII.3.1 Indicaciones:	165
VIII.3.2 Contraindicaciones:	166
VIII.3.3 Reacciones adversas:	166
VIII.4 CLONAZEPAN:	167
VIII.4.1 Indicaciones:	168
VIII.4.2 Contraindicaciones:	168
VIII.4.3 Reacciones adversas:	169
VIII.5 LAMOTRIGINA:	169
VIII.5.1 Indicaciones:	170
VIII.5.2 Contraindicaciones:	170
VIII.5.3 Reacciones adversas:	170
VIII.6 GABAPENTINA:	171
VIII.6.1 Indicaciones:	171
VIII.6.2 Contraindicaciones:	171
VIII.6.3 Reacciones adversas:	172
VIII.7 TOPIRAMATO:	172
VIII.7.1 Indicaciones:	173
VIII.7.2 Contraindicaciones:	173
VIII.7.3 Reacciones adversas:	173
VIII.8 FENITOINA:	175
VIII.8.1 Indicaciones:	175
VIII.8.2 Contraindicaciones:	175
VIII.8.3 Reacciones adversas:	175
VIII.9 OXCARBACEPINA:	176
VIII.9.1 Indicaciones:	176
VIII.9.2 Contraindicaciones:	176
VIII.9.3 Reacciones adversas:	176
VIII.10 BIBLIOGRAFIA:	177
<b>CAPITULO IX: IONES CON USO PSIQUIATRICO</b>	<b>179</b>
<b>IX.1 LITIO</b>	<b>179</b>
IX.1.1 HISTORIA:	179
IX.1.2 Mecanismo de acción:	180
IX.1.3 Metabolismo:	181
IX.1.4 Indicaciones:	183
IX.1.5 Contraindicaciones:	184
IX.1.6 Reacciones adversas:	185
IX.1.7 Bibliografía:	186
<b>IX.2 BROMUROS</b>	<b>187</b>
IX.2.1 Historia:	188
IX.2.2 Mecanismo de acción:	188
IX.2.3 Metabolismo:	188
IX.2.4 Indicaciones:	188
IX.2.5 Contraindicaciones:	188
IX.2.6 Reacciones adversas:	189
IX.2.7 Bibliografía:	189
<b>IX.3 MAGNESIO</b>	<b>189</b>
IX.3.1 Historia:	189
IX.3.2 Mecanismo de acción:	190
IX.3.3 Metabolismo:	190
IX.3.4 Indicaciones:	190
IX.3.5 Contraindicaciones:	191
IX.3.6 Reacciones adversas:	191
IX.3.7 Bibliografía:	191

**CAPITULO X: BETABLOQUEADORES Y ANTIADRENERGICOS**

.....	192
X.1 INTRODUCCION:.....	192
X.2 BETABLOQUEADORES:.....	193
X.2.1 Propranolol:.....	193
X.2.2 Atenolol:.....	195
X.3 ANTIADRENERGICOS:.....	197
X.3.1 Clonidina:.....	197
X.4 BIBLIOGRAFIA:.....	199

**CAPITULO XI: ANTAGONISTAS DEL CALCIO**

.....	200
XI.1 ASPECTOS FISIOLÓGICOS DEL CALCIO:.....	200
XI.2 MECANISMOS DE ACCIÓN:.....	200
XI.2.1 Impiden o disminuyen la liberación de NE y D:.....	200
XI.2.2 Aumentan el flujo sanguíneo cerebral:.....	200
XI.2.3 Activan complejos enzimáticos:.....	200
XI.3 NIFEDIPINA:.....	200
XI.3.1 Indicaciones psiquiátricas:.....	201
XI.3.2 Contraindicaciones:.....	201
XI.3.3 Reacciones adversas:.....	201
XI.4 VERAPAMIL:.....	202
XI.4.1 Indicaciones psiquiátricas:.....	202
XI.4.2 Contraindicaciones:.....	203
XI.4.3 Reacciones adversas:.....	203
XI.5 DILTIAZEM:.....	203
XI.6 NIMODIPINA:.....	204
XI.6.1 Indicaciones:.....	204
XI.6.2 Contraindicaciones:.....	204
XI.6.3 Reacciones adversas:.....	204
XI.6 BIBLIOGRAFIA:.....	204

**CAPITULO XII: ANTIDEPRESIVOS**

.....	205
XII.1 INTRODUCCION:.....	205
XII.1.1 Depresión reactiva:.....	205
XII.1.2 Depresión endógena:.....	205
XII.1.3 Depresión primaria:.....	205
XII.1.4 Depresión secundaria:.....	205
XII.1.5 Depresión psicógena:.....	205
XII.1.6 Depresión orgánica:.....	205
XII.1.7 Depresión ansiosa:.....	206
XII.1.8 Depresión inhibida:.....	206
XII.1.9 Depresión psicótica:.....	206
XII.1.10 Depresión atípica:.....	206
XII.1.11 Depresión normal:.....	206
XII.1.12 Depresión patológica:.....	206
XII.1.13 Depresión aguda:.....	206
XII.1.14 Depresión crónica:.....	206
XII.1.15 Depresión resistente:.....	207
XII.2 FACTORES A CONSIDERAR EN LA ELECCIÓN DE UN ANTIDEPRESIVO:.....	207
XII.2.1 Factores que dependen del medicamento:.....	207
XII.2.2 Factores que dependen del paciente:.....	210
XII.3 RESPUESTA A TRATAMIENTO:.....	211
XII.4 CLASIFICACION DE LOS ANTIDEPRESIVOS:.....	212
XII.4.1 Inhibidores de la recaptación de monoaminas:.....	212
XII.4.2 Precursores de la síntesis de monoaminas:.....	249
XII.4.3 Inhibidores de la destrucción de monoaminas:.....	250

XII.4.4 Liberadores de monoaminas:.....	252
XII.4.5 Potencializadores del GABA:.....	254
XII.4.6 Potencializadores del receptor postsináptico:.....	256
XII.4.7 Modificadores del ambiente iónico:.....	258
XII.4.8 Antidepresivos bloqueadores del receptor dopaminérgico:.....	261
XII.4.9 Antidepresivos anfetamínicos:.....	265
XII.4.10 Antidepresivos sedantes:.....	265
XII.5 FASES DE LA ACCION:.....	265
XII. Período de latencia:.....	265
XII. Período antidepresivo propiamente dicho:.....	265
XII.6 INDICACIONES Y ESQUEMAS DE TRATAMIENTO:.....	265
XII.6.1 Depresiones neuróticas:.....	265
XII.6.2 Depresiones orgánicas:.....	266
XII.6.3 Depresiones con aumento de peso:.....	266
XII.6.4 Depresiones con pérdida de peso:.....	266
XII.6.5 Depresiones psicóticas:.....	266
XII.6.6 Depresiones rebeldes a tratamiento:.....	266
XII.6.7 Alcoholismo:.....	266
XII.6.8 Enuresis nocturna:.....	267
XII.6.9 Esquizofrenia esquizoafectiva:.....	267
XII.6.10 Retardo mental con depresión:.....	267
XII.9 BIBLIOGRAFIA:.....	268
<b>CAPÍTULO XIII: ANFETAMINAS.....</b>	<b>271</b>
XIII.1 INTRODUCCION:.....	271
XIII.2 METILFENIDATO:.....	271
XIII.2.1 Indicaciones:.....	271
XIII.2.2 Contraindicaciones:.....	272
XIII.2.3 Reacciones adversas:.....	272
XIII.3 BIBLIOGRAFIA:.....	273
<b>CAPITULO XIV: DEPRESORES DEL APETITO.....</b>	<b>274</b>
XIV.1 DEFINICIÓN:.....	274
XIV.2 GRUPOS DE DEPRESORES DEL APETITO:.....	274
XIV.2.1 Derivados de las anfetaminas:.....	274
XIV.2.2 Mazindol:.....	276
XIV.2.3 Sibutramina:.....	276
XIV.2.4 Orlistat:.....	277
XIV.3 BIBLIOGRAFÍA:.....	277
<b>CAPITULO XV: XANTINAS.....</b>	<b>279</b>
XV.1 INTRODUCCIÓN:.....	279
XV.2 QUÍMICA:.....	279
XV.3 ACCIONES FARMACOLÓGICAS:.....	280
XV.4 INDICACIONES:.....	280
XV.4.1 Disminución de la sedación producida por psicofármacos:.....	280
XV.4.2 Disminución de la sensación de cansancio:.....	280
XV.5 CONTRAINDICACIONES:.....	280
XV.5.1 Gastritis:.....	280
XV.5.2 Cardiopatías descompensadas:.....	281
XV.5.3 Úlcera péptica activa:.....	281
XV.5.4 Personas sensibles al efecto estimulante sobre el SNC:.....	281
XV.6 REACCIONES ADVERSAS:.....	281
XV.6.1 Síntomas de estimulación del SNC:.....	281
XV.6.2 Gastritis:.....	281
XV.7 BIBLIOGRAFÍA:.....	281

<b>CAPITULO XVI: ANTIPARKINSONIANOS</b> .....	282
XVI.1 INTRODUCCION: .....	282
XVI.2 CAUSAS DE EXTRAPIRAMIDALISMO:.....	282
XVI.3 TIPOS CLINICOS:.....	283
XVI.3.1 Parkinsonismo medicamentoso: .....	283
XVI.3.2 Acatisia:.....	284
XVI.3.3 Crisis distónicas: .....	284
XVI.3.4 Crisis atónicas:.....	284
XVI.3.5 Disquinesia tardía: .....	284
XVI.4 TRATAMIENTO:.....	285
XVI.4.1 Antihistamínicos: .....	285
XVI.4.2 Ansiolíticos: .....	289
XVI.4.3 Amantadina: .....	292
XVI.4.4 Litio:.....	292
XVI.4.5 L-DOPA:.....	293
XVI.4.6 Clozapina: .....	293
XVI.4.7 Alfametildopa:.....	293
XVI.4.8 Lecitina: .....	294
XVI.4.9 Bromocriptina: .....	294
XVI.4.10 Fenobarbital: .....	294
XVI.5 BIBLIOGRAFIA: .....	294
<b>CAPÍTULO XVII: ESTIMULANTES DÉBILES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b> .....	296
XVII.1 INTRODUCCIÓN: .....	296
XVII.2 NORCANFAN:.....	296
XVII.2 SULBUTIAMINA:.....	296
XVII.3 ASTENOLIT ©:.....	296
XVII.4 BIBLIOGRAFÍA: .....	296
<b>CAPITULO XVIII: VASODILATADORES CEREBRALES</b> .....	297
XVIII.1 INTRODUCCIÓN: .....	297
XVIII.2 CINARIZINA:.....	297
XVIII.3 BUFLomedil: .....	297
XVIII.4 PENTOXIFILINA: .....	297
XVIII.5 BIBLIOGRAFÍA: .....	297
<b>CAPITULO XIX: EUBIÓTICOS CEREBRALES</b> .....	298
XIX.1 PIRACETÁN:.....	298
XIX.2 PIRITIOXINA:.....	298
XIX.3 BIBLIOGRAFÍA: .....	298
<b>CAPITULO XX: INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS</b> .....	299
XX.1 INTRODUCCION: .....	299
XX.2 INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS: .....	299
XX.2.1 Absorción: .....	299
XX.2.2 Distribución:.....	300
XX.2.3 Metabolismo: .....	300
XX.2.4 Excreción:.....	300
XX.3 INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS: .....	300
XX.3.1 Interacciones aditivas.....	300
XX.3.2 Interacciones sinérgicas.....	300
XX.3.3 Interacciones antagónicas: .....	301
XX.3.4 Interacciones tóxicas:.....	301
XX.4 INTERACCIONES DE GRUPOS DE PSICOFARMACOS: .....	301
XX.4.1 Hipnóticos:.....	301

XX.4.2 Antipsicóticos: .....	302
XX.4.3 Ansiolíticos: .....	304
XX.4.4 Anticonvulsivantes: .....	305
XX.4.5 Antiparkinsonianos: .....	306
XX.4.6 Litio: .....	307
XX.4.7 Antidepresivos: .....	307
XX.4.8 Anfetaminas: .....	309
XX.5 BIBLIOGRAFIA: .....	310
<b>CAPITULO XXI: COMPLICACIONES PSIQUIATRICAS DE DROGAS DE USO MEDICO .....</b>	<b>310</b>
XXI.1 INTRODUCCION: .....	310
XXI.2 DIGITAL: .....	311
XXI.3 CORTICOSTEROIDES: .....	312
XXI.4 DROGAS ANTICOLINERGICAS: .....	312
XXI.5 ANTICONCEPTIVOS ORALES: .....	312
XXI.6 ANTIHIPERTENSIVOS: .....	313
XXI.7 HORMONA TIROIDEA: .....	313
XXI.8 ANTIBIOTICOS: .....	313
XXI.9 AMINAS SIMPATICOMIMETICAS: .....	313
XXI.10 DEPRESORES DEL APETITO: .....	314
XXI.11 BIBLIOGRAFIA: .....	314